

Aus der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und  
internistische Intensivmedizin

(Direktor: Prof. Dr. med. N. Frey)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) mit einer ballonexpandierbaren  
oder einer selbstexpandierbaren biologischen Klappenprothese – Untersuchungen zum  
Einfluss des Klappentyps auf prozedurale und postprozedurale Ergebnisse**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Katharina Kreipe**

aus **Hildesheim**

Kiel **2019**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Derk Frank

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Renner

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.09.2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

## 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1 Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>2 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>3 Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
3.1 Aortenklappenstenose (AKS).....	- 1 -
3.1.1 Relevanz und Epidemiologie .....	- 1 -
3.1.2 Ätiologie.....	- 1 -
3.1.2 Pathophysiologie der degenerativ-kalzifizierenden AKS .....	- 2 -
3.1.3 Klinik und Diagnostik der AKS .....	- 4 -
3.1.5 Therapie der AKS.....	- 6 -
3.2 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI).....	- 8 -
3.2.1 Entwicklung der TAVI.....	- 8 -
3.2.2 TAVI heute.....	- 11 -
3.2.2 Komplikationen.....	- 12 -
3.2.3 Risikostratifizierung .....	- 13 -
3.2.4 Ziel der Studie .....	- 14 -
<b>4. Material und Methoden</b> .....	<b>- 15 -</b>
4.1 Patientenkollektiv und -evaluation.....	- 15 -
4.3 Prozedur .....	- 16 -
4.3.1 Hybrid-OP .....	- 16 -
4.3.2 Aortenklappenprothesen und Kathetersysteme .....	- 16 -
4.3.3 Implantationsverfahren.....	- 20 -
4.3.4 Postinterventionelle Versorgung .....	- 21 -
4.4 Datenerhebung .....	- 22 -
4.5 Statistik.....	- 22 -
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>- 24 -</b>
5.1 Präprozedurale Charakteristika .....	- 24 -
5.1.1 Klinische Parameter .....	- 24 -
5.1.2 Hämodynamische Parameter.....	- 26 -
5.1.3 Blutparameter .....	- 27 -
5.2 Prozedurale Parameter.....	- 30 -
5.3 Postprozedurale Parameter .....	- 33 -
5.3.1 Klinische Endpunkte nach VARC-II.....	- 33 -
5.3.2 Hämodynamische- und Blutparameter post TAVI.....	- 35 -
5.4 Analyse der Parameter bezüglich des Überlebens nach TAVI .....	- 41 -
<b>6 Diskussion</b> .....	<b>- 46 -</b>
6.1 Studienpopulation.....	- 46 -
6.2 Überleben nach TAVI .....	- 47 -
6.2 Größe der Herzklappenprothesen.....	- 49 -
6.3 TAVI als Valve-in-Valve-Verfahren.....	- 50 -
6.3 Verwendung von Kontrastmittel .....	- 50 -
6.4 Liegedauer auf der Intensiv-und Intermediate Care Station .....	- 51 -
6.5 Überleitungsstörungen und Schrittmacherimplantation nach TAVI.....	- 51 -

6.6	Komplikationen an der Zugangsstelle und Blutungen nach TAVI .....	- 54 -
6.7	Schlaganfallrate nach TAVI .....	- 55 -
6.5	Paravalvuläre Insuffizienzen .....	- 57 -
6.6	Begleitende Mitralklappeninsuffizienz .....	- 58 -
6.7	Mittlerer Druckgradient (MPG) über die Aortenklappe .....	- 59 -
6.8	Aortenöffnungsfläche nach TAVI.....	- 60 -
6.9	Pulmonale Hypertension .....	- 61 -
6.10	Ausblick .....	- 62 -
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>- 65 -</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>- 67 -</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>- 77 -</b>
9.1	Abbildungsverzeichnis .....	- 77 -
9.2	Grafikverzeichnis .....	- 78 -
9.3	Tabellenverzeichnis.....	- 79 -
9.4	Ergänzende Datentabellen.....	- 80 -
9.4.1	Anhang zu Tabelle 7 .....	- 80 -
9.4.2	Anhang zu Tabelle 8 .....	- 82 -
9.3	Veröffentlichungen.....	- 86 -

## **2 Abkürzungsverzeichnis**

ACC – American College of Cardiology

AHA – American Heart Association

AI – Aortenklappeninsuffizienz

AKE – Aortenklappenersatz

AKS – Aortenklappenstenose

AÖF – Aortenöffnungsfläche

ARF – Akutes Rheumatisches Fieber

AV-Block – Atrioventrikulärer Block

BAV – Ballonarteriovalvuloplastie

BNP – Brain Natriuretic Peptide

CCS – Canadian Cardiovascular Society

CMR – kardiale Magnetresonanztomographie

CRP – C-reaktives Peptid

CT – Computertomographie

CVER – CoreValve Evolut R

EACS – European Association of Cardio Thoracic Surgery

EKG – Elektrokardiogramm

ESC – European Society of Cardiology

F – French

GAS – Gruppe A Streptokokken

GARY – German Aortic Valve Registry

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

Hb – Hämoglobin

HK – Herzkatheter

hsTNT – high sensitive Troponin T

IL – Interleukin

INR – International Normalized Ratio

KBAKS – kongenital bikuspidale Aortenklappe

KHK – Koronare Herzkrankheit

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MI – Mitralklappeninsuffizienz

MPG – mean pressure gradient (mittlerer Druckgradient über die Aortenklappe)

MS – Mitralklappenstenose  
NYHA – New York Heart Association  
PAH – Pulmonalarterielle Hypertonie  
PAP – pulmonal artery pressure (pulmonalarterieller Druck)  
Partner – Placement of Aortic Transcatheter Valves  
PPG – peak pressure gradient (Spitzendruckgradient über die Aortenklappe)  
PTT – Partielle Thromboplastin Zeit  
S3 – Sapien 3  
STS – Society of Thoracic Surgeons  
SV<sub>i</sub> – Stroke Volume Index  
TAVI – Transkatheter Aortenklappenimplantation  
TEE – Transösophageale Echokardiographie  
TNF – Tumor Nekrose Faktor  
TTE – Transthorakale Echokardiographie  
VARC – Valve Academic Research Consortium  
V<sub>max</sub> – maximaler Fluss über die Aortenklappe

## **3 Einleitung**

### **3.1 Aortenklappenstenose (AKS)**

#### **3.1.1 Relevanz und Epidemiologie**

Die Aortenklappenstenose (AKS) stellt zurzeit nach der Hypertonie und der Koronaren Herzkrankheit (KHK) die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt dar. Dort ist sie mit einer Prävalenz von 3% bei über 75-Jährigen und mit einem Anteil von 43,1% die häufigste Herzklappenerkrankung (1,2). Studien von Nkomo et al. in den USA und von Lung et al. in Europa zeigten eine starke Prävalenzzunahme der AKS in höherem Alter (1,3). Sie ist eine chronisch progressive Erkrankung, die ohne adäquate Therapie mit einer hohen Mortalitätsrate von bis zu 50% innerhalb eines Jahres nach dem Auftreten von Symptomen und einer Überlebensprognose von im Mittel zwei bis drei Jahren assoziiert ist (2,4–6). Im Zusammenhang mit dem demographischen Wandel in der westlichen Welt erlangt die AKS mit ihren hohen Kosten für Forschung, Diagnostik und Therapie somit eine immer größere Bedeutung für die Gesellschaft und das Gesundheitssystem. Die Forschung an der Ätiologie und Pathophysiologie, an der Identifizierung von Risikofaktoren und an der Verbesserung von Therapiemöglichkeiten ist daher von großem Interesse (7,8).

Die einzige Möglichkeit, die AKS hinsichtlich einer Lebensverlängerung, Lebensqualitätssteigerung und Symptomverbesserung zu behandeln, ist der Aortenklappenersatz (9). Der konventionelle, chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) stellt den Goldstandard der Therapie der AKS dar (10). Trotzdem werden ca. 33% der Patienten mit schwerer, symptomatischer AKS nicht zum AKE zugelassen, weil die Operation ein zu hohes Risiko für sie darstellt (11). Seit 2002 gibt es die Möglichkeit des minimalinvasiven Ersatzes der Aortenklappe über einen Katheter, die Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI). Sie hat sich seither durch zahlreiche Studien, Register, technische Innovationen und klinische Erfahrung für bestimmte Patientengruppen mit degenerativ-kalzifizierender AKS als bewährte Alternative zum AKE in den Leitlinien etabliert.

#### **3.1.2 Ätiologie**

Die häufigsten Entitäten der AKS sind erworben degenerativ-kalzifizierend (82%), postinflammatorisch-rheumatisch (11%) oder angeboren kongenital-bikuspid (5%), wobei in dieser Arbeit das Augenmerk auf der degenerativ-kalzifizierenden Form liegen soll. Sie hat in

der Prävalenz in den westlichen Ländern die rheumatische und kongenitale Form in hohem Maße verdrängt (2,12).

Risikofaktoren für die kalzifizierende AKS sind, ähnlich denen für Atherosklerose, höheres Alter, männliches Geschlecht, Hypertonie, Rauchen, erhöhtes Lipoprotein a und LDL-Cholesterin sowie eine positive Familienanamnese. Das Fortschreiten der chronisch-progressiven Erkrankung ist besonders mit dem Grad der ursprünglichen Kalzifikation, aber auch mit Faktoren wie hohem Alter, männlichem Geschlecht, einer zusätzlich bestehenden kongenital-bikuspiden Entität, linksventrikulärer Dysfunktion, KHK, Nierenversagen und Dialyse assoziiert. Das Fortschreiten der kalzifizierenden AKS geht rapider vonstatten als bei der rheumatischen oder der bikuspid-kongenitalen Form (13,14). Nur 10-15% der Aortenkalzifikationen bei Personen mit einem erhöhten Risiko führen zu einer Obstruktion. Sobald sie auftritt, schreitet sie jedoch bei fast allen Patienten bis zu einem operationswürdigen Grad fort (7,14).

### **3.1.2 Pathophysiologie der degenerativ-kalzifizierenden AKS**

Die gesunde Aortenklappe besteht aus drei geschmeidigen Segeln, die physiologisch weniger als 1mm dick sind. Sie ist apikal und basal von Endothel bedeckt und besteht von aortal nach ventrikulär aus der Fibrosa, der zu den Seiten hin dicker werdenden Spongiosa und der Ventrikularis. Die Klappe ist in einem Netzwerk aus Kollagenfasern, dem sogenannten Aortenannulus, verankert. Pathophysiologische Prozesse fördern die Verdickung und Versteifung der Aortenklappe, konsekutiv die Verkleinerung der Aortenöffnungsfläche (AÖF) und eine Verminderung der Exkursion der Segel während der Systole. Durch den somit erhöhten Widerstand steigt der Druck im linken Ventrikel, der nötig ist, um das Blut während der Systole in die Aorta zu befördern. Diese Erhöhung der Nachlast führt zu einer vermehrten Wandspannung und einer kompensatorischen, konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Durch die Hypertrophie steigt auch der enddiastolische Druck, was zu einer erschwerten Füllung des linken Ventrikels, einer verstärkten linksatrialen Kontraktion und einer erhöhter Vorlast führt. Es kommt zu einer systolischen oder kombiniert systolisch-diastolischen Herzinsuffizienz, die zusätzlich durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des hypertrophischen Myokards und der koronaren Mangel durchblutung progredient ist (6).

Die kalzifizierende AKS entsteht laut aktuellen Forschungsergebnissen durch aktive Entzündungs- und Versteifungsprozesse, ähnlich den pathophysiologischen Vorgängen bei der Entstehung einer Atherosklerose. In der Entstehungsphase entwickeln sich durch mechanisch-hämodynamischen Stress im Sinne eines unregelmäßigen Blutflusses über die Aortenklappe,



vor allem an der gefäßzugewandten Seite im Bereich des Aortenannulus, Endothelschäden. Durch diese wandern chronisch Entzündungszellen wie Makrophagen, Mastzellen und T-Lymphozyten ein. Sie produzieren proinflammatorische Cytokine wie transforming growth factor beta-1, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF) und Interleukin-1(IL)beta. Durch die Schäden im Endothel lagern sich außerdem Lipide wie LDL-Cholesterin und Lipoprotein a im Klappengewebe ein, die durch Oxidation cytotoxisch verändert werden und so zur Unterhaltung der Entzündungsprozesse beitragen. Interstitielle Fibroblasten werden in Myofibroblasten umgewandelt, die Enzyme wie Metalloproteasen produzieren. Die Metalloproteasen bauen das physiologische Gewebe ab und die Myofibroblasten wandeln es in dysorganisiertes, fibrotisches Gewebe um. Histologisch sind Neovaskularisationen vor allem in den Bereichen starker Entzündung zu finden. Diese Gefäße exprimieren interzelluläre Adhäsionsmoleküle, was die Einwanderung von Entzündungszellen begünstigt. Sie sind außerdem nicht so funktionsfähig wie physiologische Gefäße und begünstigen Gewebeeinblutungen (2,15).

Auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron System scheint eine pathophysiologische Rolle zu spielen. Das Angiotensin Converting Enzym reichert sich über eine vermehrte Apolipoprotein B-Retention in stenotischen Klappen an. Das verstärkt produzierte Angiotensin-II wirkt auf den Myofibroblasten profibrotisch und proinflammatorisch (16).

Schon in der Entstehungsphase können Mikrokalzifikationen im Klappengewebe in Regionen von Lipidablagerungen beobachtet werden. Die Apoptose interstitieller und inflammatorischer Zellen sowie die Bildung von Apoptosekörperchen fördern diese Kalzifikationen über die Ablagerung von Kalkbestandteilen auf ihrer Oberfläche (17).

Ein zentraler Schritt in der Pathophysiologie der kalzifizierenden AKS ist die Entstehung von osteoblastenähnlichen Zellen aus Myofibroblasten und pluripotenten, mesenchymalen Stammzellen. Der Trigger für diese Umwandlung scheint die Lipidakkumulation im Klappengewebe zu sein. Sie führt außerdem zur Produktion von Knochenmatrixproteinen und osteoblastenspezifischen Proteinen und regt zahlreiche Knochenstoffwechselsignalwege an (17). Erkrankungen mit pathologischem Knochenumbau wie Osteoporose, chronische Niereninsuffizienz, Morbus Paget oder Vitamin D Stoffwechselstörungen sind gleichzeitig mit einer vermehrten Kalzifikation von Herzklappen und Gefäßen assoziiert (2,15).

Im Krankheitsverlauf beginnt die Progressionsphase. Sie ist durch einen sich gegenseitig immer weiter verstärkenden Prozess aus Kalzifikation, Klappeninkongruenz, Klappenendothelschäden und daraus resultierendem mechanischem Stress charakterisiert (2).

### 3.1.3 Klinik und Diagnostik der AKS

Typisch für die Klinik der AKS ist eine lange, symptomlose Latenzperiode, die sich, sobald Symptome auftreten, in ein sich rapide verschlechterndes klinisches Bild mit infauster Prognose umwandelt (2,4,6,18). Klassische Symptome sind Angina pectoris, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen. Viele Patienten bemerken die Symptome durch eine Leistungsminderung im Alltag. Eine genaue Anamnese zur frühen Identifizierung der Erkrankung und die Identifizierung von relevanten Komorbiditäten ist von hoher Bedeutsamkeit. Für asymptomatische Patienten wurden Risikofaktoren für die Entwicklung von Symptomen und kardialen Komplikationen ermittelt. Zu diesen gehören ein höheres Alter, Risikofaktoren der Atherosklerose, Blutdruckveränderungen, ST-Streckensenkungen im Elektrokardiogramm (EKG), ein erhöhter Druckgradient während körperlicher Betätigung, Klappenkalzifikationen, linksventrikuläre Hypertrophie und verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (10). In der Auskultation fällt ein 3/6 oder lauterer crescendo-decrescendo Systolikum mit punctum maximum über dem zweiten Intercostalraum parasternal rechts mit Ausstrahlung in die Carotiden und ein zweiter Herzton ohne Aortenkomponente auf. Der Puls ist schwächer und verspätet im Vergleich zum physiologischen Puls (pulsus parvus et tardus). Die Stadien der AKS verlaufen vom Risikostadium A über das progressive Stadium B und das schwere asymptomatische Stadium C bis hin zum schweren symptomatischen Stadium D. In jedes Stadium werden das Vorhandensein von Symptomen, die Klappenanatomie, hämodynamische Parameter und die linksventrikuläre Funktion einbezogen. Zur Bestimmung des Schweregrades werden der mittlere Druckgradient (mean pressure gradient, MPG), der maximale Druckgradient (peak pressure gradient, PPG), der maximale Fluss ( $V_{\max}$ ) sowie die AÖF herangezogen (6). Tabelle 1a und 1b zeigen die Einteilung und Kategorien der AKS. Die schwere AKS ist definiert über eine AÖF unter  $1\text{ cm}^2$ , bzw. unter Einbeziehung der Körpergröße unter  $0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ , oder einem MPG von über 40mmHg zusammen mit einem PPG von über 64mmHg und einer  $V_{\max}$  von über 4m/s (18,19). Da ab einer Einteilung der AKS als schwer ein Interventionsbedarf besteht, ist eine genaue Diagnostik hier besonders wichtig. Die AÖF kann sich in Abhängigkeit von funktionellem Status, Druckgradienten, der Flussrate, der linksventrikulären Funktion und Morphologie, einer Aortenklappeninsuffizienz (AI), dem Blutdruck, der Körpergröße und dem Grad der Kalzifikationen verändern und sollte somit in der Diagnostik immer in Kombination mit diesen Faktoren betrachtet werden (18,20). Bei den meisten Patienten korrelieren kleine AÖF mit schnellem Fluss über die Aortenklappe und hohen Druckgradienten. Bei dieser als „High-gradient AS“ bezeichneten Form gilt ein schwerer Grad der AS unabhängig vom Fluss über die Aortenklappe als wahrscheinlich (20). Dennoch

gibt es Patienten mit inkonsistenten Messungen, bei denen bei einer hochgradig verkleinerten AÖF der MPG und der Fluss über die Aortenklappe nicht übermäßig erhöht sind (21,22). Diese „Low-flow, low-gradient“ AKS kommt durch eine inkomplette Öffnung der Aortenklappe bei niedrigem Fluss durch linksventrikuläre Dysfunktion zustande und ist definiert über eine AÖF  $<1\text{cm}^2$ , einem MPG  $<40\text{mmHg}$  und einer EF  $<50\%$ . Betroffene Patienten sollten einem Dobutamin-Stresstest unterzogen werden. Eine tatsächlich schwere AKS zeigt hier keine Vergrößerung der AÖF um mehr als  $0,2\text{cm}^2$  oder über  $1\text{cm}^2$  bei deutlicher Erhöhung des MPG. Kann die AÖF auf  $>1\text{cm}^2$  erhöht werden, spricht man von „pseudoschwerer“ AKS. Der MPG bleibt hierbei konstant (20). Inkonsistente Messungen können auch als „paradoxe“ schwere AKS bei erhaltener LVEF auftreten. Hierbei liegen eine AÖF  $<1\text{cm}^2$ , ein MPG  $<40\text{mmHg}$  und eine LVEF  $>50\%$  vor. Dies lässt sich am ehesten durch einen kleinen linken Ventrikel, Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie erklären und kommt meist bei älteren Patienten vor. Hierbei ist besondere diagnostische Sorgfalt gefordert. Es sollten alle Echokardiographiedaten erneut überprüft sowie eine Bestimmung des Kalzifikationsgrades im CT durchgeführt werden (10,20,22). Bei der als „Normal-flow, low gradient AKS“ bezeichneten Form mit einem MPG  $<40\text{mmHg}$  und einer AÖF  $<1$  bei einer LVEF  $>50\%$  und einem Stroke Volume Index (SVi)  $<35\text{ml/m}^2$  gilt eine schwere AKS als unwahrscheinlich. In diesem Fall raten die Leitlinien der ESC zu einer erneuten Evaluation der Daten, da eine Intervention hier keinen Vorteil erbringen würde (20,23).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) und Doppler-Echokardiographie ist das vorrangige Mittel zur Diagnostik und Kategorisierung der AKS. Zur Verifizierung und Erweiterung der Daten können die transösophageale Echokardiographie (TEE), die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) und die Computertomographie (CT) beitragen. Zusätzlich zu MPG, PPG,  $V_{\text{max}}$  und AÖF werden die genaue Klappenmorphologie und -geometrie, der Grad der Kalzifikationen, die übrigen Herzklappen, der linke Ventrikel bezüglich LVEF, Größe und Wanddicke, der pulmonalarterielle Druck (PAP) und die Morphologie der Aorta und der Herzkranzgefäße erfasst. Eine Herzkatheteruntersuchung wird nur noch empfohlen, wenn die nichtinvasive Diagnostik ergebnislos bleibt oder im Gegensatz zu klinischen Auffälligkeiten steht (6,10,24). Für die Untersuchung asymptomatischer Patienten kann ein Stress-Test mit strenger Blutdruck- und EKG-Kontrolle helfen, AKS-assoziierte Symptome aufzudecken und prognostisch negative Merkmale wie eine pathologische Blutdruckreaktion oder ST-Streckensenkungen zu erkennen (18,25).

Tabelle 1a: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose in normal, mild, moderat

Schweregrad	V <sub>max</sub> (m/s)	MPG (mmHg)	AÖF (cm <sup>2</sup> )
normal	< 2,5	/	3-4
mild	2,5-2,9	< 25	1,5-2
moderat	3-4	25-40	1-1,5

Informationen aus Bonow et al.: ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease(Quelle (26))

V<sub>max</sub>= maximaler Fluss über die Aortenklappe, MPG= mean pressure gradient (mittlerer Druckgradient über die Aortenklappe), AÖF= Aortenöffnungsfläche

Tabelle 1b: Kategorien der schweren Aortenklappenstenose

Kategorie	V <sub>max</sub> (m/s)	MPG (mmHg)	AÖF (cm <sup>2</sup> )	EF (%)	SVi (ml/ m <sup>2</sup> )
High-gradient AKS (normal flow/low flow) (normal EF/low EF)	≥ 4	≥ 40	< 1		
Normal-flow, low-gradient AKS -preserved EF	< 4	< 40	< 1	≥ 50	> 35
Low-flow, low-gradient AKS - reduced EF	< 4	< 40	1	< 50	≤ 35
Dobutamin-Stresstest:					
> pseudoschwere AKS			>1		
> schwere AKS			<1		
- preserved EF				≥ 50	

Informationen aus Baumgartner H et al.: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, Europ. Heart J., 38:2739-2791(20)

V<sub>max</sub>= maximaler Fluss über die Aortenklappe, MPG= mean pressure gradient (mittlerer Druckgradient über die Aortenklappe), AÖF= Aortenöffnungsfläche, EF= Ejektionsfraktion, SVi= Stroke Volume Index, AKS= Aortenklappenstenose

### 3.1.5 Therapie der AKS

Der Goldstandard in der Therapie der AKS ist der frühe chirurgische AKE, von dem eine Verbesserung des Langzeitüberlebens, von Symptomen, der Belastbarkeit und Lebensqualität nachgewiesen sind (4,9,10,18,19). Die European Association of Cardiothoracic Surgery (EACS) und die Society of Thoracic Surgeons (STS) berichten über eine operative Mortalitätsrate von

1-3% bei unter 70-Jährigen und von 4-8% bei über 70-Jährigen. Das perioperative Mortalitätsrisiko wird durch Faktoren wie weibliches Geschlecht, höheres Alter, das Vorliegen von Komorbiditäten, die Durchführung als notfallmäßiger Eingriff, vorherige Herzoperationen, linksventrikuläre Dysfunktion, pulmonale Hypertonie (PAH) und KHK gesteigert. Die Indikation zur Intervention ist abhängig davon, ob die AKS symptomatisch oder asymptomatisch auftritt und ob der MPG über oder unter 40mmHg liegt. Ein AKE wird bei schwerer, symptomatischer high-gradient AKS, also mit einem MPG >40mmHg empfohlen. Für asymptomatische Patienten soll er bei schwerer AKS mit einer LVEF <50%, oder einem abnormalen Belastungstest durchgeführt werden (10,18). Außerdem sollten asymptomatische Patienten mit niedrigem operativen Risiko einem AKE unterzogen werden, wenn die AKS oder die Kalzifikationen an der Aortenklappe sehr schwer sind, eine schnelle Progression oder eine durch die AKS bedingte schwere PAH vorliegen oder stark erhöhte Brain Natriuretic Peptide (BNP) -Werte gemessen wurden. Außerdem wird empfohlen, ein AKE bei Patienten mit schwerer symptomatischer oder asymptomatischer AKS begleitend zu einer kardialen Bypass-, Herzklappen-, oder Aorta Ascendens-Operation durchzuführen (20,27). Die 2017 veröffentlichten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC)/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen richten ein besonderes Augenmerk auf Patienten mit low-flow, low-gradient AKS. Sie empfehlen hier die Durchführung einer Intervention bei Patienten mit reduzierter LVEF, besonders, wenn diese durch eine erhöhte Nachlast bedingt ist. Sowohl Patienten mit als auch ohne Flussreserve profitieren klinisch und bezüglich der LVEF, wobei das Fehlen einer Flussreserve mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Bei Patienten mit „pseudoschwerer“ low-flow, low-gradient AKS sollte nach diesen Leitlinien von einer Intervention abgesehen und eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie begonnen werden. Bei low-flow, low-gradient AKS mit normaler EF sollte die Entscheidung zur Intervention unter besonderer Berücksichtigung bestimmter Kriterien getroffen werden: Besteht eine schwere AKS in Verbindung mit Symptomen, linksventrikulären Dysfunktionen, die nicht anderweitig erklärt werden können und ein hohes Alter sollte eine Intervention in Erwägung gezogen werden. Die Leitlinien nennen hier die Bestätigung der AKS durch ein Calcium-Scoring im CT als wichtigste Maßnahme (20,23,27).

Es gibt keine medikamentöse Therapie, die das Fortschreiten der kalzifizierenden AKS verlangsamen oder aufhalten kann. Sie eignet sich für eine Reduktion und Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten wie eine arterielle Hypertonie oder KHK und zur Stabilisierung des Patienten. Medikamente werden als Unterstützung angewendet, während Patienten auf eine TAVI oder einen AKE warten, und in der palliativen Situation,

wenn weder ein AKE noch eine TAVI in Frage kommen (10,18,19). Es wird empfohlen, Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz mit Digoxin, Diuretika, ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern zu behandeln (10). Studien wie die Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial Impact on Regression (SALTIRE), die Simvastatin and Ezetimib in Aortic Stenosis und die Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTROMER) konnten keinen Effekt einer lipidsenkenden Statintherapie auf das Fortschreiten der AKS oder Klappenkomplikationen nachweisen (2).

Die perkutane Ballonarteriovalvuloplastie (BAV) ist ein Verfahren, bei dem mit einem über einen Katheter eingeführten Ballon die kalzifizierte Aortenklappe aufgesprengt wird. Es wurde zuerst 1986 von Cribier et al. als Alternative zum chirurgischen AKE für inoperable Patienten mit erworbener AKS durchgeführt. Es zeigte zufriedenstellende hämodynamische Ergebnisse, eine daraus resultierende Verbesserung der Symptome Dyspnoe und Angina Pectoris, sowie ein verringertes Auftreten von Synkopen (28,29). In weiteren Studien wurde jedoch von frühzeitigem Wiederauftreten von Symptomen und Komplikationen, hohen Restenosierungs- und Rehospitalisierungsraten und inakzeptablen Ein-Jahres-Mortalitätsraten (45-55%) bei alleiniger Durchführung der BAV berichtet (18,30–32). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen einer alleinigen Therapie mit BAV und einer medikamentösen Therapie. Die Therapie mit einem alleinigen AKE oder einer alleinigen TAVI zeigte sich der BAV mit konsekutivem AKE oder TAVI ebenbürtig (31–33). Basierend auf diesen Studien wurde die BAV als Überbrückungstherapie für Patienten mit operationswürdiger AKS, die von den kurzfristigen hämodynamischen und symptomatischen Auswirkungen profitieren könnten, in die Leitlinien aufgenommen. Dies betrifft Patienten, die wegen zu hoher Instabilität, zu hohen Risiken oder dem Bedarf an dringlicheren, nicht-kardialen Eingriffen auf einen AKE oder eine TAVI warten müssen. Auch für die palliative Situation wird die BAV als mögliche Option empfohlen (10,18,19).

## **3.2 Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)**

### **3.2.1 Entwicklung der TAVI**

1989 konstruierten Anderson et al. eine künstliche, ballonexpandierbare Herzklappe aus einer in einen Draht platzierten Schweineaortenklappe, die sie bis 1992 neun Mal erfolgreich kathetergestützt retrograd in Aortenposition in Schweinen implantierten (34).

Bonhoeffer et al. produzierten 2000 eine künstliche Pulmonalklappe aus einer Rinderjugularvene mit darin enthaltener Klappe, eingebracht in einen ballonexpandierbaren

Stent, und implantierten sie erfolgreich an die Position der nativen Pulmonalklappe von fünf Lämmern (35). Kurz darauf gelang ihnen mit dieser Klappe die erste erfolgreiche perkutane Implantation im Menschen, was die Forschung an der perkutanen Herzklappenimplantation auch an den anderen Klappen stark vorantrieb (36,37).

Die erste perkutane Aortenklappenimplantation im Menschen wurde 2002 von Cribier et al. mit einer künstlichen Aortenklappe aus drei Rinderperikard-Segeln in einem ballonexpandierbaren Stent über einen antegraden, transseptalen Zugangsweg durchgeführt und erzielte zufriedenstellende postinterventionelle, hämodynamische und klinische Ergebnisse. Dieser Fall des 57-jährigen Patienten mit schwerer, kalzifizierter, bikuspidaler Aortenklappe, der aufgrund von hämodynamischer Instabilität und schweren Komorbiditäten nicht operabel war, war bahnbrechend für die folgende, rasante Entwicklung der TAVI (37,38).

Zwei Transkatheteraortenklappenprothesen, die „Sapien“ der Firma Edwards Lifescience (Irvine, Californien) und die „CoreValve“ der Firma Medtronic (Minneapolis, Minnesota) erlangten 2007 die CE-Kennzeichnung und 2011 und 2014 die Anerkennung durch die American Food and Drug Administration und damit den Zugang zum europäischen und US Markt. Sie legten hiermit den Grundstein für einige großangelegte Register und Studien.

In internationalen Registern in Frankreich, Belgien und Großbritannien, die beide Herzklappen zwischen Januar 2007 und April 2010 bei Patienten mit schwerer, symptomatischer AKS testeten, zeigte die TAVI für beide Herzklappen gute Ergebnisse in Bezug auf prozeduralen Erfolg (92,6-98%) und 30-Tages-Überleben (87,3-92,9%) (39–41). Das Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Register zeigte an europaweit 1038 eingeschlossenen Patienten mit Implantation einer Sapien ein 30-Tages-Überleben von 91,5% und ein Ein-Jahres-Überleben von 76,1% (42,43).

Mit der multizentrischen randomisierten Placement of Aortic Transcatheter Valves (Partner)-I Studie konnte in der Kohorte B die Überlegenheit der TAVI mit der ballonexpandierbaren Sapien gegenüber einer Standardtherapie mit Medikamenten und BAV bei inoperablen Patienten mit schwerer, symptomatischer AKS nachgewiesen werden. Endpunkte waren Parameter der hämodynamischen Klappenfunktion, die Symptomatik und die Mortalität nach einem und nach fünf Jahren (30,7 vs. 50,7% und 71,8 vs. 93,6%) (44,45). Hierdurch wurde die TAVI für inoperable Patienten mit schwerer, symptomatischer AKS und einer Lebenserwartung von über einem Jahr 2012 in die Leitlinien der European Society of Cardiology(ESC)/EACTS aufgenommen (10). Die Leitlinien wurden von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax- und Herzchirurgie (DGTHC) als gültig anerkannt (46). In der Kohorte A der Partner-I Studie zeigte

sich die Ebenbürtigkeit der TAVI mit der Sapien mit dem AKE in Hochrisikopatienten mit schwerer, symptomatischer AKS durch nicht signifikante Unterschiede in der Mortalität nach einem (24,3%TAVI vs. 26,8% AKE), zwei (33,9%TAVI vs.35%AKE) und fünf Jahren (67,8% vs. 62% AKE) (47–49).

In der US CoreValve extreme risk- und US CoreValve high risk Studie konnten die Ergebnisse aus beiden Kohorten der Partner-I Studie auch mit der selbstexpandierbaren CoreValve bestätigt werden. Die Überlebensraten waren sowohl bei inoperablen Patienten gegenüber einer Standardtherapie nach einem Jahr und sogar zum ersten Mal auch bei Hochrisikopatienten gegenüber einem AKE nach einem und nach zwei Jahren signifikant höher (50–52).

Die Edwards-Klappe der neuesten Generation, die Sapien 3 (S3), wurde 2014 zugelassen und innerhalb der Partner-II Studie im Studienarm S3HR bei inoperablen und Hochrisikopatienten und im Studienarm S3i erstmals bei Patienten mit intermediärem Risiko getestet. Es zeigten sich nicht nur sehr gute Ergebnisse mit hohen Überlebensraten bei inoperablen- und Hochrisikopatienten (97,8% nach 30 Tagen, 85,6% nach einem Jahr) (53,54), sondern sogar erstmals eine Überlegenheit gegenüber dem AKE bezüglich des kombinierten Endpunkts aus Mortalität, Schlaganfallrate und paravalvulärer AI bei intermediärem Risiko (55). In der Kohorte A der Partner-II Studie wurde die TAVI mit der Sapien-XT, der Edwards-Klappe der zweiten Generation, mit dem AKE bei Patienten mit schwerer, symptomatischer AKS und intermediärem Risiko getestet. In der transfemorale Subgruppe ergab sich eine Überlegenheit der TAVI bezogen auf den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Schlaganfall mit bleibender Behinderung (56).

In der Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation (SURTAVI) Studie konnte die Nichtunterlegenheit der TAVI bei intermediärem Risiko auch mit der selbstexpandierbaren CoreValve gegenüber einem AKE hinsichtlich einem kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Schlaganfall mit bleibender Behinderung nach zwei Jahren (12,6% TAVI, 14% AKE) nachgewiesen werden (57).

Die selbstexpandierbare Transkatheter Aortenklappenprothese der neuesten Generation, die CoreValve Evolut R (CVER), wurde sowohl in der CE-Mark- als auch in der Evolut R U.S.-Studie positiv hinsichtlich Mortalitäts- und Schlaganfallrate und Effektivität nach 30 Tagen getestet (58,59). Die „UK and Ireland CoreValve Evolut R Implanters Registry“ bestätigte diese Ergebnisse und berichtete zudem von sehr niedrigen Komplikationsraten (60).



### 3.2.2 TAVI heute

Die aktuellen Leitlinien beziehen sich auf die Durchführung der TAVI bei der schweren, kalzifizierenden AKS. Ausreichende Studien über die Durchführung der TAVI bei kongenitaler oder rheumatischer AKS existieren bisher noch nicht (22). Für die Durchführung der TAVI stehen heute der vorrangig gewählte transfemorale, der transaortale, transapikale und transsubklaviane Zugang zur Verfügung (22,27). In speziell dafür ausgerichteten Zentren können zusätzlich Zugangswege durch die A.carotis, die V.cava und antegrad durch die Aorta angewendet werden (22).

Die American Heart Association (AHA) und das American College of Cardiology (ACC) empfehlen in ihren aktualisierten Leitlinien von 2017 die Durchführung einer TAVI bei schwerer, symptomatischer AKS bei inoperablen Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zwölf Monaten sowie bei Patienten mit hohem und intermediärem perioperativem Risiko, abhängig von patientenspezifischen Wünschen, Risiken und Charakteristika, die im Herzteam abgewogen und erörtert werden.(61) Die ESC empfiehlt die TAVI als interventionelle Methode ebenfalls bei inoperablen Patienten und bei Patienten mit erhöhtem operativem Risiko. Bei inoperablen Patienten sollen vor allem Komorbiditäten sowie die voraussichtliche Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens beachtet werden. Patienten mit erhöhtem operativem Risiko sollen vor allem bei höherem Alter mit einer TAVI behandelt werden und wenn ein transfemorale Zugangsweg möglich ist (20). In dem Positionspapier der DGK gelten Patienten ab einem STS-Score von >8% oder log. EuroSCORE >20% als Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 3.2.3 Risikostratifizierung). Die DGK empfiehlt hier eine transfemorale TAVI als Therapie der ersten und eine transapikale TAVI als Therapie der zweiten Wahl. Patienten mit einem STS-Score von  $\geq 4-8\%$  oder log. EuroSCORE  $\geq 10-20\%$  gelten als Patienten mit mittlerem perioperativem Risiko. Bei ihnen wird als Erstwahl eine transfemorale und als Zweitwahl eine transapikal TAVI empfohlen. Bei Patienten mit niedrigem Risiko, bei einem STS-Score <4% oder logEuroSCORE <10%, empfiehlt die DGK weiterhin den operativen AKE als Erstlinientherapie (46). Bisher gibt es noch keine ausreichenden Ergebnisse zu der TAVI bei Patienten mit niedrigem perioperativem Risiko oder asymptomatischen Patienten. Auch in den neuen Leitlinien der ESC/EACT von 2017 wurde die TAVI bei Patienten mit niedrigem perioperativem Risiko nicht empfohlen (20,27). Im Hinblick hierauf wurde die TAVI mit der CoreValve in der Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Studie gegen den AKE bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko getestet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität und Schlaganfallrate nach einem und zwei Jahren (62,63).

Das Herzteam sollte aus interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen, Radiologen, kardiovaskulären Anästhesisten und kardiovaskulär geschultem Pflegepersonal bestehen. Die Entscheidung für eine TAVI sollte die Krankengeschichte und den Zustand des Patienten, das Ausmaß der AKS, mögliche Alternativen, die technische Durchführbarkeit der TAVI, Vorteile, Risiken und besonders Wünsche des Patienten und seiner Familie berücksichtigen. Die Ziele der TAVI sind Symptomverbesserung und Überlebensverlängerung bei gleichzeitiger Verhinderung von Komplikationen (22). Generell sollte im Herzteam eine alle Faktoren umfassende Nutzen-Risiko Abwägung stattfinden. Die Leitlinien geben vor, dass die TAVI nur durchgeführt werden sollte, wenn die postoperative Lebenserwartung länger als ein Jahr beträgt, nach zwei Jahren die Erwartung einer höheren Lebensqualität über 25% liegt, oder die Aussicht auf eine Symptomverbesserung von mindestens einer New York Heart Association(NYHA)- oder einer Canadian Cardiovascular Society(CCS)- Funktionsklasse besteht (18,22). Bei gleichzeitig vorliegenden Komorbiditäten, die die Symptomatik des Patienten maßgeblich beeinflussen und die nur durch einen chirurgischen Eingriff behoben werden können, wie z.B. eine KHK mit Bedarf eines Bypasses, sollte dem AKE der Vorrang gegeben werden.

Anatomische Kontraindikationen für eine TAVI sind inadäquate Anulusgrößen, linksventrikuläre Thromben oder ein hohes Risiko für eine koronararterielle Obstruktion. Eine übermäßige Kalzifikation oder Verwindung und ein zu kleiner Durchmesser des Zugangsgefäßes stellen Kontraindikationen für den transfemorale oder transsubklavianen Zugangsweg dar (10).

Eine weitere Indikation für eine TAVI ist das Valve-in-Valve Verfahren. Hierbei wird eine, zuvor meist mittels chirurgischem AKE implantierte, biologische Aortenklappenprothese durch eine Transkatheter Herzklappenprothese ersetzt. Biologische Herzklappenprothesen werden vor allem bei älteren Patienten mit dem Vorteil eingesetzt, dass keine dauerhafte medikamentöse Antikoagulation betrieben werden muss. Ihre Haltbarkeit ist mit ca. zehn Jahren jedoch kürzer als die der mechanischen Klappenprothesen, sodass ein Ersatz degenerierter, verkalkter Bioklappen durch eine TAVI von immer größerer Bedeutung ist.

### **3.2.2 Komplikationen**

Die Hauptkomplikationen der TAVI sind Blutungen und Komplikationen an der Zugangsstelle, Überleitungsstörungen, darunter vor allem Linksschenkelblock und Atrioventrikulärer Block (AV-Block) mit konsekutiver neuer Schrittmacherimplantation, Schlaganfälle und paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienzen (AI) (47,50,64).

Das deutsche Aortenklappenregister (German Aortic Valve Registry, GARY) berichtete 2015 von einer Komplikationsrate von 3-8%. Sie beinhaltet die bedeutenden Komplikationen Tod, Konversion zu offener Operation, Herzbeutelamponade, Schrittmacherimplantation, Malpositionierung oder Dislokation der Prothese, hämodynamische Instabilität, Anulusruptur, koronararterieller Verschluss, Aortendissektion, ventrikuläre Perforation, Arrhythmien, AI, Blutungen und Schlaganfall. In der Entwicklung der TAVI konnte eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten und klinischen Ergebnisse sowie eine Reduktion der vitalen und technischen Komplikationsraten beobachtet werden. Die interventionelle Erfahrung der Ärzte führte zu verbesserten Verfahrensabläufen und zusammen mit standardisierter Diagnostik zu spezifischerem Screening und optimierter Auswahl der Patienten. Durch die Entwicklung neuer Transkatheteraortenklappenprothesen und Implantationssysteme mit vergrößertem Spektrum an Klappengrößen und Zugangswegen konnte die TAVI auf eine größere Patientengruppe erweitert und individueller auf den einzelnen angepasst werden. Technische Verbesserungen der Klappenprothesen sorgten für eine Abnahme von klappenassoziierten Komplikationen. Die Verkleinerung des Klappendurchmessers im gefalteten Zustand ermöglichte die häufigere Verfügbarkeit des transfemorale Zugangsweges. Dieser ist mit einem verbesserten Outcome und einer Verringerung von Komplikationen an der Zugangsstelle assoziiert (65,66).

Die Auswahl und die Definition klinischer Endpunkte der TAVI, Leitlinien für deren Erhebung und Dokumentation und Strategien zur Risikostratifizierung wurden von dem Valve Academic Research Consortium (VARC) 2011 und 2012 festgelegt (67,68).

### **3.2.3 Risikostratifizierung**

Zur Einschätzung der perioperativen Mortalität und Morbidität werden vor allem drei Risikomodelle eingesetzt. Der log. EuroSCORE und der neuere EuroSCORE-II beinhalten Basispatientencharakteristika, kardiale und operative Faktoren und geben das Risiko der perioperativen Mortalität an (69,70). Der Risikoscore der STS berücksichtigt eine größere Zahl an Basispatientencharakteristika und relevanten Komorbiditäten und gibt neben dem Risiko für 30-Tages-Mortalität und Morbidität (4% niedrig, 4-8% mittel, >8% hoch) das Risiko für acht weitere häufige Endpunkte nach TAVI an (71). Sie werden vor TAVI angewendet, obwohl sie keine optimale Risikovorhersage für Patienten mit sehr hohem Risiko und mit Kontraindikationen für eine Operation treffen können, weil sie für Standardrisikogruppen vor Herzoperationen validiert wurden (72). Studien zeigen, dass die bisher angewendeten Scoringssysteme nicht ausreichend mit der Mortalität nach TAVI assoziiert sind und daher keine zufriedenstellende prädiktive Aussagekraft haben (73). Leitlinien der ACC, AHA, VARC-2,

ESC und EACTS empfehlen die Einbeziehung von weiteren Parametern mit prädiktiver Aussagekraft, die nicht mit den Risikoscores abgedeckt sind. Die Altersgebrechlichkeit berücksichtigt Faktoren wie Gewicht, Alltagsaktivität, Mobilität und kognitiven Status. Anatomische Faktoren wie eine stark atherosklerotische Aorta und Aortenannulus, hämodynamische Faktoren wie eine systolische, diastolische oder rechtsventrikuläre Dysfunktion, Mitralklappeninsuffizienz (MI) oder –stenose (MS) und Faktoren, die die anatomischen Gegebenheiten durch vorherige Eingriffe mit anschließenden Verwachsungen verschlechtern, sollen die Durchführbarkeit der TAVI besser vorhersagen. Maligne Prozesse, die die Lebenserwartung vermindern, schwere Lebererkrankungen und neurologische Erkrankungen sollen ebenfalls zur Risikostratifizierung beitragen (18,19,22,68). Studien haben außerdem gezeigt, dass bestimmte Biomarker wie der Tumormarker Carbohydrat Antigen 125, Malondialdehyd und Cystatin C eine gute prädiktive Aussagekraft haben (74–76). In unserem Studienzentrum konnte schon in Übereinstimmung mit vorherigen Studien gezeigt werden, dass präprozedural erhöhtes high sensitive Troponin T und Growth differentiation factor 15 mit erhöhter Mortalität nach TAVI verbunden sind (77–79).

### **3.2.4 Ziel der Studie**

Die degenerative, kalzifizierende AKS ist eine der drei häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen der westlichen Welt. Als Erkrankung des Alters nimmt sie durch den demographischen Wandel an Häufigkeit und Relevanz für Gesellschaft und Gesundheitssystem immer mehr zu. Die Entwicklung der TAVI wurde innerhalb großer Studien durch ihre Überlegenheit bzw. Ebenbürtigkeit gegenüber der medikamentösen Therapie, der BAV und dem AKE bei Hochrisikopatienten und bei Patienten mit intermediärem Risiko vorangetrieben. Dadurch konnte sie sich als gängige Therapie in den Leitlinien etablieren. Durch die Weiterentwicklung der Klappenprothesen und Einführsysteme, sowie die wachsende Erfahrung der TAVI-Zentren, konnte das Überleben nach TAVI immer weiter verbessert werden. Dies zeigen Studien, die die Ergebnisse nach Implantation von Klappen der früheren Generationen mit denen der neueren Generationen vergleichen (80–83).

Während zu den Vorgängergenerationen der Transkatheterherzklappen viele Studien existieren, mangelt es noch an Ergebnissen zu den neuesten Herzklappenprothesen.

Die S3 und die CVER sind, als die Prothesen der neuesten Generation, die aktuell am häufigsten in unserem TAVI-Zentrum in Kiel implantierten TAVI-Prothesen. Ziel dieser Studie ist, die Ergebnisse der Implantation beider Klappen in Hinblick auf Komplikationen, klinische und hämodynamische Endpunkte und Langzeitergebnisse zu analysieren und die Erkenntnisse im

Kontext der aktuellen Forschungsergebnisse zu bewerten. Es sollen mögliche Vor- und Nachteile der beiden Klappenprothesen betrachtet werden. Die klinischen Endpunkte wurden von uns auf Grundlage der VARC-II Kriterien gewählt, um sie mit den Ergebnissen aus anderen Studien vergleichen zu können.

Die Identifikation von Prädiktoren der Morbidität und Mortalität nach TAVI ist essenziell für die adäquate Patientenselektion und die Risikostratifizierung vor der Intervention. Daher ist es ein Ziel dieser Studie, weitere prädiktive Faktoren zu identifizieren, die das Risiko für eine TAVI besser abbilden können. Die Risikofaktoren sollten in Zusammenhang mit der aktuellen Datenlage bewertet werden.

## **4. Material und Methoden**

### **4.1 Patientenkollektiv und -evaluation**

In diese klinisch-prospektive Studie wurden 313 Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen Februar 2014 und Dezember 2016 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel eine TAVI durchgeführt wurde. Allen Patienten wurde entweder eine Transkatheter Aortenklappenprothese des Modells S3 oder CVER implantiert. Es wurden nur Patienten mit transfemoralem Zugangsweg eingeschlossen. Grundsätzlich willigten die Patienten mit einer schriftlichen Einverständniserklärung in die Studienteilnahme ein. Patienten, bei denen dies nicht möglich oder erwünscht war, wurden in der Datenerhebung berücksichtigt, indem keine studienspezifischen Daten erhoben wurden, sondern nur solche Parameter genutzt wurden, die leitliniengerecht periprozedural bestimmt werden müssen. Die rechtmäßige Nutzung aller in der Studie verwendeten Daten wurde durch ein Ethikvotum bestätigt.

Die Entscheidung für eine TAVI als Alternative zum AKE wurde leitliniengerecht im interdisziplinären Herzteam getroffen. Grundlage war hierbei die Einschätzung des perioperativen Risikos und des zu erwartenden Nutzens. Relevante Faktoren waren Alter, Geschlecht, Wille des Patienten nach umfassender Aufklärung, Symptomausmaß, kardiovaskuläre und nichtkardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren, anatomische Gegebenheiten und die Altersgebrechlichkeit des Patienten. Die Risikoscores STS, log. EuroSCORE und EuroSCORE-II wurden durch die zur Verfügung stehenden Internetrechner erhoben (84–86). Zur genauen Evaluation wurden der betreuende Allgemeinmediziner oder Kardiologe einbezogen und spezielle Untersuchungen durchgeführt: Transthorakale Echokardiographie (TTE) oder Transösophageale Echokardiographie (TEE), Koronarangiographie, CT-Angiographie der thorakalen Aorta und Dopplersonographie oder CT-Angiographie der Beckenstrombahn und der hirnversorgenden extrakraniellen Gefäße. Es

wurde eine genaue Vermessung der Femoral- und Beckengefäße und der Aorta, der Aortenwurzel und des Aortenannulus durchgeführt. Weiterhin wurden Ergebnisse aus Bluttests, MRTs, Lungenfunktionsuntersuchungen und EKGs herangezogen. Die Auswahl des Zugangsweges hing vor allem von anatomischen Gegebenheiten der Zugangsgefäße wie dem Gefäßverlauf, dem Grad und der Lokalisation einer Atherosklerose und der Gefäßgröße ab. Für die Auswahl der Transkatheter Aortenklappenprothese waren die Annulusgröße und -form, die Anatomie des linksventrikulären Ausflusstrakts und der nativen Herzklappe sowie der Grad und die Verteilung von Kalzifikationen entscheidend (22).

## **4.3 Prozedur**

### **4.3.1 Hybrid-OP**

Alle Interventionen wurden in dem im August 2013 eröffneten Hybrid-OP durchgeführt. Er stellt eine Verbindung aus einem komplett ausgestatteten herzchirurgischen Operationssaal und einer vollständigen Herzkatheteranlage dar. Diese Verbindung ermöglicht die TAVI über jeden möglichen Zugangsweg und schafft alle apparativen und hygienischen Voraussetzungen für einen offenchirurgischen Eingriff und die Reaktion auf Komplikationen. Eine optimale Bildgebung während der Intervention wird durch eine 3D-Echokardiographie und eine 3D-Röntgenanlage mit Bildschirm zur Fluoroskopie gewährleistet. Die Fluoroskopie ist ein Verfahren, bei dem unter kontinuierlicher Durchleuchtung mittels Röntgenstrahlen die anatomischen Verhältnisse auf einem Bildschirm beobachtet werden können. Sie ermöglicht das korrekte Vorbringen des Katheters zur Aortenklappe und die genaue Positionierung der Klappenprothese. Im Hybrid-OP sind ein mobiler Patiententisch, ein vollständiges Monitoringsystem, eine Herz-Lungen-Maschine und alle für die Anästhesie notwendigen Mittel installiert (19). Alle Eingriffe werden in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen mindestens einem TAVI-erfahrenen interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen, einem Herzanästhesisten, einem Herztechniker sowie mit Unterstützung des Herzkatheterlabor- und OP-Assistenzpersonals durchgeführt (87).

### **4.3.2 Aortenklappenprothesen und Kathetersysteme**

Die S3 (Abbildung 1) besteht aus einem strahlenundurchlässigen Rahmen aus einer Kobalt-Chrom-Legierung, einer inneren und einer an der Einflusseite sitzenden äußeren Fassung aus Polyethylenterephthalat und einer eingenähten trikuspiden Klappe aus Rinderperikard. Der ballonexpandierbare Klappenstent wird über einen Ballon, der im Aortenannulus positioniert

und dort aufgepumpt wird, aufgedehnt und platziert. Gegenüber den Vorgängermodellen wurde die S3 mit einer äußeren Fassung für eine Verringerung von paravalvulären AI und mit einer geringeren Höhe zur Vermeidung von Überleitungsstörungen konzipiert. Die Einführbarkeit über kleinere Schleusen und Führungsdrähte im Vergleich zu Vorgängermodellen soll vaskuläre Komplikationen und Blutungen verringern (88). Die Segel der Klappe wurden mit dem Carpentier-Edwards ThermaFix-Verfahren behandelt, bei dem Phospholipide und Glutaraldehyd Moleküle, die als Calciumbinder agieren, chemisch aus dem Gewebe entfernt werden. Dies soll der Kalzifizierung der Klappe vorbeugen. Die S3 ist in vier Größen mit 20, 23, 26 und 29 mm Durchmesser erhältlich. Alle außer die 20mm Größe wurden in dieser Studie verwendet. Sie kann über den transfemorale, transaortale und transapikale Zugangsweg implantiert werden und kann Anulusgrößen zwischen 16mm und 28mm Durchmesser bedienen (89). Da die Transkatheter Aortenklappenprothesen in ihrem Halt im Aortenannulus allein auf die radiären Entfaltungskräfte angewiesen sind, wird ein etwas größerer Durchmesser als der eigentliche Anulusdurchmesser gewählt (Oversizing um 10%), um einem Verrutschen nach Implantation vorzubeugen (19).



Abbildung 1: Edwards Sapien 3 (Quelle: Edwards Lifesciences)

Die nötigen Instrumente für die transfemorale S3-Implantation (Abbildung 2) sind das eSheath Einführset, das Commander-Platzierungssystem, ein transfemorale Ballonkatheter und ein sogenannter Crimper für die Auffaltung der Klappe auf dem Katheter. Das Einführset für das Commander-Platzierungssystem ist mit einer Stärke von 14French (F, europäisch „Charrière“) mit den 20-26mm und von 16F mit den 29mm großen Klappen kompatibel. Das Platzierungssystem enthält einen Griff, über den ein flexibler Katheter kontrolliert bewegt, die genaue Ausrichtung der Klappe vorgenommen und der Ballon gesteuert werden kann. An beiden Enden und in der Mitte des Ballons im Ballonkatheter sind strahlenundurchlässige Marker eingebracht, die die genaue Platzierung mittels Fluoroskopie ermöglichen.

Alle Materialien wurden durch die Firma Edwards Lifescience zur Verfügung gestellt. Der minimale Durchmesser des Zugangsgefäßes für die 20-26mm Klappen betrug 5,5mm und für die 29mm Klappen 6mm. Tabelle 2 zeigt die anzuwendenden Klappengrößen in Abhängigkeit von der Anulusgröße (89–91).

Die selbstexpandierbare CVR (Abbildung 3) besteht aus einem strahlenundurchlässigen Nitinolgerüst mit darin eingebrachter trikuspidaler Aortenklappe und einem Mantel zum Schutz vor PVL an der Einflusseite. Sowohl Klappe als auch Mantel bestehen aus Schweineperikard, das zur Verhinderung der Mineralisation mit Alpha-Amino-Ölsäure behandelt wurde. Die CVR ist mit 23, 26, 29 und 31mm Durchmesser erhältlich, von denen alle außer die 31mm-Größe in dieser Studie Anwendung fanden. Tabelle3 zeigt die empfohlene Wahl der Klappengröße in Abhängigkeit von den anatomischen Gegebenheiten. Das Klappensystem wurde für den transfemorale Zugangsweg mit dem EnVeo R Einführungssystem (Abbildung 5) ergänzt. Es ist mit einer InLine-Schleuse ausgestattet, die das Profil auf 14F reduziert und die Nutzung einer zusätzlichen Einführungsschleuse überflüssig macht. Dadurch kann die Klappenprothese durch kleinere Zugangsgefäße mit einem Gefäßdurchmesser ab 5mm eingeführt werden. So sollen Patienten auch mit kleineren Gefäßen behandelt und eine

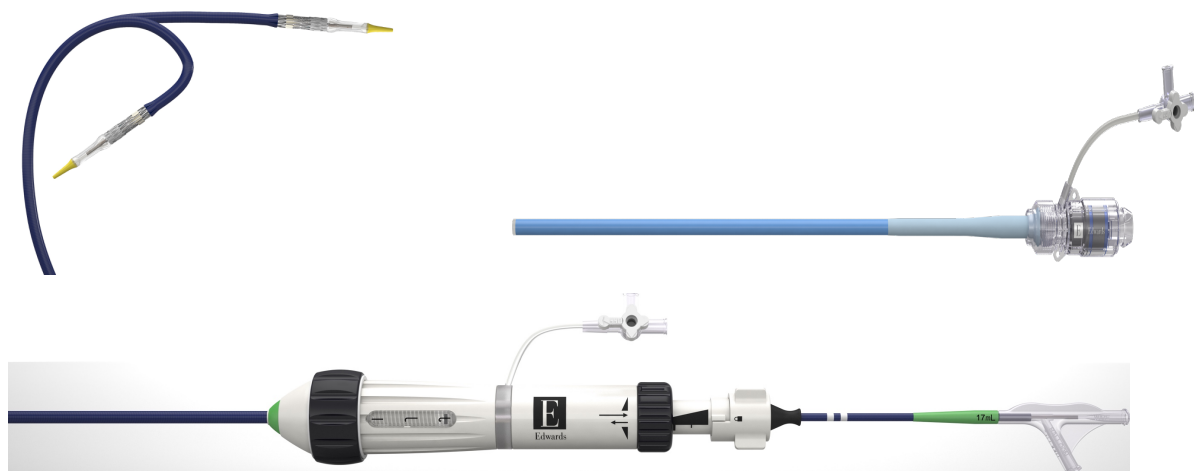


Abbildung 2: Edwards eSheath Einführschleuse (oben rechts), Edwards Commander Delivery System mit flexiblem Ballonkatheter (oben links) und Handgriff (unten) (Quelle: Edwards Lifesciences)

Tabelle 2: Größe der Aortenklappenprothese in Abhängigkeit von der Größe des Aortenanulus, gemessen im TEE am basalen Ring während der Systole

Größe der Klappenprothese	Anulusdurchmesser	Native Anulusgröße	Flächenabhängige Anulusgröße
23mm	18-22mm	338-430mm <sup>2</sup>	20,7-23,4mm
26mm	21-25mm	430-546mm <sup>2</sup>	23,4-26,4mm
29mm	24-28mm	540-683mm <sup>2</sup>	26,2-29,5mm



Informationen aus Lifesciences E. Edwards SAPIEN 3 Kit – Transfemoral Instructions for Use, 2016 und Lifesciences E. Edwards SAPIEN 3 Kit – Transapical and Transaortic Instructions for Use, 2016 (Quelle (89,90))

Verringerung von vaskulären Komplikationen und Blutungen erzielt werden. Wenn die CVER jedoch nach Implantation einer Nachdilatation bedarf, muss ein anderer Katheter verwendet werden. Im Vergleich zu den Vorgängermodellen wurde das Nitinolgerüst für eine bessere Passform und Vermeidung von Überleitungsstörungen und Schäden des kardialen Reizleitungssystems verkürzt. Zur Vermeidung von AI wurde der innere Schutzmantel vergrößert und das Oversizing und die radiären Entfaltungskräfte für einen besseren Halt im Aortenannulus optimiert. Das EnveoR System ermöglicht außerdem bei inkorrekt Positionierung das dreimalige erneute Zusammenfallen und Neupositionieren der Klappe (58,92–94). Dies wird vor allem durch das elastische Material des Gerüsts, das Nitinol, ermöglicht. Dieses lässt sich im Gegensatz zu dem Kobalt-Chrom-Rahmen der ballonexpandierbaren S3 auch nach mehrmaligem Zusammenfallen und Expandieren in die gleiche Form zurückbewegen (95).



Abbildung 3: CoreValve Evolut R Transkatheteraortenklappenprothese (Quelle: Medtronic Announces CE Mark for Recapturable CoreValve Evolut R System 04.September 2014, URL: <https://www.dicardiology.com/article/medtronic-announces-ce-mark-recapturable-corevalve-evolut-r-system> abgerufen am 14.09.2017)

Tabelle 3: Größe der Aortenklappenprothese in Abhängigkeit von der Größe des Aortenannulus sowie der Größe und Höhe der Sinus Aortae bestimmt durch kardiale Computertomographie

Klappengröße	Annulusdurchmesser	Durchmesser der Sinus Aortae	Höhe der Sinus Aortae
23mm	18-20mm	≥25mm	≥15mm
26mm	20-23mm	≥27mm	≥15mm
29mm	23-26mm	≥29mm	≥15mm

Informationen aus Salemi A.: Standard imaging techniques in transcatheter aortic valve replacement, 2017 (Quelle (93))



Abbildung 4: EnveoR System (Quelle: Medtronic, URL: <http://www.corevalve.com> abgerufen am 14.09.2017)

### 4.3.3 Implantationsverfahren

Der retrograde, transfemorale Zugangsweg wurde vorrangig gewählt, da er als der am geringsten invasive und risikoärmste Weg gilt (96). Die Patienten erhielten 100 Einheiten unfraktioniertes Heparin pro Kilogramm Körpergewicht, um der Bildung von Thromboembolien entgegenzuwirken. Das Heparin wurde nach der Prozedur mit Protamin antagonisiert (97). Die Klappenprothese wurde durch einen Herz-Techniker nach systemspezifischer Anweisung vorbereitet. Der Zugang über die Femoralarterie wurde zentral perkutan durch eine Einstichkanüle ermöglicht. War dies nicht möglich, wurde die Femoralarterie durch chirurgische Präparation freigelegt. Die Katheterisierung erfolgte in modifizierter Seldinger-Technik. Über die Punktionskanüle wurde ein Draht vorgeschoben, die Kanüle entfernt und mit einem Dilatator ersetzt. Anschließend wurde eine große 6F oder 8F Schleuse eingebracht und ein Verschlusssystem wie zwei Perclose ProGlide- oder ein ProStar-System positioniert. Der Führungsdraht wurde durch einen festeren Draht ausgetauscht. Für eine S3-Implantation wurde die kleinere Schleuse durch eine 14-18F Schleuse getauscht, die als Schiene für die ins Blutgefäß einzubringenden Katheter diente. Vor einer CVER-Implantation wurde die Schleuse entfernt (96). Es folgte das Verschieben eines steifen Katheters über den Führungsdraht bis zur Aortenklappe. Die verwendeten Katheter waren mit einer u-förmigen Spitze für ein atraumatisches Verschieben und einen besseren Halt im linken Ventrikel ausgestattet. Über die kontralaterale Arteria Femoralis oder eine Arteria Radialis wurde ein Pigtail-Katheter bis in den Bulbus Aortae vorgeschoben. Über ihn konnte das Kontrastmittel für die supra-avalvuläre Fluoroskopie injiziert werden. Über die kontralaterale Vena Femoralis oder eine Jugularvene wurde ein transientser Schrittmacher in den rechten Ventrikel eingeführt, um das sogenannte rapid pacing durchzuführen. Hierbei wurde die Herzfrequenz auf 160-220 Schläge/Minute gesteigert, um das ausgeworfene Blutvolumen zu

senken und so ein Verrutschen der Ballons während der BAV und der Klappenpositionierung zu Vermeiden. Unter rapid pacing und Fluoroskopie wurde nun die vorbestehende Klappe mittels BAV aufgesprengt. Anschließend erfolgte die Klappenimplantation mittels des für die jeweilige Klappe vorgesehenen Mechanismus (selbstexpandierbar vs. ballonexpandierbar) und den dazugehörigen Platzierungssystemen in den Aortenannulus (Abbildung 5). Es folgte die Kontrolle der korrekten Lage und der Koronarperfusion mittels Fluoroskopie und TEE und ggf. ein Nachdehnen bei Bestehen eines paravalvulären Lecks (98).

Nach der Klappenimplantation wurden die Gefäße mittels der Verschlussysteme verschlossen und die Punktionstelle mittels Druckverband komprimiert.

Der transiente Schrittmacher wurde bei Patienten belassen, die während des Eingriffs Herzrhythmusstörungen zeigten oder bei denen ein höheres Risiko hierfür bestand. Er wurde später entfernt oder durch einen permanenten Schrittmacher ersetzt.

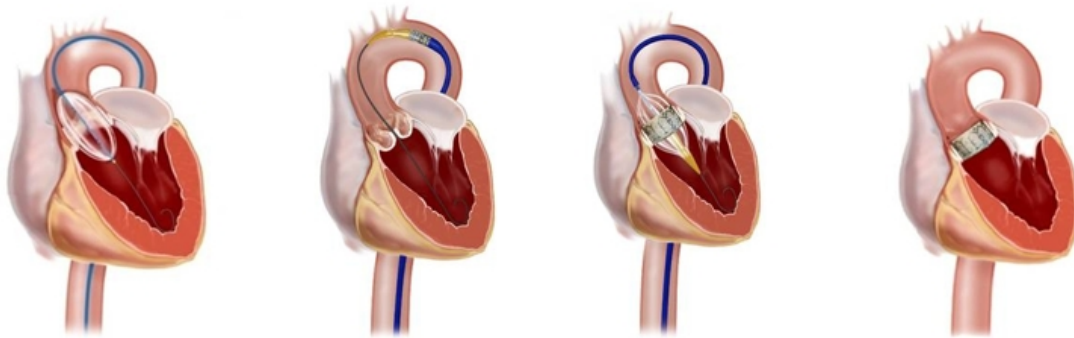


Abbildung 5: Ablauf der transfemoralen TAVI mit einer ballonexpandierbaren Klappenprothese: 1:Aufsprengung der nativen Aortenklappe mittels BAV 2:Vorbringen der Klappenprothese mittels Führungsdraht 3:Entfaltung der Klappe 4:Sitz der Klappenprothese im Aortenannulus (Quelle: Isar Herz Zentrum, URL: <http://www.isarherzzentrum.de/herzklappenerkrankungen-krankheitsbilder-ak-tavi> abgerufen am 13.09.2017)

#### 4.3.4 Postinterventionelle Versorgung

Den Patienten wurde leitliniengerecht zur Thrombozytenaggregationshemmung die Einnahme von 75-100mg Clopidogrel täglich oral für drei bis sechs Monate und 75-100mg Acetylsalicylsäure täglich oral lebenslang empfohlen. Patienten, die an chronischem Vorhofflimmern litten, wurde empfohlen, Warfarin zusammen mit Acetylsalicylsäure einzunehmen (22). Da Patienten mit Herzklappenprothesen ein wesentlich höheres Risiko für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis haben, wurde eine Endokarditisprophylaxe lebenslanglich vor dentalen Eingriffen an der Mundschleimhaut, des Zahnfleisches und den Zahnhälsen empfohlen (18). Die Langzeitbetreuung der Patienten in unserem TAVI-Zentrum bestand aus einem Termin nach dreißig Tagen, regelmäßigen jährlichen Kontrollen, sowie der Betreuung bei akuten Beschwerden. Während der Kontrolltermine wurde eine

Herzrhythmuskontrolle mittels 12-Kanal-EKG, eine körperliche Untersuchung, die Erfassung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten im Gespräch und eine morphologische und funktionelle Untersuchung der Klappenprothese mittels TTE durchgeführt. Patienten, die sich in Langzeitbetreuung beim niedergelassenen Kardiologen begaben, hatten immer die Möglichkeit sich bei Komplikationen oder Fragen an das Herzteam zu wenden.

#### **4.4 Datenerhebung**

Präoperative- und Basischarakteristika der Patienten wurden wie unter Abschnitt 4.1 erklärt erhoben. Spätestens ein Tag vor und drei Tage und sieben Tage nach der Prozedur sowie bei jedem Kontrolltermin wurden Blutentnahmen durchgeführt, aus denen Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin (Hb), Nierenwerte (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatinin, Harnstoff), Gerinnungswerte (INR, Quick, PTT), CRP, Albumin und die Biomarker high sensitive Troponin T (hsTnT) und NT-proBNP bestimmt wurden. Sieben Tage nach der Prozedur wurden mittels eines TTE die LVEF, der MPG, der PPG, der systolische PAP, der Grad einer AI, der Grad einer MI und die AÖF bestimmt. TAVI-Ergebnisse sowie peri- und postinterventionelle Komplikationen wurden den Entlassbriefen, Rehaberichten sowie Arztbriefen aus den Folgeuntersuchungen entnommen oder telefonisch über den Patienten selbst oder den Hausarzt in Erfahrung gebracht. Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach TAVI wurden anhand der aktuellen Kriterien des VARC-II kategorisiert.

#### **4.5 Statistik**

Die Daten wurden graphisch durch das Programm GraphPad Prism 7.0 und tabellarisch durch das Programm Microsoft Word Version 15 veranschaulicht. Für die statistische Auswertung der Daten wurde Microsoft Excel Version 15 und das Programm SPSS in der Version 24 verwendet. Die kontinuierlichen Parameter wurden mittels Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und die kategorialen Parameter als Häufigkeiten anhand des prozentualen Anteils am gesamten Patientenkollektiv bzw. am Kohortenkollektiv angegeben. Blutwerte, die nicht normalverteilt waren, wurden durch den Median mit Interquartilsabständen angegeben. Konnte ein Parameter nicht bei allen Patienten erhoben werden, wurde die Anzahl der vorhandenen Werte in den jeweiligen Tabellen neben dem jeweiligen Wert angegeben (n=Anzahl der vorhandenen Werte). Für den Vergleich der beiden Herzklappenprothesen S3 und CVER wurden die Patienten in zwei Kohorten, je nach implantierter Klappe, aufgeteilt. Der statistische Vergleich der Klappenkohorten erfolgte für nominale Daten mittels Chi-Quadrat-Test. Metrische Daten

wurden zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte, metrische Daten wurden anschließend mit dem t-Test für 2 unabhängige Stichproben und nicht-normalverteilte, metrische Daten mit dem Mann-Whitney U Test verglichen. Alle Tests waren zweiseitig mit einem 95% Konfidenzintervall. Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $\leq 0,05$  angesehen (Signifikanzniveau  $\alpha=5\%$ ).

Weiterhin wurden die einzelnen Parameter bezüglich ihres Einflusses auf das Überleben nach TAVI analysiert, um Risikofaktoren für ein vorzeitiges Versterben nach TAVI zu identifizieren. Hierzu wurden zunächst alle Werte mit dem log-Rank-Test untersucht. Dazu wurden alle stetigen Parameter in zwei Ausprägungen eingeteilt, indem die meisten Parameter am Median dichotomisiert und so entweder zur oberen oder unteren Worthälfte zugeteilt wurden. Folgende Parameter wurden, wie in der Tabelle 9 dargestellt, gesondert eingeteilt: STS-Score, Log. EuroSCORE, EuroSCORE II, NTproBNP, hsTnT, Intensivliegezeit.

Ihr Einfluss auf das Überleben nach TAVI wurde innerhalb der Tabelle 9 mittels p-Werten und graphisch mittels Kaplan-Meyer-Kurven veranschaulicht.

Um die Auswirkung der identifizierten Risikofaktoren zu quantifizieren, wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Risikofaktoren auf das Überleben nach TAVI zu testen, wurden ausgewählte Parameter in eine multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Die Anzahl der zu testenden Risikofaktoren in einem Cox-Regressionsmodell ist für eine zuverlässige Aussagekraft begrenzt. Es sollten pro zu testendem Faktor mindestens 10 Ereignisse, in diesem Fall Todesfälle, vorliegen. Daher konnten nicht alle identifizierten Faktoren mit Einfluss auf das Überleben nach TAVI aus dem LogRank-Test in diese Analyse eingeschlossen werden. Es wurden daher nur Parameter eingeschlossen, die im log-Rank-Test statistisch signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert ( $p \leq 0,05$ ) und für unsere Fragestellungen vorrangig relevant waren sowie ausreichend häufig erhoben werden konnten. Für die Analyse wurde die Methode der Rückwärtselimination verwendet. Mit der Hazard Ratio wurde das Verhältnis der Sterberaten zwischen der Gruppe mit Risikofaktor und der Gruppe ohne Risikofaktor berechnet. So konnte die Größe des Einflusses der einzelnen Risikofaktoren auf das Überleben eingeschätzt werden. Betrachtet man die einzelnen Risikofaktoren für sich, bedeutet eine Hazard Ratio von  $>1$  ein erhöhtes Risiko pro Zeiteinheit (hier gemessen in Jahren) aufgrund des Risikofaktors zu versterben, eine Hazard Ratio  $< 1$  wiederum eine Verringerung des Sterberisikos auf Grund eines bestimmten Risikofaktors. Es wurde die univariate, also von dem einzelnen Faktor allein abhängige, Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall und die univariate Signifikanz in Form des p-Werts für den alleinigen Einfluss des Risikofaktors auf das

Überleben angegeben. Der simultane Einfluss mehrerer Faktoren im Cox-Regressionsmodell wurde durch die multivariate Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall sowie durch die multivariate Signifikanz der Risikofaktoren im gemeinsamen Modell angegeben.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Präprozedurale Charakteristika**

#### **5.1.1 Klinische Parameter**

Die Studienpopulation bestand aus 313 Patienten, die entweder eine S3- oder eine CVER-Implantation über einen transfemorale Zugang erhielten. Die Patienten, die mit einer S3 behandelt wurden, überwogen mit 73,16% (n=229) gegenüber den 26,84% (n=84), die mit einer CVER versorgt wurden. Unter den Patienten waren mit 53,35% signifikant mehr Frauen als Männer ( $p < 0,001$ ). Das mittlere Alter lag insgesamt bei  $80,95 \pm 6,52$  Jahren.

Die Patienten wurden abhängig von der jeweils implantierten Transkatheter Herzklappe in zwei Kohorten eingeteilt. Um diese in ihren Basischarakteristika, Komorbiditäten, Risikofaktoren und in der hämodynamischen Funktion vor der Intervention einordnen und vergleichen zu können, wurden die in Tabelle 4 gezeigten Parameter nach Klappenart aufgeteilt dargestellt.

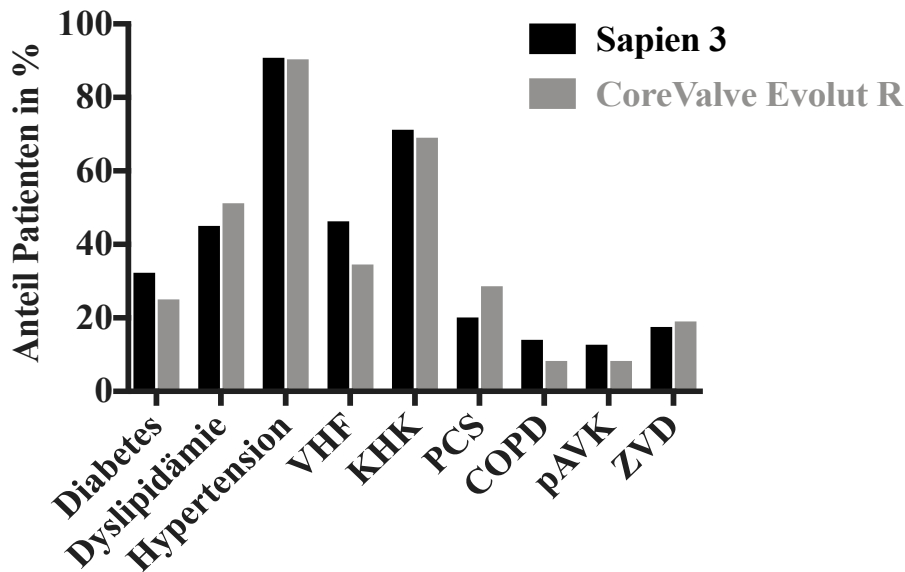
Die Patienten der S3-Kohorte waren signifikant sowohl größer ( $169,23 \pm 9,35$  cm vs.  $165,04 \pm 8,19$ ;  $p < 0,001$ ) als auch schwerer ( $78,58 \pm 18,93$  vs.  $73,13 \pm 15,29$ ;  $p = 0,016$ ) als die der CVER Kohorte. Der mittlere BMI lag insgesamt bei  $27,21 \pm 5,38$  kg/m<sup>2</sup>.

Der mittlere systolische Blutdruck war in der S3-Kohorte signifikant höher als in der CVER-Kohorte ( $134,88 \pm 20,69$  vs.  $145,13 \pm 21,79$ ;  $p < 0,001$ ). Der mittlere diastolische Blutdruck und die mittlere Herzfrequenz unterschieden sich nicht wesentlich in beiden Kohorten.

Die häufigsten vorbestehenden Komorbiditäten waren in beiden Klappenkohorten ohne signifikante Unterschiede in der Häufigkeit arterielle Hypertonie (90,7%) und KHK (70,6%) gefolgt von Dyslipidämie (46,6%) und Vorhofflimmern (43,1%). Die Komorbiditäten waren nicht signifikant jedoch tendenziell häufiger in der S3-Kohorte: Mit 32,3% gegenüber 25% hatten hier mehr Patienten einen Diabetes mellitus. Auch die Anzahl der Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern (46,3% vs. 34,55%) und COPD (14% vs. 8,3%) war hier höher. Eine zerebrovaskuläre Erkrankung lag insgesamt bei 17,9% aller Patienten vor.

Grafik 1 zeigt die Verteilung der Komorbiditäten.

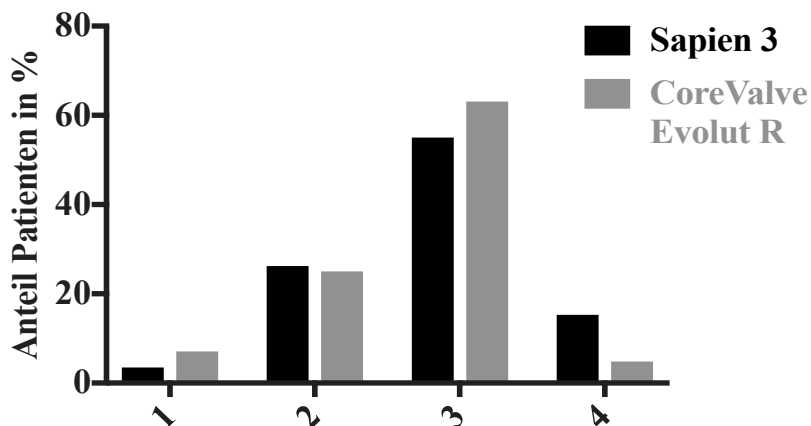
## Komorbiditäten



Grafik 1: Komorbiditäten aufgeteilt nach Sapien 3 und CoreValve Evolut R mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten  
 VHF=Vorhofflimmern, PCS=previous cardiac surgery, COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, ZVD=zerebrovaskuläre Erkrankung

Da eine höhergradige AKS in den meisten Fällen mit dem Symptom der Dyspnoe einhergeht, wurde perinterventionell und in der Nachverfolgung das NYHA-Stadium beurteilt. Präinterventionell wurden mit insgesamt 57,2% die meisten Patienten dem NYHA-Stadium 3 zugeordnet. In der S3-Kohorte zeigten sich signifikant höhere NYHA-Stadien in der S3- als in der CVER-Kohorte. Hierbei wurden 70,3% der S3-Patienten und 67,9% der CVER-Patienten dem NYHA-Stadium 3 oder 4 zugeordnet ( $p=0,045$ ). Grafik 2 zeigt die Verteilung der NYHA-Stadien aufgeteilt nach Klappentyp.

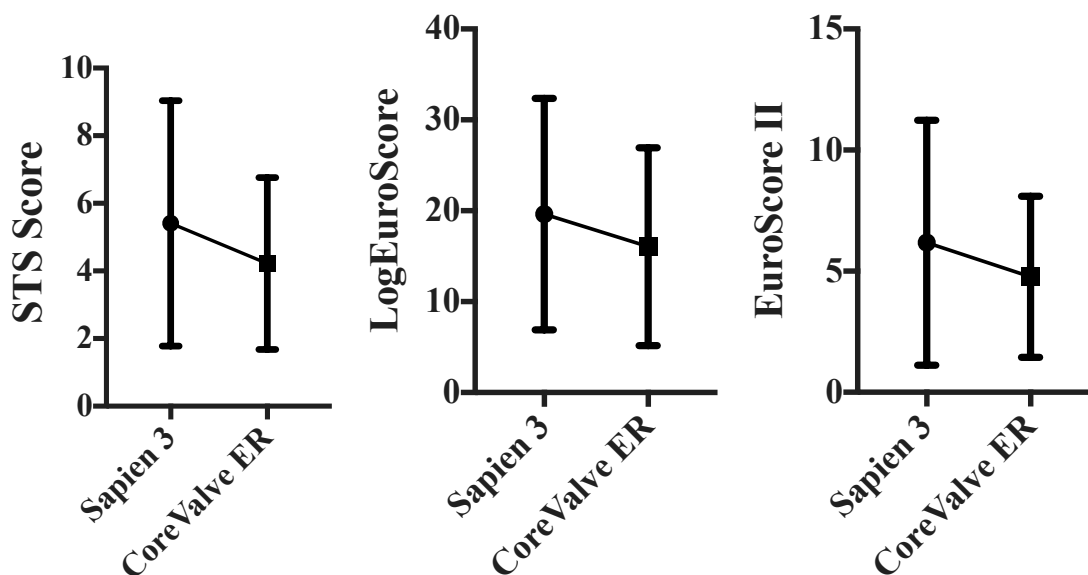
## NYHA-Stadien



Grafik 2: Verteilung der NYHA-Stadien aufgeteilt nach Sapien 3 und CoreValveEvolut R mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten

17% der S3-Patienten und 14,3% der CVER-Patienten waren bereits Träger eines Herzschrittmachers. Mit CVER behandelte Patienten wurden mit 28,6% häufiger schon einmal am Herzen operiert(hier als Eingriff am Herzen mit Perikarderöffnung definiert) als die S3-Patienten mit 20,1%. Beide Ergebnisse waren nicht signifikant unterschiedlich.

Im direkten Vergleich des perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos zeigten sich in der S3-Kohorte in allen drei erhobenen Risikoscores signifikant höhere Werte als in der CVER-Kohorte: Der STS Score betrug im Mittel  $5,41 \pm 3,63$  für die S3-Patienten und  $4,22 \pm 2,55$  für die CVER-Patienten ( $p=0,007$ ). Die Werte des log. EuroSCORE lagen bei  $19,51 \pm 12,12$  vs.  $16,07 \pm 10,88$  ( $p=0,018$ ) und die des EuroSCORE-II bei  $6,19 \pm 5,05$  vs.  $4,77 \pm 3,32$  ( $p=0,035$ ). Grafik 3 stellt die Verteilung der Werte der Risikoscores abhängig von der Klappenart dar.



Grafik 3: Darstellung des ermittelten, perioperativen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos nach STS-Score, Log. EuroSCORE und EuroSCORE-II aufgeteilt nach Klappenart mittels Mittelwerten und Standardabweichungen

Alle drei Risikoscores waren in der Sapien 3-Kohorte signifikant höher als in der CoreValve Evolut R-Kohorte.

### 5.1.2 Hämodynamische Parameter

Präprozedurale, hämodynamische Parameter wurden sowohl mittels Herzkatheter (HK) als auch mittels Echokardiographie bestimmt.

In der Beurteilung der präprozeduralen Aortenklappenfunktion wurde nach der Einteilung in Kategorien, wie in Tabelle 4 dargestellt, mit 89,5% bei den meisten Patienten eine schwere oder sehr schwere AKS nachgewiesen. Begleitend lag mit 12,6% in der CVER-Kohorte etwas häufiger als in der S3 Kohorte mit 7,1% eine moderate bis sehr schwere AI vor ( $p=0,113$ ).



Moderate bis sehr schwere MI kamen bei 23,8% der Patienten in der CVER-Kohorte und damit ebenfalls nicht signifikant häufiger als unter den S3-Patienten(20%) vor( $p=0,480$ ).

In der Echokardiographie war der mittlere MPG präoperativ unter den mit CVER behandelten Patienten leicht jedoch nicht signifikant höher( $45,57\pm 17,81\text{mmHg}$  vs.  $41,23\pm 16,5\text{mmHg}$ ;  $p=0,510$ ) und war insgesamt in 58,3% der Fälle stark erhöht. Diese Tendenz zeigte sich auch bei dem im HK ermittelten, mittleren Gradient über die Aortenklappe( $39,7\pm 16,83$  vs.  $36,82\pm 17,04$ ;  $p=0,204$ ).

In der Echokardiographie zeigten die S3 Patienten, nach der Einteilung in Kategorien, eine signifikant höhergradig eingeschränkte LVEF. 12,7% der S3 Patienten wiesen eine hochgradig eingeschränkte LVEF auf, in der CVER-Kohorte war dies nur bei 3,1% der Patienten der Fall ( $p=0,027$ ). Auch die Messung der LVEF in Prozent in der Echokardiographie zeigte dieses signifikante Ergebnis( $48,67\pm 13,35\%$  vs.  $54,94\pm 9,79\%$ ;  $p=0,005$ ). Die im HK gemessenen Ergebnisse bestätigen diese Tendenz, sie fielen hier jedoch nicht signifikant aus.

Die präprozedural bestimmte AÖF lag in der Echokardiographie im Mittel bei  $0,75\pm 0,22$  und im HK bei  $0,66\pm 0,26\text{cm}^2$ , wobei jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Klappenkohorten bestand. Der systolische PAP war sowohl in der Echokardiographie als auch im HK bei den S3-Patienten leicht, jedoch nicht signifikant, stärker erhöht als bei den CVER-Patienten (21,1% vs. 14,9% mit stark erhöhtem, systolischem PAP;  $p=0,431$ ).

### **5.1.3 Blutparameter**

Da während einer TAVI eine nicht unwesentliche Menge an potenziell nierenschädigendem Kontrastmittel eingesetzt wird, wird die Nierenfunktion vor und nach TAVI durch Bestimmung des Kreatininwertes und der GFR kontrolliert. Der Kreatininwert betrug im Median  $102(79,65-132,75)\mu\text{mol/l}$  und war in der S3-Kohorte signifikant höher( $p=0,002$ ). Die GFR betrug im Median  $50,5(38-60)\text{ml/min}$ . In der Einteilung nach Kategorien hatten 11,8% der Patienten eine stark eingeschränkte (Kategorie I) und 54,7% eine mäßig eingeschränkte (Kategorie II+III) Nierenfunktion. Der CRP-Wert war in der S3-Kohorte signifikant höher als in der CVER-Kohorte( $4,7(1,64-15,9)$  vs.  $2,66(1,18-7,56)$ ,  $p=0,006$ ). Zur Beobachtung der Herzmuskelpathologie vor der TAVI wurden das NT-proBNP und das hsTnT bestimmt. Das NT-proBNP lag im Median bei  $1843(682,5-3583,5)\text{pg/ml}$  und war daher im Vergleich zum Normwert von  $300\text{pg/ml}$ , bei der eine Herzinsuffizienz als unwahrscheinlich gilt, deutlich erhöht. Das hsTnT war in der S3-Kohorte signifikant höher( $26(16-46,4)$  vs.  $24,5(16,38-38,4)$ ,

p=0,008). Bei der Kontrolle des Quick-Wertes fiel ein signifikanter Unterschied mit niedrigeren Werten in der S3-Kohorte auf(90 (71-97) vs. 96,5 (72,25-100), p=0,005).

Tabelle 4: Präprozedurale Charakteristika unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R

	Sapien 3 (n=229)	Core Valve Evolut R (n=84)	Alle Patienten (n=313)	p-Werte
<i>Klinische Parameter</i>				
Alter (Jahre)	80,64±6,85(58-95)	81,79±5,47(61-94)	80,95±6,52(58-95)	0,251
Geschlecht				<b>&lt;0,001</b>
männlich	115(50,22%)	22(26,19%)	137(43,77%)	
weiblich	114(49,78%)	62(73,81%)	167(53,35%)	
Größe(cm)	169,23±9,35(145-192)	165,04±8,19(147-189)	168,11±9,23(145-192)	<b>&lt;0,001</b>
Gewicht(kg)	78,58±18,93(43-189)	73,13±15,29(46-135)	77,12±18,16(43-189)	<b>0,016</b>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27,32±5,52(16,18-54,63)	26,9±5,02(18,36-48,07)	27,21±5,38(16,18-54,63)	0,678
RR systolisch (mmHg)	134,88±20,69(80-200) n=227	145,13±21,79(90-190)	137,65±21,45(80-200) n=311	<b>&lt;0,001</b>
RR diastolisch (mmHg)	73,24±13,22(40-105) n=227	72,53±11,44(45-95)	73,05±12,75(40-105) n=311	0,715
Herzfrequenz (1/min)	77,08±17,03(42-160)n=227	74,32±14,38(48-112)	76,34±16,38(42-160) n=312	0,258
Schrittmacher-Träger	39(17%)	12(14,3%)	51(16,3%)	0,560
Vorherige Herz-OP	46(20,1%)	24(28,6%)	64(20,4%)	0,311
Diabetes	74(32,3%)	21(25%)	95(30,4%)	0,212
Dyslipidemie	103(45%)	43(51,2%)	146(46,6%)	0,329
Hypertension	208(90,8%)	75(90,4%) n=83	283(90,7%) n=312	0,900
Vorhofflimmern	106(46,3%)	29(34,5%)	135(43,1%)	0,063
Koronare Herzerkrankung	163(71,2%)	58(69%)	221(70,6%)	0,714
COPD	32(14%)	7(8,3%)	39(12,5%)	0,181
pAVK	29(12,7%)	7(8,3%)	36(11,5%)	0,287
Zerebrovaskuläre Erkrankung	40(17,5%) n=228	16(19%)	56(17,9%) n=312	0,759
NYHA:				<b>0,045</b>
1	8(3,5%)	6(7,1%)	14(4,5%)	
2	60(26,2%)	21(25%)	81(25,9%)	
3	126(55%)	53(63,1%)	179(57,2%)	
4	35(15,3%)	4(4,8%)	39(12,5%)	
STS Score	5,41±3,63(0,8-21,74)	4,22±2,55(1,18-11,9)	5,09±3,41(0,8-21,74)	<b>0,007</b>
log. EuroSCORE	19,51±12,12(2,27-74,15)	16,07±10,88(0,4-65,1)	18,59±11,88(0,4-74,15)	<b>0,018</b>
EuroSCORE II	6,19±5,05(0,8-33,73)	4,77±3,32(0,8-17,61)	5,8±4,69(0,8-33,73)	<b>0,035</b>
<i>Hämodynamische Parameter</i>				
HK mittlerer AVG (mmHg)	36,82±17,04(5-118) n=192	39,7±16,83(21-77) n=64	37,54±17(5-118) n=256	0,204

<b>HK systolischer PAP (mmHg)</b>	45,74±17,5(14-158) n=182	41,6±12,51(21-77) n=62	44,68±16,46(14-158) n=244	0,149
<b>HK AÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	0,66±0,25(0,15-1,75) n=199	0,64±0,28(0,2-2) n=72	0,66±0,26(0,15-2) n=271	0,330
<b>HK LVEF (%)</b>	53,31±14,18(15-80) n=90	56,03±12,33(20-70) n=30	54±13,74(15-80) n=120	0,415
<b>HK LVEF Kategorie* n(%)</b>	n=174	n=46	n=220	0,150
1: <35%	25(14,4%)	1(2,2%)	26(11,8%)	
2: 35-44%	18(10,3%)	5(10,9%)	23(10,5%)	
3: 45-54%	29(16,7%)	8(17,4%)	37(16,8%)	
4:>55%	102(58,6%)	32(69,6%)	134(60,9%)	
<b>Echo LVEF Kategorie* n(%)</b>	n=213	n=64	n=277	<b>0,027</b>
1: <35%	27(12,7%)	2(3,1%)	33(11,5%)	
2: 35-44%	31(14,6%)	4(6,3%)	32(11,2%)	
3: 45-54%	34(16%)	14(21,9%)	49(17,1%)	
4:>55%	121(56,8%)	44(68,8%)	172(60,1%)	
<b>Echo LVEF (%)</b>	48,67±13,35(15-75) n=123	54,94±9,79(25-70) n=48	50,43±12,74(15-75) n=171	<b>0,005</b>
<b>Echo MPG (mmHg)</b>	41,23±16,5(8-100) n=192	45,57±17,81(2-78) n=67	41,57±16,84(15-75) n=259	0,510
<b>Echo MPG Kategorie n(%):</b>	n=192	n=67	n=259	0,914
0: <20mmHg	10(5,2%)	4(6%)	14(5,4%)	
1: 20-35mmHg	71(37%)	23(34,3%)	94(36,3%)	
2: >35mmHg	111(57,8)	40(59,7%)	151(58,3%)	
<b>Echo systolischer PAP (mmHg)</b>	46,44±14,45(25-110) n=174	48,12±16,19(25-100) n=59	46,87±14,93(25-110) n=233	0,574
<b>Echo AÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	0,75±0,22(0,3-1,5) n=213	0,75±0,22(0,3-1,3) n=78	0,75±0,22(0,3-1,5) n=291	0,821
<b>systolischer PAP n(%):</b>	n=209	n=74	n=283	0,431
0: <35mmHg	51(24,4%)	17(23%)	68(24%)	
1: 35-59mmHg	114(54,5%)	46(62,2%)	160(56,5%)	
2: >59mmHg	44(21,1%)	11(14,9%)	55(19,4%)	
<b>Echo AI* n(%):</b>	n=210	n=80	n=290	0,113
0: 0&I-II	69(32,9%)	22(27,5%)	91(31,4%)	
1: I&I-II	126(60%)	48(60%)	174(60%)	
2: II&II-III	15(7,1%)	9(11,3%)	24(8,3%)	
3: III&IV		1(1,3%)	1(0,3%)	
<b>Echo AS Kategorie* n(%):</b>	n=214	n=82	n=296	0,803
2: II&II-III	23(10,7%)	8(9,8%)	31(10,5%)	
3: III&IV	191(89,3%)	74(90,2%)	265(89,5%)	
<b>Echo MI Kategorie*n(%):</b>	n=220	n=80	n=300	0,480
0: 0&I-II	19(8,6%)	8(10%)	27(9%)	
1: I&I-II	157(71,4%)	53(66,3%)	210(70%)	
2: II&II-III	38(17,3%)	16(20%)	54(18%)	
3: III&IV	6(2,7%)	3(3,8%)	9(3%)	
<b>*0=keine I=leicht II=moderat III=schwer IV=sehr schwer</b>				
<b>Blutparameter</b>				
<b>Albumin (g/l)</b>	40,6 (37,6-43,43) n=210	41,6 (38,7-43,7) n=75	40,9 (37,85-43,6) n=285	0,254
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	7,45 (5,49-10,68)	6,9 (5,6-10,55)	7,3 (5,5-10,6)	0,468

<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	11,9 (10,85-13,2)	11,9 (11,03-12,9)	11,9(10,9-13,1)	0,893
<b>Leukozyten (1000/<math>\mu</math>l)</b>	7,34 (5,95-9,08)	7,11 (6,07-0,07)	7,27(5,97-9,08)	0,672
<b>Thrombozyten(1000/<math>\mu</math>l)</b>	221 (179,5-271)	235 (192,25-270,75)	223(183,5-271)	0,187
<b>Quick (%)</b>	90 (71-97) n=229	96,5 (72,25-100) n=82	91(71-99) n=311	<b>0,005</b>
<b>INR</b>	1,06 (1-1,22) n=228	1,03 (0,98-1,2) n=82	1,05 (1-1,22) n=310	0,073
<b>PTT</b>	31 (28-40) n=229	30 (28-35,5) n=82	31 (28-38) n=311	0,101
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/l)</b>	102(80,09-132,31)	101,78 (79,47-129,74)	102 (79,65-132,75)	<b>0,022</b>
<b>GFR(ml/min)</b>	50 (38-60,5) n=218	52 (36-67) n=84	50,5 (38-60) n=302	0,129
<b>GFR n(%)</b>			n=296	0,121
<b>1 (&lt;30ml/min)</b>	31(13,5%)	12(14,3%)	35(11,8%)	
<b>2 (30-45ml/min)</b>	58(25,3%)	18(21,4%)	71(24%)	
<b>3 46-60ml/min)</b>	85(37,1%)	23(27,4%)	91(30,7%)	
<b>4 (&gt;60ml/min)</b>	55(24%)	31(27,4%)	99(33,4%)	
<b>CRP (mg/dl)</b>	4,7 (1,64-15,9) n=221	2,66 (1,18-7,56) n=84	4,1 (1,47-12,85) n=305	<b>0,006</b>
<b>NT-proBNP(pg/ml)</b>	1833 (673-3593) n=222	1845 (673-3122) n=77	1843 (682,5-3583,5) n=299	0,364
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	26 (16-46,4) n=224	24,5 (16,38-38,4) n=80	26 (15,93-46,75) n=304	<b>0,008</b>
<b>HK=Herzkatheter, AVG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, PAP=Pulmonalarterieller Druck, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AÖF=Aortenöffnungsfläche, MPG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, AS=Aortenstenose, MI=Mitralinsuffizienz</b>				

## 5.2 Prozedurale Parameter

Tabelle 5 zeigt die prozeduralen Parameter im Vergleich der Klappenkohorten.

Beide Klappenprothesen wurden in den Größen 23mm, 26mm und 29mm verwendet. Die S3 wurde in der Größe 26mm und die CVER in der Größe 29mm am häufigsten implantiert.

Insgesamt betrug die Liegezeit auf der Intensiv- oder Intermediate Care-Station 72,47 $\pm$ 116,1 Stunden, wobei Patienten, die mit einer S3 behandelt wurden, insgesamt leicht, aber nicht signifikant längere dortige Aufenthaltszeiten hatten(p=0,788).

Ein chirurgischer AKE nach TAVI musste nur ein Mal bei einer CVER-Implantation durchgeführt werden. In sechs Fällen wurde die TAVI als Valve-in-Valve-Verfahren durchgeführt. Mit fünf gegenüber einer Valve-in-Valve-TAVI kam dies signifikant häufiger in der CVER-Kohorte vor(p=0,002). Eine zweite Klappe musste innerhalb der Prozedur nur ein Mal im Rahmen einer S3-Implantation verwendet werden.

Die Dauer der TAVI-Prozedur lag im Mittel bei 69,62 $\pm$ 31,6 Minuten, wobei sich die Dauer nicht klappentypabhängig veränderte.

Die aufgewendete Kontrastmittelmenge war unter Einsatz der S3 signifikant geringer(86,39 $\pm$ 29,73ml vs. 102,13 $\pm$ 35,08ml, p<0,001).

Ein Vordehnen der Aortenklappe zu Beginn der Prozedur wurde vor CVER-Implantation mit 47,6% etwas jedoch nicht signifikant häufiger als vor S3-Implantation(41,5%) durchgeführt. Eine Nachdilatation der eingesetzten Klappenprothese ist bei zu hochgradigen AI nach der Implantation notwendig. Auch die Nachdilatation wurde nach CVER-Implantation leicht, jedoch nicht signifikant häufiger durchgeführt(41,7% vs. 31,4%; p=0,091).

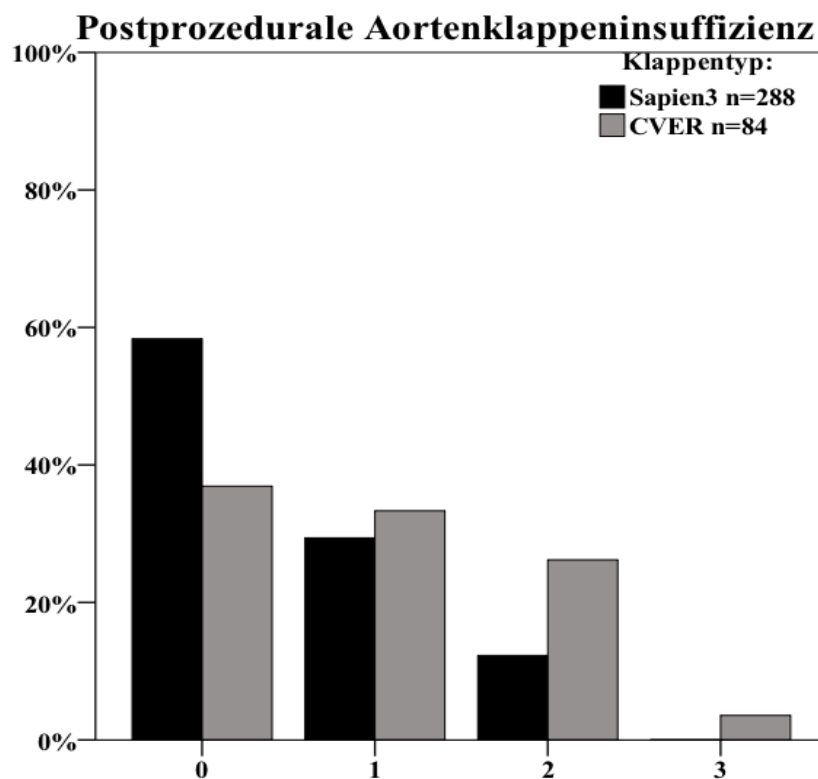
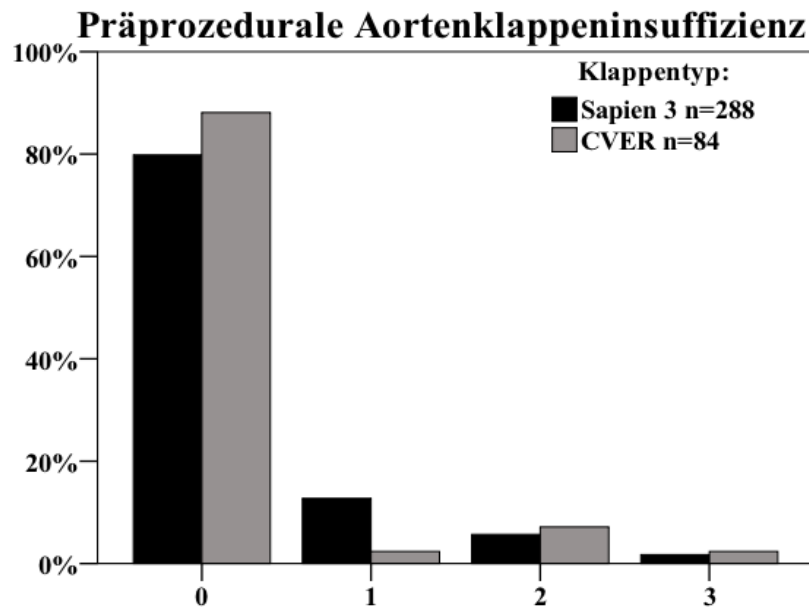
Eine direkt vor der Prozedur mittels Echokardiographie bestimmte AI lag insgesamt in 8% der Fälle ohne signifikanten Unterschied zwischen den Klappenkohorten moderat- bis schwergradig vor. In beiden Klappenkohorten erhöhte sich die Anzahl der AI durch die Prozedur deutlich. Eine direkt postprozedural mittels Echokardiographie bestimmte paravalvuläre, moderat- bis schwergradige AI trat mit 29,8% hochsignifikant häufiger nach CVER-Implantation auf. Nach S3-Implantation waren keine schwergradigen und nur in 12,3% der Fälle moderate AI zu beobachten(p<0,001).

Grafik 5 zeigt die Häufigkeiten der prä- und postprozeduralen AI eingeteilt in Kategorien. Auch nach der in 107 Fällen durchgeführten Nachdilatation verblieben hochsignifikant häufiger milde und moderate AI in der CVER-Kohorte (22,21% vs. 65,7%, p<0,001).

Tabelle 5: Prozedurale Charakteristika unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R

	Sapien 3 n=229	Core Valve Evolut R n=84	Alle Ptn. n=313	p- Werte
<b>Klappengröße(mm)</b>				
<b>23,00</b>	72(31,4%)	5(6%)	77(24,6%)	
<b>26,00</b>	100(43,7%)	29(34,5%)	129(41,2%)	
<b>29,00</b>	57(24,9%)	50(59,5%)	107(34,2%)	
<b>Intensiv/IMC Stunden</b>	80,06±136,8(0-861,2)	59,74±71,24(11,52-484,1)	72,47±116,1(0-861,2)	0,788
<b>Aortenklappenersatz nach TAVI n(%)</b>	0(0%)	1(1,2%)	1(0,3%)	0,098
<b>Valve in Valve n(%)</b>	1(0,4%)	5(6%)	6(1,9%)	<b>0,002</b>
<b>Prozedurdauer (min)</b>	69,79±32,22(29-275)	69,16±30,01(29-175)	69,62±31,6(4029-275)	0,927
<b>Kontrastmittelmenge (ml)</b>	86,39±29,73(40-287)	102,13±35,08(44-300)	90,61±31,97(40-300)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nachdehnen n(%)</b>	72(31,4%)	35(41,7%)	107(34,2%)	0,091
<b>Vordehnen n(%)</b>	95(41,5%)	40(47,6%)	135(43,1%)	0,332
<b>Implantation einer 2. Klappe n(%)</b>	1(0,4%)	0(0%)	1(0,3%)	0,544
<b>Praeprozedurale Aortenklappeninsuffizienz (Echo) Kategorie n(%):</b>	n=228	n=84	n=312	0,059
<b>0 (keine)</b>	182(79,8%)	74(88,1%)	256(82,1%)	
<b>1(mild)</b>	29(12,7%)	2(2,4%)	31(9,9%)	
<b>2(moderat)</b>	13(5,7%)	6(7,1%)	19(6,1%)	
<b>3(schwer)</b>	4(1,8%)	2(2,4%)	6(1,9%)	
<b>Postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz (Echo) Kategorie n(%):</b>	n=288	n=84	n=312	<b>&lt;0,001</b>
<b>0 (keine)</b>	133(58,3%)	31(36,9%)	164(52,6%)	
<b>1 (mild)</b>	67(29,4%)	28(33,3%)	95(30,4%)	
<b>2 (moderat)</b>	28(12,3%)	22(26,2%)	50(16%)	

<b>3 (schwer)</b>	0(0%)	3(3,6%)	3(1%)	
<b>Aorteninsuffizienz nach Dilatation (Echo) Kategorie n(%):</b>	n=72	n=35	n=107	<b>&lt;0,001</b>
<b>0 (keine)</b>	56(77,78%)	12(34,3%)	68(63,55%)	
<b>1 (mild)</b>	15(20,83%)	20(57,1%)	35(32,71%)	
<b>2 (moderat)</b>	1(1,38%)	3(8,6%)	4(3,74%)	



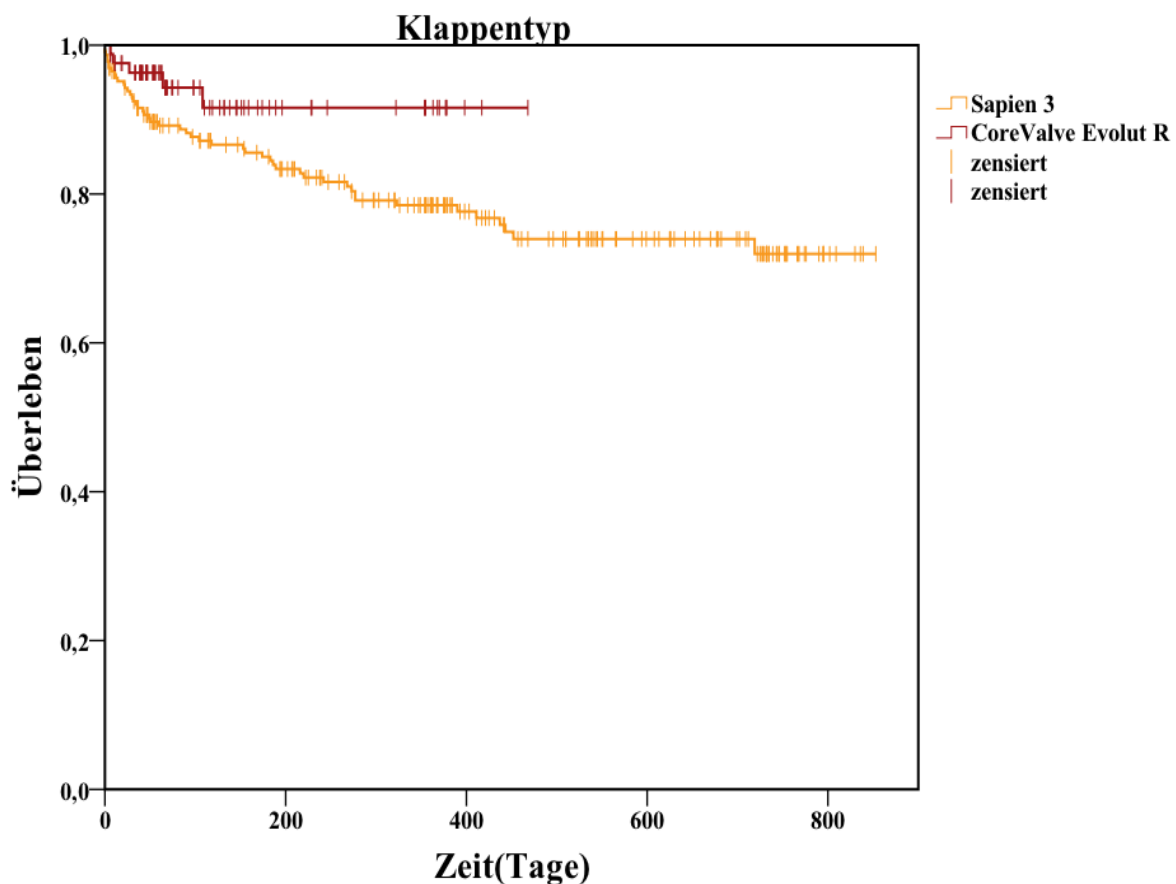
Grafik 4: Häufigkeiten von prä- und postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienzen nach den Kategorien 0=keine, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Patienten der Klappenkohorten, CVER=CoreValve Evolut R

## 5.3 Postprozedurale Parameter

### 5.3.1 Klinische Endpunkte nach VARC-II

Die postprozeduralen, klinischen Endpunkte innerhalb von 30 Tagen nach TAVI wurden auf Grundlage der VARC-II Kriterien dokumentiert und bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Insgesamt verstarben 19 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, wobei die Mortalität mit 16(6,99%) Verstorbenen unter den mit S3 behandelten Patienten signifikant höher als unter den mit CVER behandelten Patienten war( $p=0,015$ ). Grafik 6 zeigt die Überlebenskurve abhängig vom Klappentyp. Unabhängig von den VARC-II Kriterien war die Mortalität nach einem und nach zwei Jahren ebenfalls deutlich höher nach S3- als nach CVER-Implantation(18,78% vs. 5,95% und 20,96% vs. 5,95%). Nach einem Jahr waren 48 Patienten verstorben mit einer Mortalitätsrate von 15,33%. Nach zwei Jahren waren 53 Patienten verstorben. Hier lag die Mortalitätsrate bei 16,93%.



Grafik 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve aufgeteilt nach Klappentyp

Das Überleben war in der CoreValve Evolut R Kohorte signifikant höher als in der Sapien 3-Kohorte ( $p=0,015$ ).

27 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt. Sechs Patienten hatten einen Schlaganfall. Blutungen jedweder Stärke traten in 30,03% der Fälle auf. Zu lebensbedrohlichen Blutungen kam es in 2,8%. Zwei mit S3 behandelte Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen. In 10,22% der Fälle kam es zu Komplikationen an der transfemorale Zugangsstelle, wobei hierbei signifikant häufiger TAVIs mit S3 betroffen waren ( $p=0,006$ ). Sie wurden hauptsächlich als Minor-Komplikationen eingestuft.

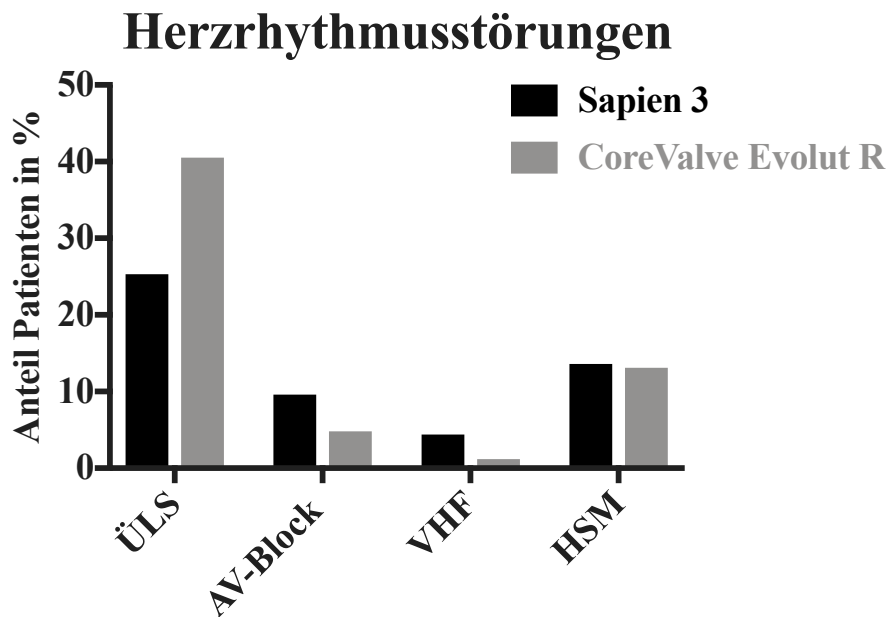
Neu aufgetretene oder verschlimmerte Überleitungsstörungen zeigten sich signifikant häufiger nach CVER-Implantation (40,5% vs. 25,3%  $p=0,009$ ). Ein hochgradiger AV-Block zeigte sich insgesamt in 8,3% der Fälle. Ein neu aufgetretenes VHF wurde bei 3,5% der Patienten registriert. 13,4% der Patienten benötigten einen neuen Herzschrittmacher. Die Häufigkeit postoperativ aufgetretener Herzrhythmusstörungen sind in der Grafik 7 dargestellt.

In drei Fällen kam es zu einer Herzbeutelamponade. Eine postoperative Endokarditis entwickelten ausschließlich zwei mit S3 behandelte Patienten. Eine Verletzung der Mitralklappe wurde bei keinem Patienten dokumentiert.

Tabelle 6: Postprozedurale Parameter innerhalb von 30 Tagen nach TAVI auf Grundlage der VARC-II-Kriterien unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R

VARC-II-Kriterien	Sapien 3 n=229	CoreValve Evolut R n=84	Gesamt n=313	p-Wert
<b>Tod</b>	16 (6,99%)	3(3,67%)	19(6,07%)	<b>0,015</b>
<b>Myokardinfarkt</b>	18(7,9%)	9(10,7%)	27(8,6%)	0,425
<b>Schlaganfall</b>	5(2,2%)	1(1,2%)	6(1,9%)	0,570
<b>Blutung</b>	72(31,44%)	23(27,38%)	95(30,03%)	0,585
>Lebensbedrohlich	8(3,49%)	1(1,19%)	9(2,8%)	0,280
>major	51(22,27%)	18(21,43)	69(22,05%)	0,873
>minor	13(5,68%)	4(4,76%)	17(5,43%)	0,752
<b>Akutes Nierenversagen</b>	2(0,9%)	0(0%)	2(0,6%)	0,390
<b>Komplikation an der Zugangsstelle</b>	30(13,1%)	2(2,4%)	32(10,22%)	<b>0,006</b>
>major	6(2,62%)	1(1,19%)	7(2,24%)	0,448
>minor	24(10,48%)	1(1,19%)	25(7,99%)	<b>0,007</b>
<b>Verschlussystem-Komplikationen</b>	2(0,87%)	0(0%)	2(0,96%)	0,390
<b>Neue/verschlimmerte Überleitungsstörung</b>	58(25,3%)	34(40,5%)	92(29,4%)	<b>0,009</b>
<b>Hochgradiger AV-Block</b>	22(9,6%)	4(4,8%)	26(8,3%)	0,169
<b>Vorhofflimmern</b>	10(4,4%)	1(1,2%)	11(3,5%)	0,176
<b>Neuer Herzschrittmacher</b>	31(13,5%)	11(13,1%)	42(13,4%)	0,919
<b>Konversion zu offener OP</b>	1(0,4%)	1(2%)	2(0,6%)	0,458
<b>Herzbeutelamponade</b>	1(0,4%)	2(2,4%)	3(1%)	0,118
<b>Endokarditis</b>	2(0,9%)	0(0%)	2(0,6%)	0,390
<b>Verletzung der Mitralklappe</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)





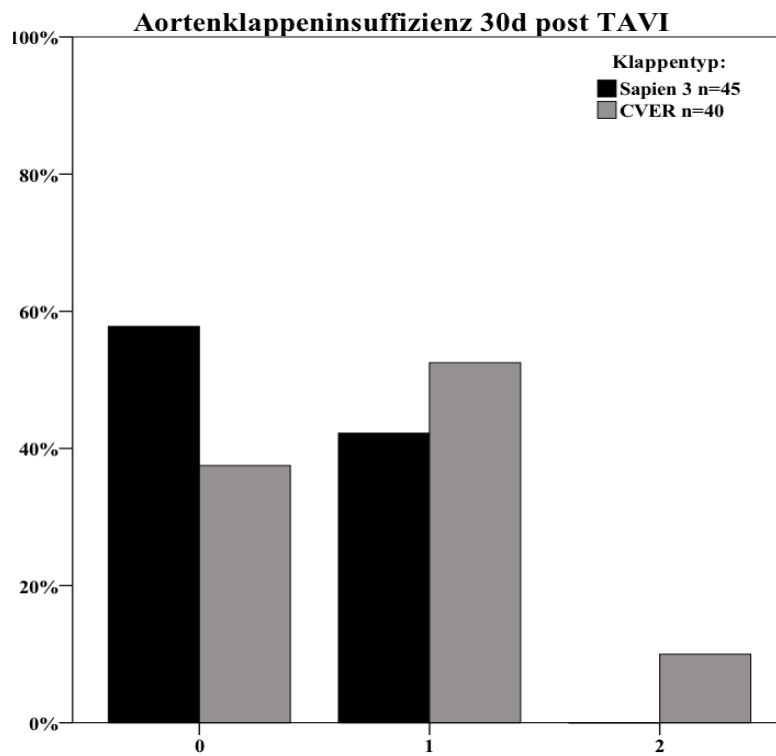
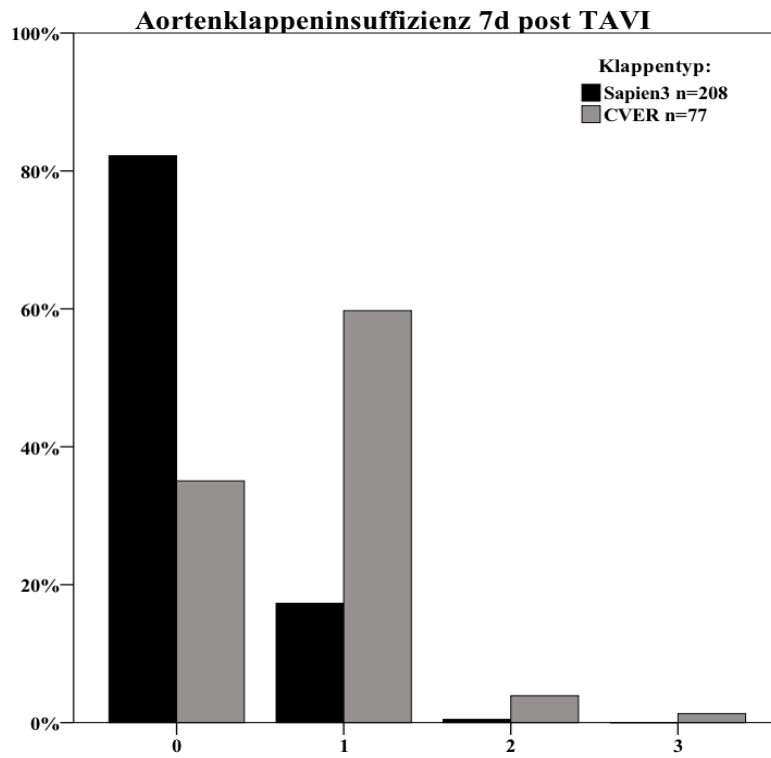
Grafik 6: Postoperativ aufgetretene Herzrhythmusstörungen mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten  
 ÜLS: Überleitungsstörung  
 VHF: Vorhofflimmern  
 HSM: neue Herzschrittmacherimplantation

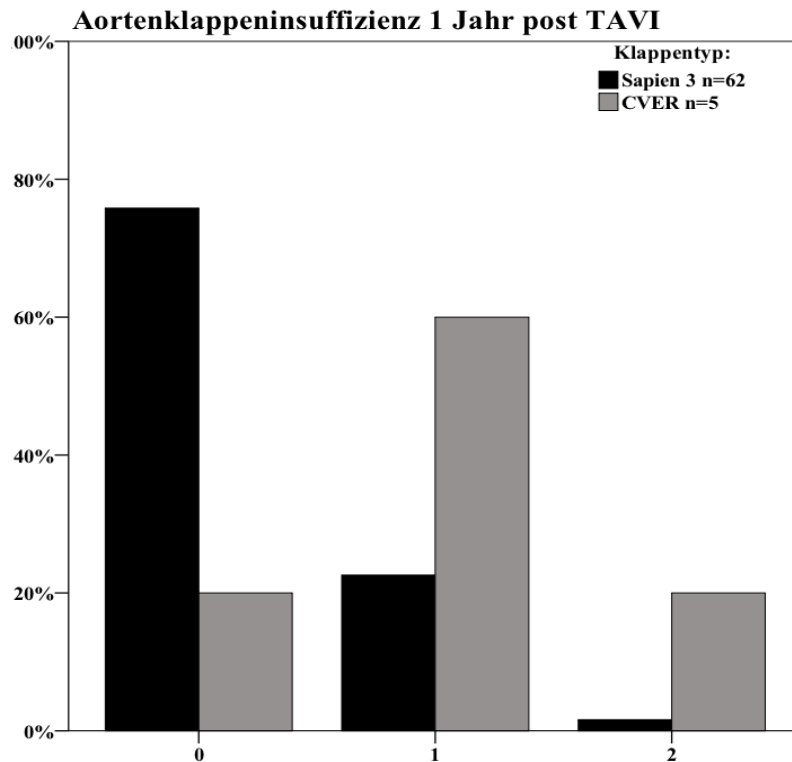
### 5.3.2 Hämodynamische- und Blutparameter post TAVI

Die in der Echokardiographie bestimmten, hämodynamischen Parameter sieben Tage nach TAVI sowie die Blutparameter, die im Klappenkohortenvergleich statistisch signifikant unterschiedlich waren, sind in Tabelle 7 dargestellt. Tabelle 8 zeigt die hämodynamischen Parameter, die während der Nachfolgeuntersuchungen nach 30 Tagen und einem Jahr erhoben wurden, sowie Blutparameter mit signifikantem Unterschied zwischen den Klappenkohorten. Eine komplette Darstellung aller erhobenen hämodynamischen- und Blutparameter findet sich im Anhang.

Sieben Tage nach TAVI lag die LVEF im Mittel bei  $52,45 \pm 11,98\%$  und war damit schon leicht verbessert zur präinterventionellen LVEF ( $50,43 \pm 12,74\%$ ). 64,4% der Patienten hatten eine gute LVEF, bei 9,6% der Patienten war sie hochgradig eingeschränkt.

Eine PVL sieben ( $p < 0,001$ ) und 30 Tage ( $p = 0,034$ ) sowie ein Jahr ( $p = 0,002$ ) nach TAVI war nach S3-Implantation deutlich geringer als nach CVER-Implantation, was das Ergebnis der direkt postprozedural durchgeführten Echokardiographie bestätigt. Grafik 8 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der AI-Kategorien nach 7 und 30 Tagen sowie nach einem Jahr.





Grafik 7: Verteilung der Häufigkeiten der Aortenklappeninsuffizienz-Kategorien sieben und 30 Tage sowie ein Jahr nach TAVI mit 0=0&0-I, 1=I&I-II, 2=II&II-III, 3=III&IV, wobei 0=keine, I=mild, II=moderat, III=schwer mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten, CVER=CoreValve Evolut R

Eine milde oder milde bis moderate MI wurde nach sieben Tagen häufiger registriert als vor TAVI und lag höhergradig leicht, jedoch nicht signifikant, häufiger in der CVER-Gruppe vor. Nach 30 Tagen kam in der CVER-Gruppe signifikant häufiger eine höhergradige MI vor ( $p=0,009$ ).

Der MPG sieben Tage nach TAVI war bei beiden Klappenkohorten deutlich niedriger als vor TAVI, wobei er nach S3-Implantation signifikant höher als nach CVER-Implantation ( $12,45 \pm 4,84 \text{ mmHg}$  vs.  $9,96 \pm 7,18 \text{ mmHg}$   $p < 0,001$ ) war. Auch noch nach 30 Tagen bestand dieser signifikante Unterschied ( $p=0,002$ ). Nach einem Jahr konnte dies nicht mehr beobachtet werden.

Zwischen den Klappenkohorten ließen sich in keiner echokardiographischen Untersuchung nach TAVI signifikante Unterschiede im systolischen PAP feststellen. Er lag nach sieben Tagen im Mittel bei  $42,37 \pm 14,54 \text{ mmHg}$  und war damit im Vergleich zur präinterventionellen Situation ( $46,87 \pm 14,93 \text{ mmHg}$ ) gesunken.

Die echokardiographisch bestimmte AÖF nach sieben Tagen war nach CVER-Implantation leicht jedoch nicht signifikant größer als nach S3-Implantation ( $1,74 \pm 0,4$  vs.  $1,82 \pm 0,48$   $p=0,148$ ). Nach 30 Tagen ( $1,61 \pm 0,39$  (1,1-3,2) vs.  $1,85 \pm 0,44$  (1,1-3)  $p=0,008$ ) und nach einem

Jahr(1,45±0,37(0,75-2,3) vs. 2,17±0,72(1,73) p=0,047) war die AÖF bei mit CVER behandelten Patienten signifikant größer.

Signifikante Unterschiede bei den Blutwerten zwischen den Klappenkohorten drei Tage nach TAVI zeigten sich bei den Nierenfunktionsparametern, bei denen in der S3-Kohorte signifikant schlechtere Kreatinin-(97,53 (77,88-128,57) vs. 96,47 (77,44-130,71), p=0,002) und GFR-Werte (54 (39-63) vs. 55 (37-69,5), p=0,002) gemessen wurden und auch häufiger eine Zugehörigkeit in die zwei unteren GFR-Kategorien vorlag. Sieben Tage nach TAVI bestand dieser signifikante Unterschied weiter in den Kreatininwerten(p=0,026). Ein Jahr post TAVI konnten wiederum signifikant höhere GFR-Werte bei den S3 Patienten gemessen werden(p<0,001).

Signifikante Auffälligkeiten zeigten sich weiterhin bei den Gerinnungsparametern, bei denen sieben Tage nach TAVI in der S3 Kohorte sowohl geringere Thrombozytenzahlen(189,5 (150,75-236,75) vs. 214 (179-261) p=0,002) als auch niedrigere Quickwerte(84 (43,75-96) vs. 91 (63,25-100) p=0,025) und eine höhere PTT(34 (29-45) vs. 32 (28-38,25), p=0,007) festzustellen waren. Auch 30 Tage nach TAVI zeigte sich diese Tendenz sowohl durch signifikant niedrigere Quick-(81 (34-97,25) vs. 98 (67,25-100), p=0,013) und INR-Werte(1,56 (1,02-2,11) vs. 1,02 (0,99-1,29), p=0,044) als auch durch höhere PTT-Werte(33,5 (31-40,75) vs. 31 (27-37), p=0,014).

Tabelle 7: Postprozedurale, hämodynamische und Blutparameter unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R nach drei und sieben Tagen

	<b>Sapien 3 n=229</b>	<b>CoreValve Evolut R n=84</b>	<b>Gesamt n=313</b>	<b>p- Wert</b>
<i>Hämodynamik 7d post TAVI</i>				
<b>Echo LVEF Kategorie n(%)</b>	n=202	n=59	n=261	0,091
<b>1: &lt;35%</b>	22(10,9%)	3(5,1%)	25(9,6%)	
<b>2: 35-44%</b>	17(8,4%)	1(1,7%)	18(6,9%)	
<b>3: 45-54%</b>	40(19,8%)	10(16,9%)	50(19,2%)	
<b>4:&gt;55%</b>	123(60,9%)	45(76,3%)	168(64,4%)	
<b>Echo LVEF (%)</b>	52,26±12,05(20-74) n=145	53,1±11,85(7-70) n=41	52,45±11,98(8-74) n=186	0,861
<b>Echo MPG (mmHg)</b>	12,45±4,84(1-30) n=201	9,96±7,18(2-46) n=77	11,76±5,69(1-46) n=278	<b>&lt;0,001</b>
<b>Echo MPG Kategorie n(%):</b>	n=203	n=77	n=280	<b>0,039</b>
<b>0: &lt;20mmHg</b>	184(90,6%)	71(92,2%)	255(91,1%)	
<b>1: 20-35mmHg</b>	19(9,4%)	4(5,2%)	23(8,2%)	
<b>2: &gt;35mmHg</b>	0(0%)	2(2,6%)	2(0,7%)	
<b>Echo systolischer PAP (mmHg)</b>	41,81±14,39(15-115) n=183	43,92±15,08(25-90) n=66	42,37±14,54(15-115) n=249	0,359
<b>Echo AÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	1,74±0,4(1-3,3) n=167	1,82±0,48(0,9-4) n=65	1,76±0,42(0,9-4) n=232	0,148

<b>systolischer PAP Kategorie n(%):</b>	n=183	n=66	n=249	0,434
<b>0: &lt;35mmHg</b>	52(28,4%)	15(22,7%)	67(26,9%)	
<b>1: 35-59mmHg</b>	108(59%)	39(59,1%)	147(59%)	
<b>2: &gt;59mmHg</b>	23(12,6%)	12(18,2%)	35(14,1%)	
<b>Echo AI Kategorie n(%):</b>	n= 208	n=77	n=285	<b>&lt;0,001</b>
<b>0: 0&amp;0-I</b>	171(82,2%)	27(35,1%)	198(69,5%)	
<b>1: I&amp;I-II</b>	36(17,3%)	46(59,7%)	82(28,8%)	
<b>2: II&amp;II-III</b>	1(0,5%)	3(3,9%)	4(1,4%)	
<b>3: III&amp;IV</b>	0(0%)	1(1,3%)	1(0,4%)	
<b>Echo MI Kategorie n(%):</b>	n=203	n=78	n=281	0,125
<b>0</b>	22(10,8%)	6(7,7%)	28(10%)	
<b>1</b>	153(75,4%)	56(71,8%)	209(74,4%)	
<b>2</b>	26(12,8%)	13(16,7%)	39(13,9%)	
<b>3</b>	2(1%)	3(3,8%)	5(1,8%)	
<i>Blutwerte 3d post TAVI</i>				
<b>Kreatinin (µmol/l)</b>	97,53 (77,88-128,57) n=216	96,47 (77,44-130,71) n=81	97,53 (77,88-129) n=297	<b>0,002</b>
<b>GFR(ml/min)</b>	54 (39-63) n=204	55 (37-69,5) n=81	54 (39-63) n=285	<b>0,002</b>
<b>GFR n(%)</b>	n=215	n=81	n=296	<b>0,009</b>
<b>1 (&lt;30ml/min)</b>	26(12,1%)	9(11,1%)	35(11,8%)	
<b>2 (30-45ml/min)</b>	55(25,6%)	16(19,8%)	71(24%)	
<b>3 46-60ml/min)</b>	74(34,4%)	17(21%)	91(30,7%)	
<b>4 (&gt;60ml/min)</b>	60(27,9%)	39(48,1%)	99(33,4%)	
<b>Thrombozyten(1000/µl)</b>	189,5 (150,75-236,75) n=196	214 (179-261) n=79	198 (160-245) n=275	<b>0,002</b>
<b>Quick (%)</b>	84 (43,75-96) n=182	91 (63,25-100) n=74	86,5 (46-97,75) n=256	<b>0,025</b>
<b>PTT</b>	34 (29-45) n=180	32 (28-38,25) n=74	33 (29-42,48) n=254	<b>0,007</b>
<b>Kreatinin (µmol/l)</b>	104,43 (81,42-135,2) n=197	90 (76,22-121,69) n=77	100,54 (79,9-132,09) n=274	<b>0,026</b>
<b>HK=Herzkatheter, PAP=Pulmonalarterieller Druck, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AÖF=Aortenöffnungsfläche, MPG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, AS=Aortenklappenstenose, MI=Mitralklappeninsuffizienz</b>				

Tabelle 8: Hämodynamische und Blutparameter unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R nach 30 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren

	<b>Sapien 3 n=229</b>	<b>CoreValve Evolut n=84</b>	<b>Gesamt n=313</b>	<b>p- Wert</b>
<i>30-Tages-Nachverfolgung</i>				
<b>NYHA n(%)</b>	n=29	n=32	n=61	0,402
<b>1</b>	14(48,3%)	18(56,3%)	32(52,5%)	
<b>2</b>	10(34,5%)	12(37,5%)	22(36,1%)	
<b>3</b>	5(17,2%)	2(6,3%)	7(11,5%)	
<i>Hämodynamik 30d post TAVI</i>				
<b>Echo LVEF Kategorie n(%)</b>	n=47	n=33	n=80	0,668
<b>1: &lt;35%</b>	3(6,4%)	1(3%)	4(5%)	
<b>2: 35-44%</b>	4(8,5%)	1(3%)	5(6,3%)	
<b>3: 45-54%</b>	7(14,9%)	5(15,2%)	12(15%)	
<b>4:&gt;55%</b>	33(70,2%)	26(78,8%)	59(73,8%)	
<b>Echo LVEF (%)</b>	57,05±12,36(25-79) n=42	57,41±9,6(30-68) n=27	57,19±11,3(25-79) n=70	0,981
<b>Echo MPG (mmHg)</b>	13,7±6,01(3-30) n=47	10,96±7,57(3-40) n=41	12,43±32,62(0,3-222) n=88	<b>0,002</b>

<b>Echo MPG</b>	n=47	n=41	n=85	0,231
<b>Kategorie n(%):</b>				
0: <20mmHg	39(83%)	37(90,2%)	76(86,4%)	
1: 20-35mmHg	8(17%)	3(7,3%)	11(12,5%)	
2: >35mmHg	0(0%)	1(2,4%)	1(1,1%)	
<b>Echo systolischer PAP (mmHg)</b>	41,14±14,53(12-75) n=42	42,34±15,34(12-90) n=34	42,37±14,54(15-115)	0,658
<b>Echo AÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	1,61±0,39(1,1-3,2) n=41	1,85±0,44(1,1-3) n=32	1,72±0,43(1,1-3,2) n=73	<b>0,008</b>
<b>systolischer PAP n(%):</b>	n=38	n=34	n=72	0,317
0: <35mmHg	7(18,42%)	7(20,59%)	14(19,44%)	
1: 35-59mmHg	24(63,16%)	22(64,71%)	46(63,89%)	
2: >59mmHg	7(18,42%)	5(14,71%)	12(16,67%)	
<b>Echo AI Kategorie n(%):</b>	n=45	n=40	n=85	<b>0,034</b>
0: 0&0-I	26(57,8%)	15(37,5%)	41(48,24%)	
1: I&I-II	19(42,2%)	21(52,5%)	40(47,06%)	
2: II&II-III	0(0%)	4(10%)	4(4,71%)	
3: III&IV	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<b>Echo MI Kategorie n(%):</b>	n=44	n=39	n=83	<b>0,009</b>
0: 0&0-I	6(13,6%)	0(0%)	6(7,2%)	
1: I&I-II	35(79,5%)	30(76,9%)	65(78,3%)	
2: II&II-III	2(4,5%)	9(23,1%)	11(13,3%)	
3: III&IV	1(2,3%)	0(0%)	1(1,2%)	
<i>Blutwerte 30d post TAVI</i>				
<b>Quick (%)</b>	81 (34-97,25) n=44	98 (67,25-100) n=40	90,5 (40-100) n=84	<b>0,013</b>
<b>INR</b>	1,56 (1,02-2,11) n=44	1,02 (0,99-1,29) n=40	1,07 (1-1,83) n=83	<b>0,044</b>
<b>PTT</b>	33,5 (31-40,75) n=44	31 (27-37) n=39	33 (28-39) n=83	<b>0,014</b>
<i>1-Jahres-Nachverfolgung</i>				
<b>NYHA n(%)</b>	n=40	n=4	n=44	0,834
1	26(65%)	3(75%)	29(65,9%)	
2	11(27,5%)	1(25%)	12(27,3%)	
3	3(7,5%)		3(6,8%)	
<i>Hämodynamik 1 Jahr post TAVI</i>				
<b>Echo LVEF</b>	n=66	n=4	n=70	0,446
<b>Kategorie n(%)</b>				
1: <35%	4(6,1%)	0(0%)	4(5,7%)	
2: 35-44%	9(13,6%)	0(0%)	9(12,9%)	
3: 45-54%	14(21,2%)	0(0%)	14(20%)	
4:>55%	39(59,1%)	4(100%)	43(61,4%)	
<b>Echo LVEF (%)</b>	51,47±10,64(25-69) n=60	58±2,24(55-61) n=2	51,7±10,54(25-69) n=59	0,377
<b>Echo MPG (mmHg)</b>	13,35±5,88(4-35) n=60	10,4±4,34(5-15) n=5	13,12±5,8(4-35) n=65	0,324
<b>Echo MPG</b>	n=63	n=5	n=68	0,396
<b>Kategorie n(%):</b>				
0: <20mmHg	55(87,3%)	0(0%)	60(88,2%)	
1: 20-35mmHg	8(12,7%)	5(100%)	8(11,8%)	
2: >35mmHg	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<b>Echo systolischer PAP (mmHg)</b>	41,41±11,98(23-80) n=51	43±14,83(30-65) n=5	41,55±12,11(23-80) n=56	0,896
<b>Echo AÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	1,45±0,37(0,75-2,3) n=43	2,17±0,72(1,73) n=3	1,5±0,43(0,75-3) n=53	<b>0,047</b>

<b>systolischer PAP</b>	n=53	n=5	n=58	0,331
<b>n(%):</b>				
<b>0: &lt;35mmHg</b>	14(26,4%)	2(40%)	16(27,6%)	
<b>1: 35-59mmHg</b>	36(67,9%)	2(40%)	38(65,5%)	
<b>2: &gt;59mmHg</b>	3(5,7%)	1(20%)	4(6,9%)	
<b>Echo AI Kategorie</b>	n=62	n=5	n=67	<b>0,002</b>
<b>n(%):</b>				
<b>0: 0&amp;0-I</b>	47(75,81%)	1(20%)	48(71,64%)	
<b>1: I&amp;I-II</b>	14(22,58%)	3(60%)	17(25,37%)	
<b>2: II&amp;II-III</b>	1(1,61%)	1(20%)	2(2,99%)	
<b>3: III&amp;IV</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<b>Echo MI Kategorie</b>	n=53	n=5	n=58	0,868
<b>n(%):</b>				
<b>0: 0&amp;0-I</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<b>1: I&amp;I-II</b>	46(86,79%)	5(100%)	51(87,93%)	
<b>2: II&amp;II-III</b>	7(13,21%)	0(0%)	7(12,07%)	
<b>3: III&amp;IV</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<i>Blutwerte 1y post TAVI</i>				
<b>GFR(ml/min)</b>	50 (38,5-66) n=50	41±1(40-42) n=3	50 (39-64,5) n=53	<b>&lt;0,001</b>
<b>HK=Herzkathete, PAP=Pulmonalarterieller Druck, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AÖF=Aortenöffnungsfläche, MPG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, AS=Aortenklappenstenose, MI=Mitralklappeninsuffizienz</b>				

#### 5.4 Analyse der Parameter bezüglich des Überlebens nach TAVI

Tabelle 9 zeigt alle Parameter, die mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  statistisch signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert waren.

Als klinische Parameter zeigten sich dabei ein hohes Alter, ein vorbestehendes VHF und eine COPD sowie ein hoher Grad der Dyspnoe nach NYHA vor und 30 Tage nach TAVI als negative Prädiktoren für das Überleben nach TAVI. Unter den hämodynamischen Parametern waren die LVEF vor und ein Jahr nach TAVI, eine vorbestehende MI, ein hoher MPG und systolischer PAP sowie eine post Nachdehnen hohe AI signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert. Von den periprozeduralen Parametern waren dies eine längere Intensiv- oder IMC-Liegezeit sowie der Gebrauch einer zweiten Klappe im Rahmen der Prozedur. Unter den VARC-II-Kriterien zeigten sich das Vorkommen eines Schlaganfalls, einer Blutung, von Komplikationen an der Zugangsstelle und einer Konversion zu einer offenen Operation als negativ prognostische Faktoren für das Überleben. Es zeigten sich Parameter des Blutbildes (Hämoglobin vor und drei Tage nach TAVI sowie Leukozyten vor und drei und 30 Tage nach TAVI), der Gerinnung(Quick-Wert und PTT vor, drei und sieben Tage nach TAVI sowie der INR-Wert sieben Tage nach TAVI), der Nierenfunktion (Kreatinin drei und sieben Tage nach TAVI sowie die GFR und Harnstoff drei Tage nach TAVI), Albumin drei und sieben Tage nach TAVI, der CRP-Wert drei Tage nach TAVI und die Biomarker hsTNT (vor TAVI) und NTproBNP signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert.

Die Auswahl des Klappentyps, S3 oder CVER, zeigte sich im LogRank-Test nicht signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert(p=0,07).

Tabelle 9: Parameter mit nach LogRank-Test statistisch signifikanter Assoziation mit dem Überleben nach TAVI mit dazugehörigen p-Werten

Signifikanz p=		Signifikanz p=	
<i>Klinische Parameter</i>		<i>Blutparameter</i>	
Alter	0,042	Prae Hämoglobin(g/dl)	0,003
Vorhofflimmern	<0,001	Prae Quick(%)	<0,001
COPD	0,001	Prae PTT	0,012
NYHA vor TAVI	0,008	Prae hsTnT*	0,004
30d NYHA	0,006	3d Albumin	0,018
<i>Hämodynamische Parameter</i>		3d Kreatinin	0,041
Prae Echo LVEF (Kategorial)	0,026	3d GFR	0,007
1y Echo LVEF (%)	0,017	3d Harnstoff	0,057
Prae Echo MI (Kategorial)	0,007	3d CRP	0,047
Prae HK mittlerer AVG (mmHg)	0,039	3d Hämoglobin	0,01
Prae HK systolischer PAP(mmHg)	0,032	3d Leukozyten	<0,001
AI nach Dilatation	0,032	3d Quick	0,003
<i>Periprozedurale Parameter</i>		3d INR	0,001
Intensiv/IMC-Zeit*	0,003	3d PTT	<0,001
2nd Valve	0,002	7d Albumin	0,034
<i>VARC-II-Kriterien</i>		7d Kreatinin	0,002
Tod	<0,001	7d Leukozyten	0,014
Schlaganfall	<0,001	7d Quick	0,018
Blutung	<0,001	7d PTT	<0,001
Komplikation an der Zugangsstelle	0,007	7d NT-proBNP*	0,029
Konversion zu offenerOP	0,027	30d Leukozyten	0,039
<b>HK=Herzkatheter, AVG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, PAP=Pulmonalarterieller Druck, LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AÖF=Aortenöffnungsfläche, MPG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, AS=Aortenklappenstenose, MI=Mitralklappeninsuffizienz,</b>			
*Dichotomisierung nach: STS-Score: Zugehörigkeit zum Hochrisikobereich (>10%) ja/nein Log. EuroScore: Zugehörigkeit zum Hochrisikobereich (>20%) ja/nein EuroSCORE-II: Zugehörigkeit zum Niedrigrisikobereich oder Mittel-und Hochrisikobereich (>4%) NT-proBNP: Zugehörigkeit zur obersten Quartile ja/nein hsTnT: Zugehörigkeit zur obersten Quartile ja/nein Intensiv/IMC-Zeit: Zugehörigkeit zur obersten Quartile ja/nein			

Um die Stärke des Einflusses der unabhängigen Risikofaktoren, die im LogRank-Test identifiziert wurden, zu zeigen und den Einfluss mehrerer Risikofaktoren gemeinsam auf das Überleben nach TAVI zu testen, wurde anschließend eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Um eine zuverlässige Aussagekraft der Cox-Regressionsanalyse zu gewährleisten, wurde eine Auswahl an Parametern, die im LogRank-Test signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert waren, getroffen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Anzahl n der Patienten, die dem jeweiligen Risikofaktor ausgesetzt waren, ist in der rechten Spalte dargestellt. Im Folgenden werden neben den Hazard Ratios deren



Konfidenzintervalle in Klammern daneben angegeben. Die Analyse zeigt, dass alle eingeschlossenen Parameter einzeln betrachtet, unabhängig von anderen Risikofaktoren, signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert waren. Die Gruppe der Patienten, die in höherem Alter, hier ab einem Alter über 82,08 Jahren, ihre TAVI bekamen, hatten ein 1,79-faches Risiko zu versterben als Patienten unter diesem Alter ( $p=0,043$ ). Das Risiko der Patienten mit VHF war im Vergleich zu Patienten ohne VHF um 2,77 (1,58-4,89), also um 177% erhöht ( $p<0,001$ ). Das Risiko für Patienten mit COPD war mit dem Faktor 2,67 (1,45-4,91) und damit um 167% ebenfalls stark erhöht. Lag die Dauer der Intensiv- oder IMC-Liegezeit im oberen Quartil, war das Risiko der Patienten zu versterben 2,26 (1,31-3,91) Mal, also um 126%, höher als bei Patienten, die kürzere Zeit auf der Intensiv- oder IMC-Station lagen ( $p=0,004$ ). Der Grenzwert lag hier bei 72,47 Stunden. Ein höherer Hb-Wert, ab 11,9mg/dl ( $p=0,005$ ), und eine vermehrte Gerinnbarkeit des Blutes vor TAVI zeigten sich als protektive Faktoren vor einer erhöhten Mortalität nach TAVI. Dies zeigte sich durch eine Hazard Ratio von 0,35 (0,19-0,66) für einen Quickwert über 91% ( $p=0,001$ ) und eine Hazard Ratio von 2 (1,15-3,49) für eine PTT über 31 ( $p=0,014$ ). Ebenfalls protektiv wirkte sich eine vor TAVI höhere LVEF mit Einteilung in eine niedrigere LVEF-Kategorie aus (0,77 (0,62-0,98),  $p=0,03$ ). Eine vor TAVI bestehende MI steigerte das Risiko der Patienten zu versterben um den Faktor 1,75 (1,17-2,6). Der stärkste Risikofaktor war eine Erhöhung des hsTnT vor TAVI. Hier steigerte die Zugehörigkeit des hsTnT-Wertes zur obersten Quartile das Sterberisiko um den Faktor 3,56 (1,41-8,96), also um 256% ( $p=0,007$ ). Der Grenzwert lag hier bei 26pg/ml.

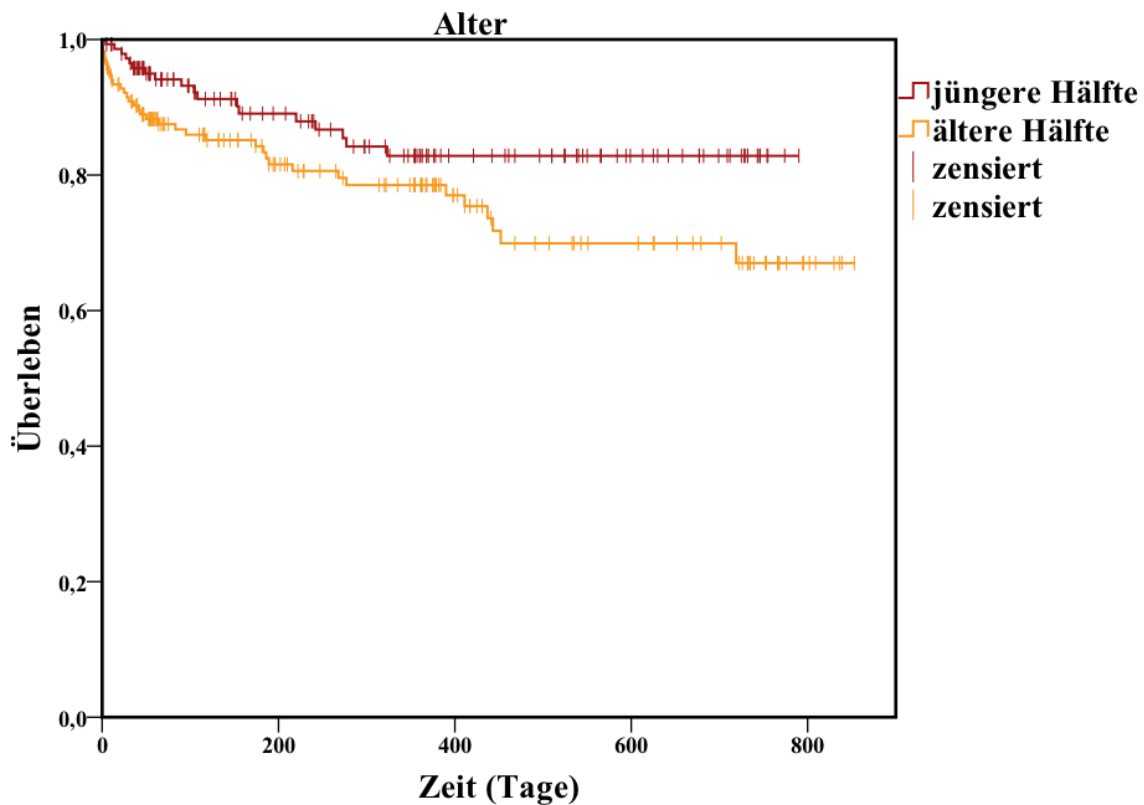
In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich der simultane Einfluss von drei Risikofaktoren auf das Überleben nach TAVI: ein hohes Alter ( $p=0,034$ ), eine vorbestehende COPD ( $p=0,003$ ) und eine lange Intensiv- oder IMC-Liegedauer ( $p=0,026$ ) hatten bei gleichzeitigem Vorliegen mit den anderen Risikofaktoren aus dem Cox-Regressionsmodell immernoch einen signifikant negativen Einfluss auf das Überleben. Die anderen Risikofaktoren waren bei simultanem Vorliegen nicht mehr signifikant. Ein Alter über 82,08 Jahren erhöhte bei simultan vorliegender COPD und einer Intensiv- oder IMC-Liegedauer ab 72,47 Tagen das Sterberisiko um den Faktor 1,99 (1,05-3,75). Unter diesen Bedingungen erhöhte eine im Vergleich zu anderen längere Intensiv- oder IMC-Liegedauer das Sterberisiko um den Faktor 1,99 (1,09-3,63). Eine vorliegende COPD war mit einer Hazard Ratio von 2,6 (1,37-4,93) der stärkste Risikofaktor für das Überleben nach TAVI.

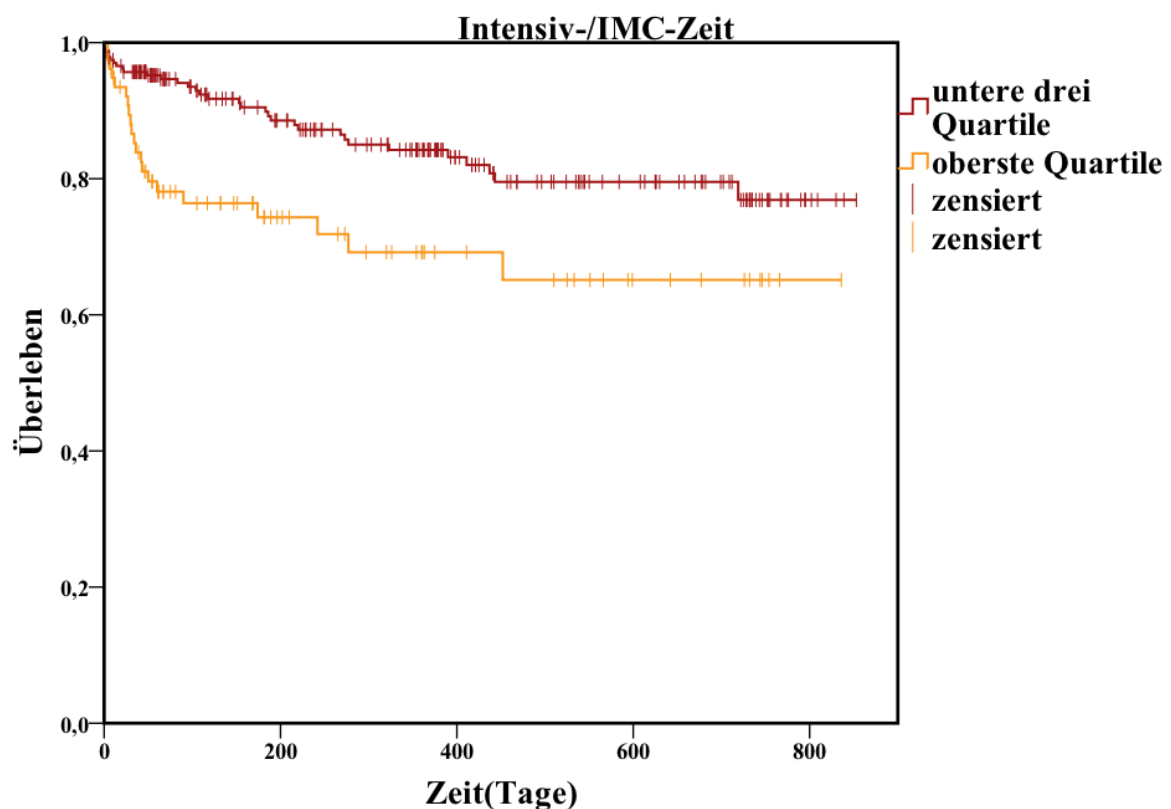
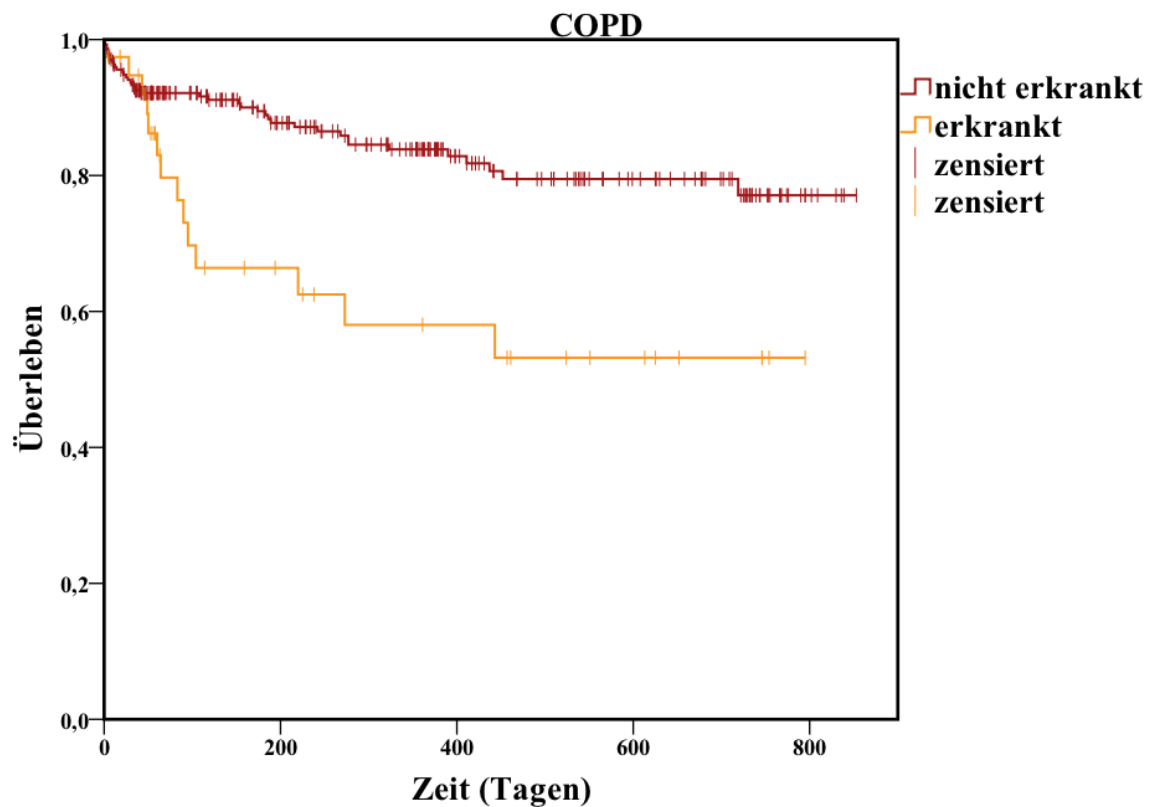
Grafik 9 zeigt die Kaplan-Meyer-Überlebenskurven für die Risikofaktoren Alter, COPD und Intensiv- oder IMC-Liegedauer.

Tabelle 10: Ergebnisse des Log Rank Tests, der univariaten Signifikanz der einzelnen Parameter und der multivariaten Signifikanz aus dem Cox-Regressionsmodell

Parameter	Log Rank Test	Univariate HR und KI	Univariate Signifikanz	HR und KI im Cox-Regressionsmodell	Signifikanz im Cox-Regressionsmodell	n=
Alter	p=0,040	1,79 (1,02-3,16)	p=0,043	1,99 (1,05-3,75)	p=0,034	144
Vorhofflimmern	p<0,001	2,77 (1,58-4,89)	p<0,001	1,57 (0,79-3,14)	p=0,198	116
COPD	p=0,001	2,67 (1,45-4,91)	p=0,002	2,6 (1,37-4,93)	p=0,003	33
Intensiv/IMC-Zeit	p=0,003	2,26 (1,31-3,91)	p=0,004	1,99 (1,09-3,63)	p=0,026	69
Prae Hb	p=0,003	0,43 (0,24-0,77)	p=0,005	0,73 (0,4-1,35)	p=0,314	133
Prae Quick	P<0,001	0,35 (0,19-0,66)	p=0,001	0,48 (0,21-1,08)	p=0,077	123
Prae PTT	p=0,012	2 (1,15-3,49)	p=0,014	0,93 (0,45-1,9)	p=0,833	122
Prae hsTNT	p=0,004	3,56 (1,41-8,96)	p=0,007	1,91 (0,73-5)	p=0,188	200
Prae Echo LVEF Kategorie	p=0,026	0,77(0,62-0,98)	p=0,030	0,92 (0,71-1,19)	p=0,52	264
Prae Echo MI Kategorie	p=0,007	1,75 (1,17-2,6)	p=0,006	1,36 (0,88-2,11)	p=0,172	264

LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI=Mitralklappeninsuffizienz





Grafik 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven abhängig von  
 Alter(jüngere Hälfte, ältere Hälfte,  $p=0,04$ )  
 COPD(erkrankt, nicht erkrankt,  $p=0,001$ )  
 Intensiv-/IMC-Zeit(untere drei Quartile, oberste Quartile, Grenzwert bei 0,75 Tagen,  $p=0,003$ )

## **6 Diskussion**

### **6.1 Studienpopulation**

In unserer Studienpopulation aus 313 Patienten wurden 229 Patienten mit einer S3- und 84 Patienten mit einer CVER-Herzklappe behandelt. Die S3 wurde seit Februar 2014 und die CVER seit März 2015 in unserem TAVI-Zentrum regulär implantiert.

Bei der Bewertung der Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass die Auswahl der zu implantierenden Klappe TAVI-Team abhängig war. Auffällig in der Betrachtung der Kohorten ist hierbei, dass die Patienten, die eine S3 erhielten, insgesamt morbider waren. Dies zeigte sich in einem höheren STS-Score( $p=0,007$ ), log. EuroSCORE( $p=0,018$ ) und EuroSCORE-II( $p=0,035$ ) sowie in höheren NYHA-Klassen( $p=0,045$ ), einer prozentual( $p=0,005$ ) und kategorial( $p=0,027$ ) niedrigeren LVEF, einem erhöhten CRP( $p=0,006$ ), hsTnT( $p=0,008$ ) und Kreatinin( $p=0,022$ ). Es könnte sein, dass das TAVI-Team bei kränkeren Patienten z.B. durch die bessere, da längere, Erfahrung mit der S3 eher dazu geneigt war, diese Klappe auszuwählen. Der LogRank-Test zeigte, dass die Auswahl der Klappenprothese, S3 oder CVER, keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach TAVI hatte. Der starke Unterschied im Überleben nach TAVI zwischen den Klappenkohorten hing also nicht von der implantierten Klappe ab. Auch die postprozeduralen Ergebnisse einiger Parameter können verstärkt durch die vorherbestehenden Kohortencharakteristika und weniger durch den implantierten Klappentyp bestimmt sein.

Eine Vermeidung dieser Verzerrung könnte in weiteren Studien ggf. vermieden werden, indem bei Patienten, die anatomisch und technisch für beide Klappenprothesen in Frage kämen, per Zufall eine Klappe ausgewählt werden würde. Trotzdem spiegelt unser Studienmodell am besten die alltägliche Verwendung und damit die realen Ergebnisse aus unserem TAVI-Zentrum wider.

Für eine Verbesserung der statistischen Signifikanz könnte außerdem in zukünftigen Studien aus unserem Zentrum, bei fortgeschrittener Datenlage zu beiden Herzklappenprothesen darauf geachtet werden, in beiden Kohorten etwa gleich viele Patienten zu betrachten.

Auffällig war weiterhin, dass die Patienten der CVER-Kohorte signifikant häufiger weiblich ( $p<0,001$ ), kleiner ( $p<0,001$ ) und leichter ( $p=0,016$ ) waren. Auch die Kohorten von Rogers et al. und Ben-Shoshan et al. zeigten bei ihrem Klappenvergleich diese Aufteilung mit 46,4% und 43% Frauen in der S3 vs. 60,8% und 77% Frauen in der CVER Kohorte ( $p=0,037$  und  $p<0,001$ ).<sup>(99,100)</sup> Eine mögliche Erklärung ist der kleinere äußere Durchmesser der CVER im

Einführungskatheter mit 6mm im Vergleich zur S3 mit 7,3-8,6mm, da er eine Implantation durch kleinere Femoralarterien ermöglicht.(99)

## **6.2 Überleben nach TAVI**

Aus unserer gesamten Studienpopulation starben innerhalb von 30 Tagen 19 Patienten(6,07%), wobei signifikant häufiger Patienten der S3-Kohorte verstarben(6,99% vs. 3,67%). Auch nach einem und nach zwei Jahren zeigte sich dieser Unterschied deutlich. Die Gesamtmortalität lag nach einem Jahr bei 15,33% und nach zwei Jahren bei 16,93%. Der Unterschied zwischen den Klappenkohorten kann nach dem nicht signifikanten Ergebnis im logRank-Test nicht mit der Auswahl des Klappentyps in Verbindung gebracht werden und sollte in Zusammenhang mit der präinterventionell höheren Morbidität und Risikoscores in der S3-Kohorte betrachtet werden. Ben-Shoshan et al. berichteten von einer nicht signifikant höheren Mortalität nach CVER-Implantation innerhalb von 30 Tagen post TAVI (0% vs. 1,8%), wobei sie dieses Ergebnis ebenfalls auf nicht TAVI-assoziierte Parameter zurückführten.(100) Bei Rogers et al. war die Mortalität nach TAVI vergleichbar mit 1,4% nach CVER- und 1,6% nach S3-Implantation( $p=1,00$ ). (99) Kodali et al. berichteten von einer Mortalität von 1,1%-2,2% nach S3-Implantation im Rahmen der Partner-II Studie.(53) Im SOURCE 3 Register lag die Mortalität 30 Tage nach transfemorale S3-Implantation bei 1,9% und ein Jahr danach bei 11,8%.(66,101) Popma et al. beschrieben eine Mortalität von 2,5% innerhalb von 30 Tagen nach CVER-Implantation im Rahmen der Evolut R US Studie.(59)

Insgesamt zeigt sich durch diese Ergebnisse ein Rückgang der Mortalität nach TAVI: In der Partner-I Studie mit Implantation der Sapien bei Patienten mit hohem operativem Risiko betrug die Sterblichkeit 30 Tage nach TAVI 3,4%.(47) Ein Jahr danach lag sie bei 24,3% und zwei Jahre danach bei 33,9%.(48)

Obwohl aktuelle Studien gezeigt haben, dass die gängigen Risikoscores das perioperative Risiko im Rahmen der TAVI nicht adäquat anzeigen können, waren in unserer Studie alle drei Risikoscores signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert (STS-Score ( $p=0,007$ ), log. EuroSCORE ( $p=0,018$ ) und EuroSCORE-II ( $p=0,035$ )).

Im Rahmen der Basischarakteristika zeigten ein hohes Alter, VHF, COPD und eine höhere NYHA-Klasse vor TAVI einen Zusammenhang mit der Mortalität nach TAVI.

Eine COPD ist eine häufige Komorbidität, die im Rahmen von Operationen zu schwierigeren operativen Bedingungen, längeren Erholungszeiten und Pneumonien führt. Sie zeigte sich in der univariaten Regressionsanalyse als starker unabhängiger Risikofaktor vor TAVI. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse.(102–104) Eine COPD war in unserer Cox- Regressionsanalyse zusammen mit einem hohen Lebensalter und einer langen Intensiv- oder

IMC-Liegedauer hochsignifikant mit einer erhöhten Mortalität nach TAVI assoziiert. Dieses Ergebnis ist für die Risikostratifizierung vor TAVI ein wichtiges Ergebnis. Es sagt aus, dass ältere Patienten mit einer COPD das höchste Mortalitätsrisiko vor TAVI besitzen und bei diesen Patienten ein langer Aufenthalt auf der Intensiv- oder IMC-Station einen besonders schwerwiegenden Einfluss auf das Outcome nach TAVI zeigt.

Das VHF ist eine häufige Komorbidität im Alter. 43,1% unserer Patienten hatten ein vorbestehendes VHF und es zeigte sich mit einem 2,77-fach erhöhten Risiko als zweitstärkster unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI. Bei Stortecky et al. war ein vorbestehendes VHF mit einem verdoppelten Mortalitätsrisiko nach TAVI verbunden. Das Risiko korrelierte direkt mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score.(105)

Patienten in höherem Lebensalter haben durch vermehrt auftretende Komorbiditäten meist ein höheres perioperatives Risiko, weshalb die TAVI gerade bei diesen Patienten als eine gute Alternative zum konventionellen AKE gilt. Ein Alter über 82,08 Jahren war in unserer Studie sowohl ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI als auch in der multivariaten Analyse signifikant mit einem höheren Risiko assoziiert. Daten aus dem STS/ACC Transcatheter Valve Register zeigten ebenfalls, dass die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität von 90-Jährigen nach TAVI signifikant höher war als bei jüngeren Patienten(8,8% vs. 5,9%, p=0,001 und 24,8% vs. 22,0%, p=0,001). Die Lebensqualitätsverbesserung war in den verschiedenen Altersgruppen jedoch gleich (106). Hawakuk et al. beobachteten dieses unterschiedliche Outcome ebenfalls für 30-Tages-Mortalität, Komplikationsraten und die Verbesserung des funktionellen Status nach TAVI im Vergleich von über 85-Jährigen und jüngeren Patienten (107). Ältere Patienten haben also nach TAVI ein höheres Risiko zu versterben als jüngere Patienten, sie profitieren jedoch genauso stark von einer verbesserten Lebensqualität und leiden nicht häufiger an Komplikationen.

Troponin T ist der sensitivste Parameter einer myokardialen Schädigung. Bei Rodés-Cabau et al. ging die TAVI nahezu in 100% aller Fälle mit einer myokardialen Schädigung, gekennzeichnet durch einen Anstieg des Troponin T und des myokardialen Anteils der Kreatinkinase, einher. Sie zeigten außerdem, dass ein höherer Anstieg des Troponin T nach TAVI mit einem geringeren Anstieg der LVEF nach TAVI einherging. Troponin T war bei Rodés-Cabau et al. ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI (108). Schon vorherige Studien aus unserem TAVI-Zentrum stimmen mit diesen Ergebnissen überein (77,78). Wir konnten die Ergebnisse in dieser Studie bestätigen, wobei ein präprozeduraler hsTnT-Wert in der obersten Quartile ein 3,56-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach TAVI ergab. Dies bestätigt die Relevanz des Troponin T als prädiktiven Risikofaktor vor TAVI.

Eine niedrige LVEF gilt als Risikofaktor vor herzchirurgischen Eingriffen, weshalb sie als Basischarakteristikum in alle drei bei uns verwendeten Risikoscores eingegangen ist. In unserer Studie war eine niedrige LVEF ein unabhängiger Risikofaktor. Studien zur Auswirkung einer niedrigen LVEF vor TAVI differieren stark in der Literatur: In der Partner-I Studie war eine niedrige LVEF weder in der TAVI- noch in der konventionellen AKE-Kohorte mit einer erhöhten Mortalität verbunden (48). Nachdem die Rolle der LVEF als prädiktiver Faktor in Hinblick auf die Mortalität kontrovers diskutiert wurde, rückt die Kombination aus erhaltener oder verminderter LVEF, erniedrigtem oder erhöhtem MPG und vermindertem Fluss über die Aortenklappe in den Mittelpunkt. Wo eine niedrige LVEF allein kein signifikantes Risiko zeigte, wirkte sie sich in Kombination mit einem niedrigen MPG oder verringertem Fluss über die Aortenklappe signifikant schlechter auf das Überleben aus (109–111). Für eine adäquate Risikostratifizierung vor TAVI sollte die LVEF in Zusammenhang mit dem MPG und dem Fluss über die Aortenklappe betrachtet werden. Diese Kombinationen finden so in der Einteilung der AS in low-flow-low-gradient, low-flow-high-gradient und normal-flow-high-gradient Beachtung.

## **6.2 Größe der Herzklappenprothesen**

Beide Herzklappenprothesen wurden in den Größen 23mm, 26mm und 29mm implantiert. Die Größen der Aortenannuli, die laut Hersteller mit den einzelnen Klappengrößen der verschiedenen Klappentypen bedient werden sollen, unterscheiden sich wie in Tabelle 2 und 3 dargestellt. Die kleineren Größen der S3 werden schon für deutlich größere Aortenannuli empfohlen als die entsprechenden Größen der CVER. Dies ist mit der Anwendung des Oversizings zu erklären. Almeida et al. beschrieben ein deutlich stärkeres Oversizing bei selbstexpandierbaren Klappen ( $p < 0,001$ ) (112). Hierbei werden Klappen verwendet, die in ihrer entfalteten Größe den Durchmesser der Implantationsebene überschreiten. So werden radiäre Kräfte aufgebaut, die die Klappe im Aortenannulus halten und sie gegen die äußere Wand abdichten sollen. Egron et al. zeigten in einer experimentellen Studie, dass ballonexpandierbare Klappen eine deutlich größere radiäre Entfaltungskraft haben als selbstexpandierbare Klappen ( $>100\text{Newton}$  vs.  $<50\text{Newton}$ ). Dies führten sie vor allem auf das Material der Klappen zurück: Das elastische Nitinolgerüst der selbstexpandierbaren Klappe erlaubt ein mehrmaliges Zusammenfallen und Reexpandieren ohne die Klappe zu deformieren und ermöglicht eine Anpassung an die Bewegung während der Herzaktion. Das starre Kobalt-Chrom-Gerüst der ballonexpandierbaren Klappen würde bei mehrmaligem Zusammenfallen und Reexpandieren

einen nicht reversiblen Schaden nehmen. Sie ist jedoch, sobald durch den Ballon in Position gebracht, starrer und stabiler in der Implantationsebene (95).

### **6.3 TAVI als Valve-in-Valve-Verfahren**

Die TAVI hat sich ebenfalls als Ersatz degenerierter oder nicht funktioneller biologisch-chirurgischer Herzklappenprothesen etabliert. Biologische Herzklappen haben im Gegensatz zu mechanischen Herzklappen den Vorteil, keine Antikoagulation zu benötigen. Sie sind jedoch deutlich kürzer haltbar. Das TAVI-Verfahren, als ein minimalinvasiveres Verfahren mit einem geringeren operativen Risiko und kürzeren Krankenhausliegezeiten, bietet hier eine gute Lösung für den Ersatz. Für eine funktionell optimale Implantation einer Transkatheter Herzklappe in eine biologische Herzklappe ist eine genaue Anpassung notwendig, was den Einsatz einer repositionierbaren Klappe wie der CVER begünstigt (113,114). Mit fünf gegenüber einem Fall wurde die selbstexpandierbare, bis zu drei Mal repositionierbare CVER in unserer Studie signifikant häufiger für ein Valve-in-Valve-Verfahren verwendet ( $p=0,002$ ).

### **6.3 Verwendung von Kontrastmittel**

Während des TAVI-Verfahrens muss für die korrekte Positionierung der Klappe unter Durchleuchtung mittels Röntgenstrahlen Kontrastmittel gegeben werden. Die Gabe von Kontrastmittel kann zur kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen, die wiederum einen der größten Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Nierenversagens nach invasiven Prozeduren darstellt (115). Dieses gilt als Prädiktor für erhöhte Mortalität nach TAVI. Die Menge des verwendeten Kontrastmittels während der TAVI-Prozedur ist mit einem häufigeren Vorkommen von Akutem Nierenversagen assoziiert (116).

Die Kontrastmittelmenge war in unserer S3-Kohorte signifikant niedriger als in der CVER-Kohorte ( $p<0,001$ ). Dies führte jedoch weder zu einem häufigeren Auftreten eines Akuten Nierenversagens nach TAVI noch zu verschlechterten Nierenwerten. Das Kreatinin war in der S3-Kohorte sowohl präinterventionell ( $p=0,022$ ) als auch drei ( $p=0,002$ ) und sieben Tage ( $p=0,026$ ) postinterventionell höher und auch die GFR war drei Tage post TAVI ( $p=0,002$ ) niedriger als in der CVER-Kohorte. Dies hing am ehesten mit der insgesamt schlechteren Nierenfunktion der bereits präoperativ morbidern Patienten der S3-Kohorte und nicht mit dem Kontrastmitteleinsatz zusammen.



Almeida et al. nutzten unter Einsatz von selbstexpandierbaren Klappen ebenfalls mehr Kontrastmittel( $p < 0,001$ ). Bei Ben-Shohan et al. war die Kontrastmittelmenge unter Einsatz der CVER nur leicht aber nicht signifikant höher( $p = 0,441$ ) (100,112).

Alle genannten Ergebnisse der Nierenfunktion waren laut logRank-Test in ihrer schlechteren Ausprägung mit erhöhter Mortalität nach TAVI assoziiert.

#### **6.4 Liegedauer auf der Intensiv-und Intermediate Care Station**

Die postoperative Liegezeit auf einer Intensiv-oder IMC-Station ist ein Korrelat für die postoperative Stabilität der Patienten. Eine dortige Länge der Liegezeit über der obersten Quartile, d.h. über 72,47 Tagen, stellte sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse( $p = 0,026$ ) als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben nach TAVI heraus. Wie oben beschrieben verstärkte sich das Risiko zusätzlich, wenn von dieser langen Liegedauer Patienten über einem Alter von 82,02 Jahren mit einer COPD betroffen waren. Hassan et al. (117) und Soppa et al. (118), zeigten die Assoziation einer verlängerten Intensivliegezeit nach herzchirurgischen Eingriffen mit vermehrter Krankenhaus- und Langzeitmortalität. Als Errungenschaft der TAVI im Vergleich zum konventionellen AKE gilt eine Verringerung der Intensivliegezeit sowohl bei Hochrisikopatienten (47) als auch bei Patienten mit mittlerem Risiko (56). Die Partner-II Studie zeigte, dass die Intensivliegezeit mit Implantation der S3 im Vergleich zu vorherigen Klappenmodellen noch weiter verkürzt werden konnte (53). Die mittlere Liegezeit auf unserer Intensiv-oder IMC-Station lag bei  $3,01 \pm 4,84$  Tagen. Sie unterschied sich nicht wesentlich von denen anderer Studien wie z.B. von Higuchi et al. mit  $2,6 \pm 4,5$  Tagen (119). Zwischen unseren Klappenkohorten war die Länge der Intensiv-oder IMC-Stationsliegedauer ähnlich( $p = 0,788$ ), was auf eine postinterventionell vergleichbare Stabilität der Patienten und in Hinblick auf die Ergebnisse der Risikoanalysen auf einen gleichwertigen Einfluss auf das Überleben nach TAVI hindeutet. Bei Ben-Shoshan et al. betrug die mittlere Intensivliegezeit  $1,7 \pm 1,8$  Tage, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Klappenkohorten ( $p = 0,808$ ) (100). Auch Rogers et al. konnten keinen Unterschied feststellen( $3,6 \pm 5,3$  Tage in der CVER-Kohorte,  $3,6 \pm 7,1$  Tage in der S3-Kohorte,  $p = 0,97$ ) (99).

#### **6.5 Überleitungsstörungen und Schrittmacherimplantation nach TAVI**

Ein neu aufgetretener, persistierender Linksschenkelblock, als die häufigste nach TAVI auftretende Überleitungsstörung, sowie VHF, ein kompletter Rechtsschenkelblock und Bradykardien sind mit der Implantation eines permanenten Schrittmachers nach TAVI

assoziiert (120). Das Auftreten von Überleitungsstörungen und neuen Schrittmacherimplantationen wird in der Beurteilung von Transkatheteraortenklappenprothesen aus mehreren Gründen besonders genau betrachtet:

Sie traten bei Beginn der TAVI-Entwicklung im Vergleich zum konventionellen AKE häufiger auf. Dies zeigte sich vor allem für die Klappen der CoreValve-Reihe z.B. in der US High Risk Studie unter Einsatz der CoreValve (19,8% vs. 7,1%,  $p < 0,001$ ) (50) und in der SURTAVI-Studie unter Einsatz der CoreValve und der CVER (57). Für die Sapien-Reihe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der neuen Schrittmacherimplantationen weder in der Kohorte A der Partner-I Studie (3,8% nach Einsatz der Sapien-Klappe via TAVI vs. 3,6% nach chirurgischem AKE,  $p = 0,89$ ) (47) noch in der Kohorte A der Partner-II Studie (8,5% nach Einsatz der Sapien XT vs. 6,9% nach chirurgischem AKE,  $p = 0,17$ ) (56).

Neue Überleitungsstörungen waren nicht mit kardialer Mortalität oder plötzlichem Herztod assoziiert (120,121). Auch in unserer Studie lag keine derartige Assoziation vor. Ein Zusammenhang wurde in vorherigen Studien jedoch mit einer geringeren LVEF gezeigt. Auch im Falle von nicht schrittmacherpflichtigen neuen Überleitungsstörungen kann eine AV-Asynchronität negative Effekte auf die Langzeitfunktion und das Remodeling vor allem des linken Ventrikels haben (120). Zusätzlich sind neue Überleitungsstörungen mit Bedarf an einer neuen Schrittmacherimplantation Gründe für eine längere Krankenhausliegedauer und erhöhte Kosten nach TAVI (122).

Eine tiefere Implantationsebene der Klappenprothese Richtung Ventrikel, eine präinterventionell längere QRS-Dauer im EKG und ein extremes Oversizing der Klappenprothesen wurden als prädisponierende Faktoren für neu aufgetretene Überleitungsstörungen nach TAVI identifiziert (120,123).

Die Assoziation einer tieferen Implantationsebene mit Überleitungsstörungen nach TAVI bestätigt Erklärungsansätze für die größere Häufigkeit der Überleitungsstörungen mit konsekutiver Schrittmacherimplantation nach Verwendung von Klappen der CoreValve-Reihe. Diese beruhen darauf, dass der lange Rahmen der Prothese einen mechanischen Schaden in der Nähe des atrioventrikulären Überleitungssystems bewirkt (51). Eine längere QRS-Dauer vor TAVI deutet auf eine vorbestehende Schädigung und damit auf eine noch höhere Vulnerabilität des Überleitungssystems bei Klappenimplantation in dieser Region hin (120). Dass neue Schrittmacherimplantationen häufiger nach S3- als nach Sapien-Implantation auftraten (z.B. wie im Rahmen der SOURCE-Registerreihe zu sehen: 7% nach Sapien-, 6% nach Sapien XT- und 12% nach S3- Implantation) (66), unterstützt diese Überlegung, da die neue Klappe einen längeren äußeren Rahmen als die der Vorgängergenerationen besitzt (in der Größe 26mm betrug

die Rahmenhöhe bei der Sapien 16,1mm, bei der Sapien XT 17,2mm und bei der S3 20mm) und damit meist in einer tieferen Implantationsebene sitzt (53).

Wie bereits diskutiert dient das Oversizing einem stabileren und leakagefreien Sitz im Aortenannulus. Aufgrund der geringeren radiären Kraft wird bei Verwendung von selbstexpandierbaren Klappenprothesen ein stärkeres Oversizing verwendet, um die radiäre Kraft zu steigern. Dies ist jedoch wiederum mit stärkeren Überleitungsstörungen und Schrittmacherimplantationen assoziiert (123).

Die Problematik besteht also in der Abwägung, dass sowohl längere Stentgerüste mit umschließendem Mantel als auch ein starkes Oversizing zur Verringerung von AI beitragen, jedoch auch mit einem vermehrten Auftreten von Überleitungsstörungen assoziiert sind. Ein weiteres Problem bei einem zu starken Oversizing zeigte sich in einer verminderten Klappensegelhaltbarkeit durch zu geringe Expansion der Klappensegel einer zu großen Klappe. Um einem zu starken Oversizing entgegenzuwirken, werden die Katheterherzklappen in immer mehr Größen hergestellt, um eine größere Bandbreite an Anulusgrößen zu bedienen. So muss sich der Implanteur nicht zwischen einem zu starken Oversizing mit Gefahr von Überleitungsstörungen und Beschädigung des Anulus auf der einen Seite oder der Gefahr von AI auf der anderen Seite entscheiden. Eine andauernde Aktualisierung und Verbesserung von Richtlinien zur Klappengrößenauswahl sollen ebenfalls zu einer Lösung dieser Problematik beitragen (124).

Die neue Möglichkeit der mehrmaligen Repositionierbarkeit der CVER soll zu einer genaueren Positionierbarkeit mit geringerer Implantationstiefe in Richtung des Überleitungssystems führen. Der elastische Nitinol-Rahmen soll bewirken, dass der mechanische Schaden in der Nähe der Leitungsbahnen vermindert wird (57,58).

Eine Verringerung der Schrittmacherimplantationsrate im Vergleich der CoreValve mit der CVER konnte in der SURTAVI-Studie nicht festgestellt werden (57). Bei Giannini et al. lag jedoch ein signifikanter Rückgang der Häufigkeit der Schrittmacherimplantation unter Verwendung der CVER im Vergleich zur CoreValve fest (22,3% vs. 35%,  $p=0,008$ ) (83).

Im Vergleich der S3 mit der CVER zeigten Enríquez-Rodríguez et al. eine signifikant häufigere Schrittmacherimplantation nach CVER-Implantation (19% vs. 7,5%,  $p=0,04$ ) und brachten diese mit der, ebenfalls gemessenen, größeren Implantationstiefe in Verbindung ( $p=0,016$  für das nichtkoronare Segel,  $p=0,001$  für das linke koronare Segel) (125). Rogers et al. beschrieben sowohl häufigere Überleitungsstörungen (12,5% vs. 3,1%,  $p=0,011$ ) als auch häufigere permanente Schrittmacherimplantationen (12,7% vs. 4,7%,  $p=0,049$ ) unter Verwendung der CVER (99). Ben-Shoshan et al. stellten keinen signifikanten Unterschied in der Rate an neu

aufgetretenen kompletten AV-Blöcken( $p=0,445$ ) oder Schrittmacherimplantationen( $p=0,881$ ) fest (100).

Neu aufgetretene Überleitungsstörungen traten in unserer Studie analog zu vorbestehenden Vergleichen von ballonexpandierbaren und selbstexpandierbaren Klappenprothesen signifikant häufiger nach CVER Implantation auf(40,5% vs. 29,4%,  $p=0,009$ ). Dies führte jedoch nicht zu signifikant häufigeren Implantationen eines permanenten Schrittmachers(13,5% nach S3-Implantation, 13,1% nach CVER-Implantation,  $p=0,919$ ). Neu aufgetretenes VHF und AV-Blöcke traten sogar leicht, jedoch nicht signifikant häufiger nach S3-Implantation auf.

Eine begrenzte Aussagekraft über neu aufgetretene Überleitungsstörungen nach TAVI besteht in unserer Studie jedoch darin, dass etwaige andere Störungen des Reizleitungssystems, die möglicherweise schon vor Intervention bestanden, nicht dokumentiert wurden. Die präexistente höhere Morbidität in der S3-Gruppe mit leicht häufigerem Präexistieren von VHF, KHK und Hypertension könnte ebenfalls durch stärkere Anfälligkeit zu häufigeren HRS nach TAVI beigetragen haben.

## **6.6 Komplikationen an der Zugangsstelle und Blutungen nach TAVI**

Komplikationen nach TAVI wurden anhand der Kriterien des VARC-II, die 2012 als Aktualisierung aus den Leitlinien von 2011 hervorgingen, definiert.

Komplikationen an der Zugangsstelle wurden dabei nach Minor- und Majorkomplikationen eingeteilt, Blutungen nach Minor-, Major- und lebensbedrohlichen Blutungen. Es sei hier für genauere Erklärungen auf die entsprechende Literatur verwiesen (67,68).

Insgesamt traten bei uns Komplikationen an der Zugangsstelle signifikant häufiger nach S3-Implantation auf(13,1% vs. 2,4%,  $p=0,006$ ), wobei hier nur die Häufigkeit der Minorkomplaktionen signifikant unterschiedlich war(10,48% vs. 1,19%,  $p=0,007$ ). Lebensbedrohliche Blutungen unterschieden sich in keiner Abstufung signifikant( $p=0,585$ ). Andere Studien zum Vergleich der beiden Klappenprothesen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei beiden Parametern (99,100,125). Rogers et al. verwendeten für kleinere und stärker verkalkte, periphere Gefäße die CVER, da zwar beide einen minimalen Durchmesser des Zugangsgefäßes von 5-5,5mm erlauben, der Durchmesser der CVER im Einführungskatheter jedoch wie bereits beschrieben kleiner ist als der der S3 (99). Der größere Durchmesser der S3 auf dem Weg zum Aortenannulus könnte eine Erklärung für die signifikant häufiger auftretenden Minor-Komplikationen in unserer Studie sein.

Entscheidender ist jedoch die generell geringe Rate an Komplikationen und Blutungen. Im Vergleich zu Vorgängermodellen konnte durch die kleineren Einführsysteme nicht nur eine

größere Anzahl an Patienten dieser Therapieform zugeführt werden, sondern auch sowohl mit der CVER als auch mit der S3 ein Rückgang von Gefäßverletzungen erzielt werden:

Im Vergleich der CVER mit der CoreValve berichteten Giannini et al. ein signifikant selteneres Auftreten von Komplikationen an der Zugangsstelle (22,2% vs. 9,4%,  $p < 0,001$  insgesamt und 16,1% vs. 2,0%,  $p < 0,001$  für Majorkomplikationen) und von Blutungen (9,9% vs. 1,4%,  $p < 0,001$  für Major-Blutungen, 5,7% vs. 0,4%,  $p < 0,001$  für lebensbedrohliche Blutungen) (83). Arai et al. zeigten ebenfalls für die S3 im Vergleich zur Sapien XT einen signifikanten Rückgang von Majorkomplikationen an der Zugangsstelle (12% vs. 3%,  $p = 0,013$ ). Lebensbedrohliche Blutungen traten bei ihnen gleich selten auf (82). Die SOURCE-Registerreihe zeigte einen Rückgang von Majorkomplikationen von 10,6% nach Sapien- über 6,5% nach Sapien XT- zu 4,1% nach S3-Implantation (66).

Komplikationen an der Zugangsstelle waren bei uns im logRank-Test signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert. Blutungen perioperativ oder innerhalb von 30 Tagen nach TAVI zeigten keinen Einfluss auf das Überleben. Dass perioperative Blutungen dennoch eine Rolle für das Outcome nach TAVI spielen, lässt sich mitunter an signifikanten Ergebnissen des Quick-Wertes, der PTT und des Hb-wertes sowohl im logRank-Test als auch in der univariaten Regressionsanalyse erkennen. Sie lassen darauf schließen, dass eine gute Gerinnbarkeit (hoher Quick-Wert, niedrige PTT) und eine adäquate Sauerstoffbindung des Blutes perioperativ und auch postoperativ als unabhängige, protektive Faktoren wirken.

## **6.7 Schlaganfallrate nach TAVI**

Die Schlaganfallrate nach TAVI liegt ebenfalls im Mittelpunkt aktueller Auswertungen von Ergebnissen nach TAVI. In der Partner-I Studie zeigte sich eine deutlich höhere Inzidenz von Schlaganfällen nach TAVI im Vergleich zur Standardtherapie mit Medikamenten und BAV (6,7% vs. 1,7%,  $p = 0,03$ ) (44). Auch im Vergleich zum chirurgischen AKE zeigte sich ein signifikant höheres Risiko, einen Schlaganfall oder eine ischämische Attacke zu erleiden (5,5% vs. 2,4%,  $p = 0,04$ ) (47). Diese Ergebnisse wurden durch die stärkere Manipulation an der kalzifizierten Aorta und der Aortenklappe während des Vorschiebens und Zurückziehens des Einführungskatheters, der Valvuloplastie und der Entfaltung der Klappe erklärt. Die Manipulation an dem Kalkmaterial kann Kalkpartikel lösen und zur Embolisation dieses Materials führen. Bei Eggebrecht et al. war die Inzidenz eines Schlaganfalls nach TAVI nach transapikaler Sapien-Implantation deutlich niedriger ( $2,7 \pm 1,4\%$ ) als nach transfemoraler Sapien-Implantation ( $4,2 \pm 2,2\%$ ). Dieses Ergebnis könnte diese Theorie bestärken, da bei transapikaler TAVI deutlich weniger Manipulation durch den Katheter an der kalzifizierten Aorta stattfindet.

Der Vergleich der Sapien mit der CoreValve zeigte hier ein höheres Schlaganfallrisiko nach Sapien-Implantation(3,1±2,2%), was durch den höheren Durchmesser der Sapien und eine daraufhin höhere Beschädigung der verkalkten Aortenwand bedingt sein könnte (126). Andere, wie Chieffo et al., konnten diesen signifikanten Unterschied jedoch nicht bestätigen (127).

Es konnte gezeigt werden, dass mit der Verbesserung der Erfahrung der Operateure die Schlaganfallrate nach TAVI verringert werden konnte. So fanden Thourani et al. in der Partner-II Studie keine signifikante Erhöhung der auftretenden Schlaganfälle nach TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE bei Patienten mit intermediärem Risiko (55). Ob sich die Weiterentwicklung der Klappenprothesen bisher schon positiv auf die Schlaganfallrate nach TAVI auswirken konnte, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Die überwiegende Anzahl der aktuellen Ergebnisse konnten jedoch keinen signifikanten Rückgang der Schlaganfallrate vorweisen: Sowohl Giannini et al. als auch Noble et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der CVER und der CoreValve in der Schlaganfallrate nach TAVI(1,4% vs. 0%,  $p=0,089$  bei Giannini et al.; 4,8% vs. 3,7%,  $p=0,44$  bei Noble et al.) (83,128). Auch Landes et al. und Shah et al. konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen (81,129). Arai et al. beschrieben die gleiche, niedrige Anzahl an Schlaganfällen nach Implantation von S3 und Sapien(beide 0%) (82). Tummalla et al. beobachteten signifikant weniger Schlaganfälle nach S3- als nach Sapien XT-Implantation(1,48% vs. 2,86%,  $p=0,000$ ) (80). Im Rahmen der SOURCE Registerreihe zeigte sich ein Rückgang der Schlaganfallrate von der Implantation der Sapien mit 2,4% über die der Sapien XT mit 3,6% bis zu der der S3 mit 1,4% (66). Eine weitere neue Entwicklung in der Vermeidung von Schlaganfällen sind Schutzsysteme, die wie Filter in das Gefäßsystem eingebaut werden, um embolisches Material vor der zerebralen Strombahn abzufangen oder an ihr vorbei zu lenken. Kleinere Studien haben bereits gezeigt, dass ihr Einsatz eine Verminderung von Schlaganfällen nach TAVI bewirken können (130).

Im Vergleich der S3 und der CVER zeigte sich bei uns kein signifikanter Unterschied in der Schlaganfallrate(2,2% vs. 1,2%,  $p=0,57$ ). Unsere Ergebnisse stimmen mit Ben-Shoshan et al., Rogers et al. und Enríquez-Rodríguez überein, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied innerhalb von 30 Tagen post TAVI feststellten(0,8% vs. 1,8%; 2,3% vs. 1,4%,  $p=1,00$  und 1,3% vs. 0%,  $p=1,00$ ) (99,100,125). Man könnte wie im Vergleich der Sapien und der CoreValve aufgrund der Größe der Klappe wie oben erklärt eine höhere Schlaganfallinzidenz nach S3-Implantation erwarten. Giannini et al. brachten jedoch wiederum eine höhere Schlaganfallrate nach CVER Implantation mit dem häufigeren Nachdehnen nach Implantation dieser Klappe in Verbindung (83). Auch bei uns wurde ein Nachdehnen nach CVER-Implantation häufiger durchgeführt(31,4% vs. 41,7%,  $p=0,091$ ).

## 6.5 Paravalvuläre Insuffizienzen

Ein besonderes Augenmerk bei dem Vergleich der hämodynamischen Funktion der Transkatheter Herzklappenprothesen liegt auf den paravalvulären AI. Diese sind seit Beginn der TAVI-Entwicklung im Vergleich zum konventionellen AKE die größte Schwachstelle, da es nicht möglich ist, die Klappe perkutan genau in den Aortenanulus anzupassen und zu vernähen.

Kodali et al. konnten in der Partner-I Studie unter Verwendung der Sapien zeigen, dass höhergradige AI mit höherer Mortalität und Rehospitalisierungsrate assoziiert waren (131). Weitere Studien, die Prädiktoren der Mortalität nach TAVI identifizierten, bestätigten die signifikante Assoziation von moderaten-schweren AI mit dem Überleben nach TAVI (41,103,104).

Smith et al. zeigten außerdem in der Partner-I Studie, dass moderate oder schwere PVL im Vergleich zum konventionellen AKE häufiger nach TAVI auftraten, sodass die Verringerung der AI nach TAVI besondere Priorität erhielt (47). Kodali et al. in der Partner-II Studie und Thourani et al. konnten unter Einsatz der S3 mit 3,4% und 3,5% moderaten-schweren AI nach 30 Tagen schon einen deutlichen Rückgang im Vergleich zu Vorgängermodellen beobachten (53,55). Dies zeigten ebenfalls Mahanoran et al. in der CE-Mark- und Popma et al. in der US-Studie für die CVER mit 3,3% und 5,3% moderaten-schweren AI nach 30 Tagen.(58,59) Mit unserer Studie konnten die guten Ergebnisse der neuen Klappen im Hinblick auf die AI und im Vergleich zu Vorgängermodellen mit 4,71% moderaten und keinen schweren AI nach 30 Tagen reproduziert werden. In der Choice Studie lagen die moderaten-schweren AI für die Sapien noch bei 12,4% und für die CoreValve bei 42,5% ( $p < 0,001$ ) (132). Der Vergleich der moderaten-schweren AI nach Sapien- und S3-Implantation zeigte einen Rückgang von 5,5% auf 3,1% (66).

Sowohl die Firma Medtronic als auch Edwards haben ihre Prothesen der neuesten Generation im Vergleich zu den Vorgängermodellen mit einem äußeren Mantel zum Schutz vor AI ausgestattet. Eine optimierte Vermessung der Implantationsebene, ein dadurch passenderes Oversizing und die größere Erfahrung mit der Durchführung der TAVI trugen ebenfalls zu deren Verringerung bei. Wie schon in der Choice Studie bei den Vorgängermodellen fiel der Vergleich der Klappen in unserer Studie deutlich positiver für die S3 aus: moderat- bis schwergradige AI traten hochsignifikant häufiger nach CVER- als nach S3-Implantation auf. Dies zeigte sich sowohl direkt postprozedural ( $p < 0,001$ ) und nach sieben Tagen ( $p < 0,001$ ) als auch nach 30 Tagen (0% moderate AI in der Sapien 3 Kohorte vs. 10% in der Core Valve Evolut R Kohorte,  $p = 0,034$ , keine schweren AI) und nach einem Jahr ( $p = 0,002$ ). Auch nach

postprozeduraler Nachdilatation, die leicht, aber nicht signifikant, häufiger nach CVER Implantation durchgeführt wurde ( $p=0,091$ ), verblieben hochsignifikant häufiger milde und moderate AI in der CVER-Kohorte ( $p<0,001$ ). In unserer Studie konnten wir jedoch die Ergebnisse von Kodali et al. sowie aus anderen Studien, wonach eine AI nach TAVI mit erhöhter Mortalität einhergeht, nicht bestätigen. Allein eine höhergradige AI nach Nachdilatation zeigte sich in unserem LogRank-Test signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert.

Enríquez-Rodríguez et al. beobachteten ebenfalls ein höheres Aufkommen von moderaten AI in der CVER-Kohorte nach 30 Tagen (9,4% vs. 2,5%,  $p=0,001$ ). Schwere AI traten bei ihnen nicht auf. Eine Nachdilatation wurde auch hier signifikant häufiger nach CVER-Implantation durchgeführt (23% vs. 5%,  $p=0,002$ ) (125). Bei Rogers et al. wurde ebenfalls signifikant häufiger nach CVER-Implantation nachdilatiert ( $p<0,001$ ) (99). Dieser Sachverhalt ist, wie oben bereits beschrieben, durch die verminderten radiären Kräfte der selbstexpandierbaren CVER im Vergleich zur ballonexpandierbaren S3 zu erklären. Die Selbstexpansion der Klappe bewirkt keine komplette Abdichtung des äußeren Stents gegen den Aortenannulus und muss daher nachdilatiert werden.

Almeida et al., Schuhbaeck et al. und andere fanden heraus, dass die Stärke der Kalzifizierung der nativen Aortenklappe mit stärkeren AI verbunden sind (112,133). In ihrem Vergleich von selbstexpandierbaren und ballonexpandierbaren Klappen fanden Almeida et al. heraus, dass der Sitz und das Ausmaß der Expansion von selbstexpandierbaren Aortenklappenprothesen signifikant negativ durch eine hohe Menge an Calcium in der Implantationsebene beeinflusst wurden. Ballonexpandierbare Klappen blieben bei der Implantation jedoch unabhängig von der Calciummenge (112). Die ballonexpandierbare Klappe verdrängt Calciumablagerungen bei ihrer Expansion durch die höheren radiären Kräfte stärker nach außen und kann so ihren äußeren Rand besser mit der Aortenwand abdichten. Das Kobalt-Chrom-Gerüst ist stabiler als das Nitinol-Gerüst der selbstexpandierbaren Klappe und verbleibt so exakter in der abgedichteten Form. Dies impliziert, dass bei Patienten mit stärker verkalkten Aortenannuli die Wahl einer ballonexpandierbaren Klappe von Vorteil ist.

## **6.6 Begleitende Mitralklappeninsuffizienz**

Eine begleitende MI liegt bei Patienten mit AS häufig vor (134). In unserer Studie war eine vorbestehende moderate-schwergradige MI ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI. Im Vergleich der Echokardiographiedaten vor und nach TAVI ist jedoch eine deutliche Verbesserung der Schweregrade der MI zu erkennen: Vor TAVI litten 21% der



Patienten an einer moderaten-schweren MI, 30 Tage nach TAVI war dies nur noch bei 14,5% der Fall.

Barbanti et al. analysierten Daten aus der Kohorte A der Partner-I Studie und fanden heraus, dass eine vorbestehende moderate-schwere MI mit einer erhöhten Mortalität zwei Jahre nach TAVI assoziiert war, dass die TAVI aber auch in 57,7% der Fälle zu einer signifikanten Verbesserung der MI führte. Dies wurde auf eine veränderte hämodynamische Funktion und Bewegung des linken Ventrikels zurückgeführt und eröffnete eine Alternative zum oftmals begleitend zum AKE durchgeführten Mitralklappenersatz (135). In einer Meta-Analyse von Chakravarty et al. war eine moderate-schwere MI vor und residuell nach TAVI mit einer erhöhten 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität verbunden. Die TAVI bewirkte auch hier in 61% der Fälle eine Verbesserung der MI (136). Toggweiler et al. beschrieben eine erhöhte 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit moderater-schwerer MI und deren Verbesserung in 49-58% (137). Studien haben also gezeigt, dass die TAVI bei Patienten mit moderater-schwerer begleitender MI kontrovers bewertet werden kann. Zum einen vermag die TAVI, den Schweregrad der begleitenden MI zu vermindern, zum anderen wirkt diese sich signifikant negativ auf das Überleben nach TAVI aus. In zukünftigen Studien sollte darauf geachtet werden, welchen Entitäten die MI unterliegt (v.a. funktionell oder organisch), ob sich Unterschiede zwischen den Entitäten im Hinblick auf den Einfluss auf die Mortalität nach TAVI erkennen lassen und ob sich die TAVI positiv besonders auf bestimmte Entitäten auswirkt. So könnte man herausfinden, welchen Patienten mit begleitender MI eine TAVI möglicherweise eher schaden oder sogar im Hinblick auf beide Klappenfehler helfen könnte.

### **6.7 Mittlerer Druckgradient (MPG) über die Aortenklappe**

Der MPG dient unter anderem der Schweregradeinteilung der AKS. Ein höherer MPG führt zu einer höhergradigen Einteilung der AS, was wiederum zu einer höheren Mortalität führt. In unserer Studie zeigte ein im HK vor TAVI gemessener MPG in der obersten Quartile ein signifikantes Ergebnis im logRank-Test.

Studien zum Einfluss des MPG auf die Mortalität führen zu divergierenden Ergebnissen.

Bei Witberg et al. führte jede Erhöhung des MPG vor TAVI um 10mmHg zu einer um 18% verringerten Mortalität und Hospitalisierung aus kardialen Gründen nach TAVI. Sie zeigten somit, dass Patienten mit sehr hohem MPG vor TAVI am stärksten von einer TAVI profitierten (138).

Eleid et al. zeigten, dass ein niedriger MPG nach TAVI mit erhöhter Mortalität im Vergleich zu höheren Gradienten assoziiert war (139). Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein

erniedrigter MPG allein kein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI war, jedoch sehr wohl in Kombination mit einem erniedrigten Fluss. Ein erniedrigter MPG kann hierbei ein Resultat aus linksventrikulärer Dysfunktion mit niedrigem Fluss sein. Ein erniedrigter Fluss stellt für sich einen unabhängigen Risikofaktor vor TAVI dar. Der MPG sollte daher in Hinblick auf seinen Effekt auf die Mortalität immer im Zusammenhang mit dem Fluss und der linksventrikulären Funktion betrachtet werden (140). Für weitere Studien in unserem TAVI-Zentrum wäre es daher interessant, auch den Fluss über die Aortenklappe vor und nach TAVI regelhaft zu bestimmen und in weitere Analysen mit aufzunehmen.

Betrachtet man die hämodynamische Funktion der Herzklappenprothesen nach TAVI, zeigte sich bereits im Vergleich der Vorgängermodelle ein höherer MPG nach Sapien- als nach CoreValve-Implantation(8,4mmHg vs. 6,4mmHg,  $p<0,001$ ) (132). Messungen der Partner-II Studie von Kodali et al. ergaben einen MPG von  $11,4\pm 4,8$ mmHg 30 Tage nach S3-Implantation und von Herrmann et al. keine Veränderungen nach einem Jahr(11,5mmHg) (53,54). Bei Popma et al. lag der mittlere MPG 30 Tage nach CVER-Implantation bei  $7,8\pm 3,1$ mmHg (59). Enríquez-Rodríguez et al. zeigten dieses Verhältnis im direkten Vergleich der Klappen ebenfalls nach 30 Tagen( $7\pm 3$ mmHg nach CVER-Implantation vs.  $11\pm 7$ mmHg nach S3-Implantation,  $p=0,001$ ) (125). Auch Ben-Shoshan et al. zeigten diesen Unterschied mit  $8,9\pm 5$ mmHg vs.  $12,6\pm 4$ mmHg nach 30 Tagen ( $p<0,001$ ) (100). Unsere Messungen bestätigen diese Ergebnisse sowohl sieben Tage( $9,96\pm 7,18$ mmHg vs.  $12,45\pm 4,84$ mmHg,  $p<0,001$ ) als auch 30 Tage nach TAVI( $10,96\pm 7,57$  vs.  $13,7\pm 6,01$ mmHg,  $p=0,02$ ). Ein Jahr später konnten wir diesen Unterschied zwischen den Klappen nicht mehr feststellen, was jedoch an der zu niedrigen Anzahl an vorhandenen Werten in der CVER-Kohorte zu diesem Zeitpunkt gelegen haben könnte. Das Design der Herzklappenprothesen der CoreValve Reihe mit der supraanulären Position der Klappensegel wird in der Literatur als Grund für die signifikant unterschiedliche hämodynamische Funktion der CVER im Vergleich zur S3 im Hinblick auf den MPG genannt (58,100). Diese hochsignifikanten Ergebnisse im Vergleich der hämodynamischen Klappenfunktion sollten in weiteren Studien zum Einfluss des MPG auf das Mortalitätsrisiko nach TAVI untersucht werden, um daraus Hinweise für eine bessere Risikostratifizierung, Patienten- und Klappenselektion vor TAVI durchführen zu können.

## **6.8 Aortenöffnungsfläche nach TAVI**

Die AÖF nach TAVI wird während der Nachkontrollen regelmäßig echokardiographisch kontrolliert, um in-Stent-Stenosen zu detektieren und die hämodynamische Funktion der

Klappe zu kontrollieren. In unserer Studie waren die AÖF nach sieben und 30 Tagen und nach einem Jahr zufriedenstellend. Die sieben Tage nach TAVI gemessene AÖF ergab im Klappenvergleich in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Klappenkohorten ( $p=0,148$ ). 30 Tage und ein Jahr nach TAVI zeigte sich jedoch eine signifikant größere AÖF in der CVER-Kohorte ( $1,61\pm 0,39$  vs.  $1,85\pm 0,44$ ,  $p=0,008$  und  $1,45\pm 0,37$  vs.  $2,17\pm 0,72$ ,  $p=0,047$ ). Unterschiede in der AÖF zeigten keinen negativen Einfluss auf die LVEF. Ben-Shoshan et al. berichteten ebenfalls von einem kleineren, postinterventionellen AÖF-Index in ihrer S3-Kohorte von  $1,01\pm 0,2$  vs.  $1,12\pm 0,3$   $\text{cm}^2/\text{m}^2$  ( $p=0,056$ ) (100). Andere Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Almeida et al. beobachteten eine größere AÖF nach TAVI mit ballonexpandierbaren Klappen ( $p=0,03$  postinterventionell). Enríquez-Rodríguez et al. stellten keinen Unterschied in der AÖF ( $p=0,6$  ein Monat postinterventionell) fest (112,125).

Die Größe der postinterventionellen AÖF ist mit männlichem Geschlecht, Körperoberfläche, AÖF vor TAVI, Größe des Aortenannulus, Fluss über die Aortenklappe und Klappenprothesengröße assoziiert und korreliert mit dem MPG (141). Weitere denkbare Einflussgrößen im Vergleich der Klappen sind die supraannuläre Position der Klappensegel der CVER, das Ausmaß der Expansion der Klappen und der Grad des Oversizings. Die abweichenden Studienergebnisse im Klappenvergleich könnten daher durch die unterschiedlichen anatomischen Charakteristika in den jeweiligen Klappenkohorten, die unterschiedliche Auswahl der Klappengrößen und die unterschiedliche Durchführung der Implantation mit verschieden starker Expansion und unterschiedlicher Implantationstiefe erklärt werden.

## **6.9 Pulmonale Hypertension**

Eine AS führt zu enddiastolisch erhöhten Drücken im linken Ventrikel und zu einer systolischen und diastolischen Dysfunktion. Dies führt zu erhöhten Drücken im linken Vorhof, die sich durch die Lunge bis zum rechten Ventrikel fortsetzen. Zusätzlich wird der Grad der PAH durch eine häufig begleitende MI beeinflusst. Der bei uns im HK bestimmte, praeinterventionelle, pulmonalarterielle Druck lag insgesamt bei  $44,68\pm 16,46$  mmHg. Eine PAH besteht ab einem Druck von 25 mmHg.

Studien haben gezeigt, dass eine PAH bei bestehender AS mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, wenn diese konservativ behandelt wird. Sie zeigten aber auch, dass die perioperative Mortalität im Rahmen eines konventionellen AKE bei Patienten mit schwerer

PAH erhöht ist. Gleichzeitig wurde beobachtet, dass ein AKE sowohl die LVEF als auch den Schweregrad der PAH verbesserte (142).

In unserer Studie war ein erhöhter pulmonalarterieller Druck vor TAVI mit einer erhöhten Mortalität nach TAVI verbunden. Die TAVI führte allerdings zu einer Verringerung des pulmonalarteriellen Druckes auf  $41,55 \pm 12,11$  mmHg.

Studien wiesen darauf hin, dass die Mortalität nach TAVI bei vorbestehender PAH vor allem nach einem Jahr erhöht ist. Die frühe Mortalität nach TAVI ist weniger betroffen: Aus Daten des France-2 Registers zeigten Luçon et al., dass eine vorbestehende, schwere PAH ab 40 mmHg und vor allem ab 60 mmHg mit einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI verbunden ist, sie aber auch zu einer signifikanten Verringerung der PAH führt (143). Bei Tamborino et al. zeigte sich eine PAH mit einem Druck  $>60$  mmHg als unabhängiger Risikofaktor der Gesamtmortalität, nicht jedoch der frühen Mortalität nach TAVI (144). Daten aus dem GARY-Register zeigten ebenfalls die Assoziation zwischen der PAH und einer erhöhten Mortalität nach TAVI (65). O'Sullivan et al. untersuchten den Einfluss der präkapillären, postkapillären und kombinierten Entität der PAH auf das Outcome nach TAVI. Sie fanden heraus, dass Patienten mit präkapillärer und kombinierter PAH eine erhöhte Mortalität nach TAVI hatten, während Patienten mit isolierter postkapillärer PAH keinen Nachteil zeigten. Die TAVI konnte die postkapilläre und kombinierte PAH verbessern, sie hatte jedoch keinen Effekt auf die präkapilläre PAH (145). Dies impliziert, dass für eine Risikostratifizierung vor TAVI die genaue Bestimmung der Entität der PAH von besonderer Bedeutung sein könnte. Es könnte weiterhin untersucht werden, ob der implantierte Klappentyp S3/CVER einen unterschiedlichen Effekt auf die Verbesserung einer PAH zeigt, um sie ggf. gezielter bei Patienten mit schwerer PAH einsetzen zu können.

## **6.10 Ausblick**

Ein Nachteil unserer Studie besteht darin, dass Komplikationen nach TAVI möglicherweise nicht komplett dokumentiert und berücksichtigt werden konnten, da nicht alle Patienten innerhalb der 30 Tage nach TAVI für die komplette Dokumentation der VARC-II-Kriterien zur Verfügung standen. Weiterhin war die Dokumentation der Komplikationen im Krankenhaus auf die Vollständigkeit der Aktendokumentation der behandelnden Ärzte angewiesen. Auch die Nachverfolgung konnte nicht komplett in die Studiendaten aufgenommen werden, da einige Patienten die ambulante Nachkontrolle beim Kardiologen wählten. Vor allem die hämodynamischen Daten zur Klappenfunktion und der Herzphysiologie ein Jahr nach TAVI konnten in der CVER-Kohorte selten erhoben werden.

Die Aussagekraft zur Mortalität nach TAVI könnte in zukünftigen Studien ebenfalls verbessert werden, da die Einteilung in kardiovaskulären Tod nach TAVI und Tod aus anderen Gründen in den regelmäßig durchgeführten Lebensabfragen bei den Patienten und beim Hausarzt nicht immer spezifisch genug durchgeführt werden konnte. Für eine noch präzisere Überlebenszeitanalyse und Identifikation von Risikofaktoren vor TAVI wäre eine noch höhere Fallzahl von Vorteil, um die Aussagekraft aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zu steigern. Hier sollten optimalerweise mindestens zehn Todesfälle pro untersuchter Variable vorliegen. Dies führte in unserer Studie dazu, dass nicht alle interessanten Variablen untersucht werden konnten.

Die Aussagekraft unserer Ergebnisse bezüglich der Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach TAVI ist limitiert, wobei die Häufigkeit des Auftretens als fälschlicherweise zu hoch anzunehmen ist. Die Dokumentation und Einteilung in „minor“, „major“ und „lebensbedrohlich“ hängt per Definition der VARC-II-Kriterien neben dem Ort der Blutung, den Folgen wie OP-Bedürftigkeit oder Hospitalisierung und dem Ausmaß von Bluttransfusionen davon ab, wie weit der Hb-Wert abgefallen ist. Ein Abfall von 3g/dl ist so per definitionem eine „major“-Blutung, von 5g/dl oder mehr als „life-threatening“ einzuteilen. Da teilweise in den OP-Berichten eine lückenhafte Dokumentation zu den Blutungen durchgeführt wurde, wurde in dieser Arbeit auch ein Hb-Abfall ohne dokumentierte Blutung für die Einteilung herangezogen. Zu einem Abfall des Hb-Wertes kommt es allerdings nicht nur durch Blutungen, sondern viel häufiger durch die adäquate peri- und intrainterventionelle Rehydrierung. Hierbei fällt ohne signifikante Blutungen der Hb durch Verdünnungseffekte ab, was in unseren Ergebnissen fälschlicherweise als viele höhergradige Blutungen auffällt. Im Vergleich der beiden Herzklappenprothesen sollten weiterhin Studien betrachtet werden, bei denen das Risikoprofil der Klappenkohorten und die Fallzahl ähnlicher ist.

Es könnte außerdem untersucht werden, inwiefern die beiden Klappenprothesen die hämodynamische Funktion des Herzens im Verlauf im Hinblick auf eine Verbesserung einer MI, einer PAH und einer eingeschränkten LVEF beeinflussen können. Erkenntnisse hierzu könnten einen gezielteren Einsatz der unterschiedlichen Klappenprothesen bei Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen ermöglichen.

Mit unserer Studie konnten wir die Ergebnisse vieler weiterer Studien bestätigen. Sie zeigt die hohe Erfolgsquote der in unserem TAVI-Zentrum durchgeführten Interventionen. Sie ist eine der wenigen existierenden bzw. veröffentlichten, die die beiden aktuell am häufigsten implantierten Herzklappenprothesen vergleichen. Wir konnten so einen wichtigen Beitrag zu der Datenlage zu diesen zwei aktuell am häufigsten implantierten

Transkatheterherzklappenprothesen beitragen. Insgesamt konnten wir in unserem TAVI-Zentrum mit beiden Klappen sehr gute und zur aktuellen Literatur analoge Ergebnisse in Hinblick auf die Sterblichkeit, die Anzahl von Komplikationen, die hämodynamische Klappenfunktion und das klinische Outcome erzielen. Mit unserer Studie konnten wir außerdem einen wichtigen Beitrag zur verbesserten Risikostratifizierung nach TAVI beitragen. Der Vergleich mit weiteren aktuellen Studien zeigt die hohe Relevanz unserer Ergebnisse für die Durchführung der TAVI.

## **7 Zusammenfassung**

Die kalzifizierende, degenerative AKS ist eine der drei häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen in der westlichen Welt und ist ohne adäquate Therapie mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden. Sie ist eine Erkrankung des Alters und besonders in Zeiten des demographischen Wandels für die Forschung an diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sowie an Risikofaktoren für die Gesellschaft und das Gesundheitssystem von großem Interesse. Die TAVI ist eine minimalinvasive Methode, mit der die stenosierte Aortenklappe durch einen Aortenklappenstent, der über einen Katheter eingeführt wird, ersetzt werden kann. Sie hat sich in den aktuellen Leitlinien bei inoperablen Patienten vor einer konservativen Therapie durchgesetzt und den bisherigen Goldstandard, den konventionellen, chirurgischen AKE, bei Patienten mit hohem und intermediärem Risiko, abhängig von patientenspezifischen Faktoren, abgelöst und ergänzt.

Groß angelegte Studien- und Registerdaten haben gezeigt, dass die Ergebnisse der TAVI durch technische Entwicklung und interventionelle Erfahrung seit dem Beginn der TAVI zu hervorragenden Ergebnissen geführt haben. Mit den neueren Generationen der Transkatheter Herzklappen wurden die Mortalitäts- und Komplikationsraten gesenkt und die postoperative Intensivliegedauer verkürzt. Die Anwendbarkeit der TAVI konnte so immer weiter ausgeweitet werden und wird aktuell schon bei Patienten mit geringem perioperativem Risiko im Vergleich zum chirurgischen AKE getestet.

Die häufigsten Komplikationen und Bereiche, in denen weitere Forschung und Entwicklung zur Verbesserung der TAVI betrieben werden muss, sind paravalvuläre AI, die Schlaganfallrate, Komplikationen an der Zugangsstelle und Blutungen nach TAVI. Wie auch im Vergleich mit anderen Studien und Vorgängermodellen ersichtlich, konnten diese Komplikationen jedoch schon deutlich verringert werden.

In der Literatur zeigen sich divergierende Ergebnisse im Vergleich der selbstexpandierbaren CVER und der ballonexpandierbaren S3, der Transkatheterherzklappen der neuesten Generation, die aktuell in unserem TAVI-Zentrum am häufigsten implantiert werden. Eine große Übereinstimmung gibt es jedoch darin, dass beide durch ihre moderne Entwicklung, die auf der Beseitigung von in früheren Studien aufgedeckten Schwachstellen beruht, sehr gute Ergebnisse erzielen und einen sicheren, minimalinvasiven Aortenklappenersatz ermöglichen. In unserer Studie sollten die Ergebnisse der TAVI in unserem TAVI-Zentrum mit der CVER und der S3 dargestellt und analysiert werden. Es sollte ein besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, ob Unterschiede zwischen den beiden Klappenkohorten hinsichtlich klinischer,

hämodynamischer und funktioneller Ergebnisse und Komplikationen während und nach der TAVI bestanden. Die festgestellten Unterschiede sollten mit den Ergebnissen aus der aktuellen Literatur verglichen und daraufhin analysiert werden, ob sie geeignet sind, eine verbesserte, individuelle Klappenprothesenauswahl für den Patienten zu treffen.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war, Risikofaktoren vor TAVI zu identifizieren, um einen Beitrag zu einer verbesserten, TAVI-spezifischeren Risikostratifizierung zu ermöglichen.

Der statistische Vergleich der Klappenkohorten erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test, t-Test für 2 unabhängige Stichproben und Mann-Whitney U Test. Die Identifikation von Risikofaktoren vor TAVI wurde mittels log-Rank-Test durchgeführt. Für die Untersuchung im Hinblick auf Ausprägung und Stärke ihres Einflusses auf das Überleben nach TAVI wurde eine univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet.

Insgesamt waren die Ergebnisse nach TAVI in beiden Klappenkohorten sehr zufriedenstellend. Spezifische Unterschiede zwischen den beiden Klappenkohorten zeigten sich vor allem in der Häufigkeit von AI und Überleitungsstörungen, die signifikant häufiger nach CVER-Implantation auftraten. Bei S3-Implantation kam es signifikant häufiger zu Komplikationen an der Zugangsstelle und die AÖF war signifikant kleiner als nach CVER-Implantation. Die Auswahl des Klappentyps hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf das Überleben nach TAVI. Unsere Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse vieler weiterer Studien, die die Ergebnisse der einzelnen Klappen untersuchten und auch der wenigen aktuell existierenden Studien, die die CVER und die S3 direkt miteinander verglichen.

Die stärksten Risikofaktoren vor TAVI waren in unserer Studie eine COPD, ein hohes Alter, ein vorbestehendes VHF, ein erhöhtes hsTnT und eine lange Liegedauer auf der Intensiv- oder IMC-Station. Diese bei uns negativ mit dem Überleben nach TAVI assoziierten Faktoren gelten in der aktuellen Literatur ebenfalls als starke Risikofaktoren. Obwohl die drei aktuell am häufigsten verwendeten Risikoscores, der STS-Score, der log. EuroSCORE und der EuroSCORE-II, bei uns signifikant mit dem Überleben nach TAVI assoziiert waren, sollte weiterhin nach TAVI-spezifischen Risikofaktoren geforscht werden, um die Risikostratifizierung vor TAVI weiter zu verbessern.

Weitere Studien, deren Klappenkohorten möglichst in ihrem Risikoprofil und ihrer Größe übereinstimmen, sollten durchgeführt werden, um spezifische Risikofaktoren vor TAVI zu identifizieren und deren Beeinflussung durch die verschiedenen Klappenprothesen zu untersuchen. So soll die Risikostratifizierung vor TAVI weiter verbessert werden und den Patienten mit schwerer, kalzifizierender AS in allen Risikostufen eine optimale, individuell angepasste Therapie ermöglicht werden.



## **8 Literaturverzeichnis**

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al., (2003), A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur. Heart J.*, 24(13):1231–1243
2. Carità P, Coppola G, Novo G, Caccamo G, Guglielmo M, Balasus F, et al., (2016), Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications, *J. Geriatr. Cardiol.*, 13(6):489–498
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M., (2006), Burden of valvular heart diseases: a population-based study, *Lancet.*, 368(9540):1005-1011
4. Ross J, Braunwald E., (1968), Aortic stenosis, *World Anaesth.*, 3:12–15
5. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS, (1988), Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis, *Am. J. Cardiol.*, 61(1):123-130
6. Grimard B, Larson M, Clinic S, Augustine F., (2008), Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment, *Am. Fam. Physician*, 78(6):717–724
7. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D’Aloia A, Cas LD., (2006), Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis, *Cardiovasc. Ultrasound*, 4(1):27
8. D’Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B., (2011), Valvular heart disease: the next cardiac epidemic, *Heart*, 97(2):91–93
9. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al., (1982), The effect of aortic valve replacement on survival, *Circulation*, 65(5):1105–1110
10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al., (2012), Guidelines on the management of valvular heart disease. The joint taskforce on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology (ESC) and the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), *Eur. Heart J.*, 33(19):2451–96
11. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al., Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery?, (2005), *Eur. Heart J.*, 26(24):2714–2720
12. Passic CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD, (1987), Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases, *Mayo. Clin. Proc.*, 62(2):119–23
13. Wagner S, Selzer A., (1982), Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study, *Circulation*, 65(4):709–712
14. Otto CM, Prendergast B., (2014), Aortic-Valve stenosis — From patients at risk to severe valve obstruction, *N. Engl. J. Med.* 371(8):744-756
15. Dweck MR, Boon NA, Newby DE,(2012), Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60(19):1854–1863
16. Brien KDO, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-lewis K, Otto CM, et al., (2002), Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma, *Circulation*, 106:2224-2230
17. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR., (2015), Calcification in aortic stenosis: The skeleton key, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 66(5):561-577
18. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al.,(2014), 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines, *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 63(22):57–

- 185,
19. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al., (2012) ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 144(3):29-85
  20. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, u. a., (2017) ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *European Heart Journal*, 38;2739-2786
  21. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N., (2008), Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.*,29(8):1043–1048
  22. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoun JH, Desai MY, Kaul S, et al.,(2017), ACC expert consensus decision pathway for transcatheter aortic valve replacement in the management of adults with aortic stenosis, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 69(10):1313–1346
  23. Camm JA, Lüscher TF, Maurer G, Serruys P., *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, third edition. Oxford University Press. 2018. Chapter 35.2: Aortic Stenosis, edited by H.Baumgar.
  24. Otto CM., (2006), Valvular aortic stenosis. Disease severity and timing of intervention, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47:2141–2151
  25. Iung B., (2002), Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease, *Eur. Heart J.*, 23(16):1253–1266
  26. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD,et al., (2006), ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines, *Circulation*, 114:84-231
  27. Baumgartner H., (2018), The 2017 ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. What is new and what has changed compared to the 2012 guidelines?, *Wien. Klin. Wochenschr.*, 130:168–171
  28. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B., (1986), Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?, *Lancet*, 1(8472):63-67
  29. Letac B, Cribier A, Koning R, Bellefleur JP., (1988), Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis, *Am. J. Cardiol.*, 62(9):598–605
  30. Bernard Y, Etievent J, Mourand JL, Anguenot T, Schiele F, Guseibat M, et al., (1992), Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic-valve replacement in patients more than 75 years old, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20(4):796–801
  31. Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Iung B, Dilly MP, et al.,(2011), Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era, *EuroIntervention*, 7(1):49–56
  32. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, et al.,(1994), Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis, *Circulation*, 89(2):642–650
  33. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, et al., (2010), Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients, *JACC Cardiovasc.*, 3(11):1150–6
  34. Andersen H, Knudsen L, Hasenkam J., (1992), Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs, *Eur. Heart. J.*, 13(5):704–8
  35. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al., (2000), Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: A lamb study,

- Circulation, 102:813–816
36. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al., (2000), Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction, *Lancet*, 356(9239):1403–1405
  37. Cribier A., (2012), Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey, *Archives of Cardiovascular Diseases*, 112:146–52
  38. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al., (2002), Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description, *Circulation*, 106(24):3006–3008
  39. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al., (2011), Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the FRANCE (French aortic national corevalve and edwards) registry, *Eur. Heart J.*, 32(2):191–197
  40. Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, et al., (2011), Procedural, 30-day and one year outcome following corevalve or edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 12(5):762–7
  41. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, et al., (2015), Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. transcatheter aortic valve implantation registry, *JACC Cardiovasc. Interv.*, 8(5):645–653
  42. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al., (2010), Thirty-Day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis european outcome (SOURCE) registry, *Circulation*, 122(1):62–96
  43. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al., (2011), One-year outcomes of cohort 1 in the edwards Sapien aortic bioprosthesis european outcome (SOURCE) registry: The European registry of transcatheter aortic valve implantation using the edwards Sapien valve, *Circulation*, 124(4):425–433
  44. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.,(2010), Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery, *N. Engl. J. Med.*, 363(17):1597–1607
  45. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al., (2015), 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial, *Lancet*, 385(9986):2485–2491
  46. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, et al., (2016), Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI), *Der Kardiol.*, 10(5):282–300
  47. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al., (2011), Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients, *N. Engl. J. Med.*, 364(23):2187–2198
  48. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al., (2012), Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement, *N. Engl. J. Med.*, 366(18):1686–1695
  49. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al., (2015), 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial, *Lancet*, 385(9986):2477–84
  50. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al., (2014), Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis, *N. Engl. J. Med.*, 370(19):1790–1798

51. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al., (2014), Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 63(19):1972–1981
52. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al.,(2015), 2-Year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement, *J. Am. Coll. Cardiol.*,66(2):113–121
53. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, et al., (2016), Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis, *Eur. Heart J.*, 37(28):2252–62
54. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, Makkar RR, Szeto WY, Anwaruddin S, et al.,(2016), One-year clinical outcomes with SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in high-risk and inoperable patients with severe aortic stenosis, *Circulation*,134(2):130–40
55. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al., (2016), Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: A propensity score analysis, *Lancet*, (2016), 387(10034):2218–25
56. Leon M, Smith C, Mack M, Makkar R, Svensson L, Kodali S, et al., (2016), Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients, *N Engl. J. Med.*, 374:1609–20
57. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al., Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients, (2017), *N. Engl. J. Med.*, 376(14):1321–31
58. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, Pasupati S, Blackman DJ, Qiao H, et al., (2015), Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter aortic valve system, (2015), *JACC Cardiovasc. Interv.*, 8(10):1359–67
59. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, Harrison JK, Hughes GC, Kodali S, u. a. 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, (2017), *JACC Cardiovasc. Interv.*, 10(3):268–75
60. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, Blackman DJ, Rashid S, Davies S, et al.,(2017), Initial experience of a second-generation self-expanding transcatheter aortic valve: The UK & Ireland Evolut R implanters' registry,(2017), *JACC Cardiovasc. Interv.*, 10(3):276–82
61. Nishimura RA, Otto CM, Robert C-C, Bonow O, Mack MJ, Blasé et al., (2017), 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines, *Circulation*, 135(25):1159–1195
62. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al., (2015), Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 65(20):2184–2194
63. Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al., (2016), Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: The all-comers nordic aortic valve intervention randomized clinical trial, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 9(6):1–10

64. Bedogni F, Frigiola A, Ranucci M, Brambilla N, Montone RA, Agnifili M, et al., (2016), Transcatheter aortic valve replacement - state of the art and a glimpse to the future: „The Tailored Approach“, *Eur. Hear. Journal*, 18:86–95
65. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, et al., (2015), Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements: Prospective data from the GARY registry, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 65(20):2173–80
66. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Ihlberg L, et al., (2017), SOURCE 3 Registry: Design and 30-day results of the european postapproval registry of the latest generation of the sapien 3 transcatheter heart valve, *Circulation*, 135(12):1123–32
67. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al., (2011), Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: A consensus report from the Valve Academic Research Consortium, *Eur Heart J.*;32(2):205–17
68. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Mieghem NM Van, Blackstone EH, et al., (2012), Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document, *Eur. Heart J.*, 33:2403–2418
69. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R.,(1999), European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE), *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 16(1):9–13
70. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al.,(2012), Euroscore II, *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*,41(4):734–45
71. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al., (2009), The society of thoracic surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 2-isolated valve surgery, *Ann. Thorac. Surg.*, 88:523–542
72. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, et al.,(2016), Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement, *JAMA Cardiol.*, 1(1):46–52
73. Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, Schnabel R, Schön G, Blankenberg S, et al.,(2014), Predicting risk in transcatheter aortic valve implantation: Comparative analysis of EuroSCORE II and established risk stratification tools, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 472–478
74. Husser O, Núñez J, Núñez E, Holzamer A, Camboni D, Luchner A, et al.,(2013), Tumor marker carbohydrate antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation, *JACC Cardiovasc. Interv.*,6(5):487–96
75. Parenica J, Nemeč P, Tomandl J, Ondrasek J, Pavkova-Goldbergova M, Tretina M, et al.,(2012), Prognostic utility of biomarkers in predicting of one-year outcomes in patients with aortic stenosis treated with transcatheter or surgical aortic valve implantation, *PLOS One*, 7(12):1-11
76. Johansson M, Nozohoor S, Bjursten H, Ola Kimblad P, Sjögren J,(2014), Acute kidney injury assessed by cystatin c after transcatheter aortic valve implantation and late renal dysfunction, *J. Cardio-thorac. Vasc. Anesth.*,28(4):960–965
77. Frank D, Stark S, Lutz M, Weissbrodt A, Freitag-Wolf S, Petzina R, et al., (2013), Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI), *Intern. Journ. Cardiol.*, 169(3):38-39
78. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, et al.,(2016), Preprocedural but not periprocedural high-sensitive troponin t levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, *Cardiovasc. Ther.*, 34(6):385–396

79. Krau N-C, Lünstedt N-S, Freitag-Wolf S, Brehm D, Petzina R, Lutter G, et al.,(2015), Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, *Eur. J. Heart Fail.*, 17(9):945–955
80. Tummala R, Banerjee K, Sankaramangalam K, Mick S, Krishnaswamy A, White J, et al., (2017), 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, *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 1–10
81. Shah A, Stawiarski K, Gaddam S, Axiyan M, Fishman R, Tuohy E., (2018), Clinical outcomes for medtronic Evolut-R versus CoreValve transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol.*,71(11):A1134
82. Arai T, Lefèvre T, Hovasse T, Morice MC, Garot P, Benamer H, u. a. Comparison of Edwards SAPIEN 3 versus SAPIEN XT in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Difference of valve selection in the real world. *J Cardiol.* 2017;69(3):565–9.
83. Giannini C, De Carlo M, Tamburino C, Etori F, Latib AM, Bedogni F, et al., (2017), Transcatheter aortic valve implantation with the new repositionable self-expandable Evolut R versus CoreValve system: a case-matched comparison *International Journal of Cardiology*, 243:126-131
84. Society of Thoracic Surgeons, Online STS risk calculator, risk model and variables - STS adult cardiac surgery database version 2.8. [Internet], [zitiert 29. Juli 2017], Verfügbar unter: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>
85. EuroSCORE Study Group, (2002), logistic EuroSCORE, European system for cardiac operative risk evaluation. Interactive Calculator [Internet], [zitiert 30. Juli 2017], Verfügbar unter: <http://www.euroscore.org/calce.html>
86. EuroSCORE Study Group., (2011), EuroSCORE II. European system for cardiac operative risk evaluation. Interactive calculator [Internet], [zitiert 30. Juli 2017], Verfügbar unter: <http://www.euroscore.org/calc.html>
87. Schächinger V, Nef H, Achenbach S, Butter C, Deisenhofer I, Eckardt L, et al., (2015), Leitlinie zum Einrichten und Betreiben von Herzkatheterlaboren und Hybridoperationssälen/Hybridlaboren, *Kardiologe*, 9(1):89–123
88. Wöhrle J, Gonska B, Rodewald C, Seeger J, Scharnbeck D, Rottbauer W., (2016), Transfemoral aortic valve implantation with the new edwards sapien 3 valve for treatment of severe aortic stenosis - impact of valve size in a single center experience, *PLOS One*, 11(3):e0152247
89. Lifesciences Edwards, (2016), Edwards SAPIEN 3 kit – transfemoral instructions for use, [Internet], [zitiert 13. September 2017], 1–9, Verfügbar unter: <http://edwardsprod.blob.core.windows.net/media/De/sapien3/doc-0045533b-commander.pdf>
90. Lifesciences Edwards, (2016), Edwards SAPIEN 3 Kit - transapical and transaortic instructions for, [Internet], [zitiert 13. September 2017],1–11, Verfügbar unter: <http://edwardsprod.blob.core.windows.net/media/Gb/sapien3/doc-0045537b-certitude.pdf>
91. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larocheillère R, et al., (2013), Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve, *JACC Cardiovasc. Interv.*, 6(3):293–300
92. Möllmann H, Liebetau C, Nef H, Kempfert J, Walther T, Hamm C., (2013), Kathetergestützte Aortenklappenimplantation, *Internist*, 54(1):28–38
93. Salemi S, Worku BM, (2017), Standard imaging techniques in transcatheter aortic valve replacement, *J. Thorac. Dis.*, 9(4), 289–98
94. Sinning J-M, Werner N, Nickenig G, Grube E., (2013), Medtronic CoreValve Evolut R

- with EnVeo R, *EuroIntervention*, 9:95–97
95. Egron S, Fujita B, Gullón L, Désirée P, Schmitz-Rode T, Ensminger S, et al., Radial force, *ASAIO J.*, 64:536–543
  96. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, Freeman M, Barbanti M, Heijmen RH, et al., (2013), Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: Part 1: Basic anatomy, imaging, sheaths, wires, and access routes, *JACC Cardiovasc. Interv.*, 6(7):643–653
  97. Bruschi G, De Marco F, Botta L, Cannata A, Oreglia J, Colombo P, et al., (2012), Direct aortic access for transcatheter self-expanding aortic bioprosthesis implantation, *Ann. Thorac. Surg.*, 94:497–503
  98. Harald Lapp, Krakau I, (2014), *Das Herzkatheterbuch*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 394-399
  99. Rogers T, Steinvil A, Buchanan K, Alraies MC, Koifman E, Gai J, et al., (2017), Contemporary transcatheter aortic valve replacement with third-generation balloon-expandable versus self-expanding devices, *J. Interv. Cardiol.*, 30(4):356–361
  100. Ben-Shoshan J, Konigstein M, Zahler D, Margolis G, Chorin E, Steinvil A, et al., (2017), Comparison of the Edwards SAPIEN S3 versus Medtronic Evolut-R devices for transcatheter aortic valve implantation, *Am. J. Cardiol.*, 119(2):302–307
  101. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Neumann F-J, et al., (2017), TAVI SOURCE 3: 1-year outcomes post- transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve, *Europ. Heart J.*, 1–10
  102. Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, 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, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 58(20):2130–2138
  103. De Brito FS, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, Lemos P, Siciliano A, et al., (2015), Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: Results of the Brazilian registry, *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 85(5):153–162.
  104. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al., (2013), 5-Year outcome after transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61(4):413–9
  105. Storteky S, Buellfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA, et al., (2013), Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 6(1):77–84
  106. Arsalan M, Szerlip M, Vemulapalli S, Holper EM, v. Arnold S, Li Z, DiMaio MJ, Rumsfeld JS, Brown DL, Mack MJ, (2016), Should transcatheter aortic valve replacement be performed in nonagenarians? Insights from the STS/ACC TVT registry, *Am. Coll. Cardiol.*, 67(12):1387–95
  107. Havakuk O, Finkelstein A, Steinvil A, Halkin A, Arbel Y, Abramowitz Y, et al., (2014), Comparison of outcomes in patients  $\leq 85$  versus  $> 85$  years of age undergoing transcatheter aortic-valve implantation, *Am. J. Cardiol.*, 113(1):138–41
  108. Rodés-Cabau J, Gutiréz M, Bagur R, De Larocheilière R, Doyle D, Côté M, et al., (2011), Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57(20):1988–1999
  109. Lauten A, Figulla HR, Möllmann H, Holzhey D, Kötting J, Beckmann A, et al., (2014), TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced

- ejection fraction: A subgroup analysis from the german aortic valve registry (GARY). *EuroIntervention*. 2014;10(7):850–9.
110. Amabile N, Agostini H, Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, et al., (2014), Impact of low preprocedural transvalvular gradient on cardiovascular mortality following TAVI: an analysis from the FRANCE 2 registry, *EuroIntervention*, 10(7):842–849
  111. Le Ven F, Freeman M, Webb J, Clavel M-A, Wheeler M, Dumont É, et al., Impact of low flow on the outcome of high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(9):782–788
  112. Almeida JG, Ferreira SM, Fonseca P, Dias T, Guerreiro C, Barbosa A, et al., (2017), Comparison of self-expanding and balloon-expandable transcatheter aortic valves morphology and association with paravalvular regurgitation: evaluation using multidetector computed tomography, *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 1–9
  113. Bapat V., (2017), Technical pitfalls and tips for the valve-in-valve procedure, *Ann. Cardiothorac. Surg.*, 6(5):541–552
  114. Webb JG, Wood DA, Ye J, Gurvitch R, Masson JB, Rodés-Cabau J, et al., (2010), Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves, *Circulation*, 121(16):1848–1857
  115. Nash K, Hafeez A, Hou S., (2002), Hospital-acquired renal insufficiency, *Am. J. Kidney Dis.*;39(5):930–936
  116. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Chevalier B, Meguro K, Watanabe Y, et al., Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation, *JACC Cardiovasc. Interv.* [Internet], 6(5):479–486
  117. Hassan A, Anderson C, Kypson A, Kindell L, Ferguson TB, Chitwood WR, et al., Clinical outcomes in patients with prolonged intensive care unit length of stay after cardiac surgical procedures, *Ann. Thorac. Surg.*, 93(2):565–569
  118. Soppa G, Woodford C, Yates M, Shetty R, Moore M, Valencia O, et al., (2013), Functional status and survival after prolonged intensive care unit stay following cardiac surgery, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 16(6):750–754
  119. Higuchi R, Takayama M, Hagiya K, Saji M, Mahara K, Takamisawa I, et al., (2017), Prolonged intensive care unit stay following transcatheter aortic valve replacement, *J. Intensive Care Med.*
  120. Urena M, Mok M, Serra V, Dumont E, Nombela-Franco L, Delarochellière R, et al., (2012), Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve, *J Am. Coll. Cardiol.*, 60(18):1743–1752
  121. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, et al., (2012), Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012;60(6):493–501
  122. Chevreul K, Brunn M, Cadier B, Haour G, Eltchaninoff H, Prat A, et al., (2013), Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry, *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 106(4):209–219
  123. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, et al., Predictors of permanent acemaker implantations and new-onset conduction abnormalities with the Sapien 3 balloon-expandable transcatheter heart valve, *JACC Cardiovasc. Interv.*, 9(3):244–254
  124. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al., (2014),



- Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 64(21):2235–2243
125. Enríquez-Rodríguez E, Amat-Santos IJ, Jiménez-Quevedo P, Martín-Morquecho I, Tirado-Conte G, Pérez-Vizcayno MJ, et al., (2017), Comparison of the hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus self-expandable Evolut R transcatheter valve: a case-matched study, *Rev. Española Cardiol.*, 71(9):735-742
  126. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH, (2012), Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients, *EuroIntervention*, 8(1):129–138
  127. Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Latib A, et al., (2013), Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards Sapien versus the medtronic corevalve revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC plus initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse in Collaboration), *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61(8):830–836
  128. Noble S, Stortecky S, Heg D, Tueller D, Jeger R, Toggweiler S, et al., (2017), Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a swiss TAVI registry analysis, *EuroIntervention*, 12(18):e2170–2176
  129. Landes U, Bental T, Barsheshet A, Assali A, Vaknin Assa H, Levi A, et al., (2017), Comparative matched outcome of Evolut-R vs CoreValve transcatheter aortic valve implantation, *J. Invasive Cardiol.*, 29(2):69-74.
  130. Kilic T, Yilmaz I., (2017), Transcatheter aortic valve implantation : a revolution in the therapy of elderly and high-risk patients with severe aortic stenosis, *J. Geriatr. Cardiol.*, 14(3):204–217
  131. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al., (2015), Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes, *Eur. Heart J.* [Internet], 36(7):449–456
  132. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al., (2014), Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. The CHOICE randomized clinical trial, *Jama*, 311(15):1503–1514
  133. Schuhbaeck A, Weingartner C, Arnold M, Schmid J, Pflederer T, Marwan M, et al., (2015), Aortic annulus eccentricity before and after transcatheter aortic valve implantation: comparison of balloon-expandable and self-expanding prostheses, *Eur. J. Radiol.*, 84(7):1242–1248
  134. Iung B, Vahanian A., (2011), Epidemiology of valvular heart disease in the adult, *Nature Reviews Cardiology*, 162–172
  135. Barbanti M, Webb JG, Hahn RT, Feldman T, Boone RH, Smith CR, et al., (2013), Impact of preoperative moderate/severe mitral regurgitation on 2-year outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement insight from the placement of aortic transcatheter valve (PARTNER) trial cohort a, *Circulation*, 128(25):2776–2784
  136. Chakravarty T, Van Belle E, Jilaihawi H, Noheria A, Testa L, Bedogni F, et al., (2015), Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation, *Am. J. Cardiol.*, 115(7):942-949
  137. Toggweiler S, Boone RH, Rodés-Cabau J, Humphries KH, Lee M, Nombela-Franco L, et al., (2012), Transcatheter aortic valve replacement: Outcomes of patients with moderate or severe mitral regurgitation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 59(23):2068-2074
  138. Witberg G, Barsheshet A, Assali A, Vaknin-Assa H, Shaul AA, Orvin K, et al., (2016), Aortic valve gradient and clinical outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis, *Cardiology*, 134(2):128–35

139. Eleid MF, Goel K, Murad MH, Erwin PJ, Suri RM, Greason KL, et al., (2015), Meta-analysis of the prognostic impact of stroke volume, gradient, and ejection fraction after transcatheter aortic valve implantation, *Am. J. Cardiol.*, 116(6):989-994
140. Mangner N, Stachel G, Woitek F, Haussig S, Schlotter F, Höllriegel R, et al., (2018), Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement, *J. Am. Heart Assoc.*, 7(8):e007977
141. Clavel MA, Rodés-Cabau J, Dumont É, Bagur R, Bergeron S, De Larochellire R, et al., (2011), Validation and characterization of transcatheter aortic valve effective orifice area measured by doppler echocardiography, *JACC Cardiovasc. Imaging*, 4(10):1053–1062
142. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Chandrasekaran K, et al., (2002), Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40(4):789–795
143. Luçon A, Oger E, Bedossa M, Boulmier D, Verhoye JP, Eltchaninoff H, et al., (2014), Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation study from the france 2 registry. *Circ Cardiovasc Interv.*, 7(2):240–247
144. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al., (2011), Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis, *Circulation*, 123(3):299–308
145. O’Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, Rat-Wirtzler J, Stortecky S, Heg D, et al, (2015), Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 8(7):e002358

## **9 Anhang**

### **9.1 Abbildungsverzeichnis**

1. Edwards Sapien 3 (Quelle: Edwards Lifesciences)
2. Edwards eSheath Einführschläuse (oben rechts), Edwards Commander Delivery System mit flexiblem Ballonkatheter(oben links) und Handgriff(unten) (Quelle:Edwards Lifesciences)
3. CoreValve Evolut R Transkatheteraortenklappenprothese (Quelle: Medtronic Announces CE Mark for Recapturable CoreValve Evolut R System 04.September 2014, URL: <https://www.dicardiology.com/article/medtronic-announces-ce-mark-recapturable-corevalve-evolut-r-system> abgerufen am 14.09.2017)
4. EnveoR System (Quelle: Medtronic, URL: <http://www.corevalve.com> abgerufen am 14.09.2017)
5. Ablauf der transfemorale TAVI mit einer ballonexpandierbaren Klappenprothese: 1: Aufspaltung der nativen Aortenklappe mittels BAV 2: Vorbringen der Klappenprothese mittels Führungsdraht 3: Entfaltung der Klappe 4: Sitz der Klappenprothese im Aortenannulus (Quelle: Isar Herz Zentrum, URL: <http://www.isarherzzentrum.de/herzklappenerkrankungen-krankheitsbilder-aks-tavi> abgerufen am 13.09.2017)

## 9.2 Grafikverzeichnis

1. Komorbiditäten aufgeteilt nach Sapien 3 und CoreValve Evolut R mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten, VHF=Vorhofflimmern, PCS=previous cardiac surgery, COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, ZVD=zerebrovaskuläre Erkrankung
2. Verteilung der NYHA-Stadien aufgeteilt nach Sapien 3 und CoreValve Evolut R mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten
3. Darstellung des ermittelten, perioperativen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos nach STS- Score, Log. EuroSCORE und EuroSCORE-II aufgeteilt nach Klappenart mittels Mittelwerten und Standardabweichungen  
Alle drei Risikoscores waren in der Sapien 3-Kohorte signifikant höher als in der CoreValve Evolut R-Kohorte.
4. Häufigkeiten von prä- und postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienzen nach den Kategorien 0=keine, 1=mild, 2=moderat, 3=schwer mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Patienten der Klappenkohorten, CVER=CoreValve Evolut R
5. Kaplan-Meyer-Überlebenskurve aufgeteilt nach Klappentyp  
Das Überleben war in der CoreValve Evolut R Kohorte signifikant höher als in der Sapien 3-Kohorte ( $p=0,015$ ).
6. Postoperativ aufgetretene Herzrhythmusstörungen mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten  
ÜLS: Überleitungsstörung  
VHF: Vorhofflimmern  
HSM: neue Herzschrittmacherimplantation
7. Verteilung der Häufigkeiten der Aortenklappeninsuffizienz-Kategorien sieben und 30 Tage sowie ein Jahr nach TAVI mit 0=0&0-I, 1=I&I-II, 2=II&II-III, 3=III&IV, wobei 0=keine, I=mild, II=moderat, III=schwer mit den prozentualen Anteilen an der Gesamtheit der Klappenkohorten, CVER=CoreValve Evolut R
8. Kaplan-Meyer-Überlebenskurven abhängig von:  
Alter(jüngere Hälfte, ältere Hälfte,  $p=0,04$ )  
COPD(erkrankt, nicht erkrankt,  $p=0,001$ )  
Intensiv-/IMC-Zeit(untere drei Quartile, oberste Quartile, Grenzwert bei 0,75 Tagen,  $p=0,003$ )

### 9.3 Tabellenverzeichnis

1. a) Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose in normal, mild, moderat  
b) Kategorien der schweren Aortenklappenstenose
2. Größe der Aortenklappenprothese in Abhängigkeit von der Größe des Aortenannulus, gemessen im TEE am basalen Ring während der Systole
3. Größe der Aortenklappenprothese in Abhängigkeit von der Größe des Aortenannulus sowie der Größe und Höhe der Sinus Aortae bestimmt durch kardiale Computertomographie
4. Präprozedurale Charakteristika unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R
5. Prozedurale Charakteristika unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R
6. Postprozedurale Parameter innerhalb von 30 Tagen nach TAVI auf Grundlage der VARC-II-Kriterien unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R
7. Postprozedurale, hämodynamische und Blutparameter unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R nach drei und sieben Tagen
8. Hämodynamische und Blutparameter unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R nach 30 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren
9. Parameter mit nach LogRank-Test statistisch signifikanter Assoziation mit dem Überleben nach TAVI mit dazugehörigen p-Werten
10. Ergebnisse des Log Rank Tests, der univariaten Signifikanz der einzelnen Parameter und der multivariaten Signifikanz aus dem Cox-Regressionsmodell

## 9.4 Ergänzende Datentabellen

### 9.4.1 Anhang zu Tabelle 7

Anhang zu Tabelle 7: Postprozedurale, hämodynamische und Blutparameter unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R nach 3 und 7 Tagen

	Sapien 3 n=229	CoreValve Evolut R n=84	Gesamt n=313	p- Wert
<i>Hämodynamik 7d post TAVI</i>				
<b>Echo EF Kategorie n(%)</b>	n=202	n=59	n=261	0,091
1: <35%	22(10,9%)	3(5,1%)	25(9,6%)	
2: 35-44%	17(8,4%)	1(1,7%)	18(6,9%)	
3: 45-54%	40(19,8%)	10(16,9%)	50(19,2%)	
4: >55%	123(60,9%)	45(76,3%)	168(64,4%)	
<b>Echo EF (%)</b>	52,26±12,05(20-74) n=145	53,1±11,85(7-70) n=41	52,45±11,98(8-74) n=186	0,861
<b>Echo MPG (mmHg)</b>	12,45±4,84(1-30) n=201	9,96±7,18(2-46) n=77	11,76±5,69(1-46) n=278	<0,001
<b>Echo MPG Kategorie n(%):</b>	n=203	n=77	n=280	<b>0,039</b>
0: <20mmHg	184(90,6%)	71(92,2%)	255(91,1%)	
1: 20-35mmHg	19(9,4%)	4(5,2%)	23(8,2%)	
2: >35mmHg	0(0%)	2(2,6%)	2(0,7%)	
<b>Echo systolischer PAP (mmHg)</b>	41,81±14,39(15-115) n=183	43,92±15,08(25-90) n=66	42,37±14,54(15-115) n=249	0,359
<b>Echo AOEF (cm<sup>2</sup>)</b>	1,74±0,4(1-3,3) n=167	1,82±0,48(0,9-4) n=65	1,76±0,42(0,9-4) n=232	0,148
<b>Systolischer PAP n(%):</b>	n=183	n=66	n=249	0,434
0: <35mmHg	52(28,4%)	15(22,7%)	67(26,9%)	
1: 35-59mmHg	108(59%)	39(59,1%)	147(59%)	
2: >59mmHg	23(12,6%)	12(18,2%)	35(14,1%)	
<b>Echo AI Kategorie n(%):</b>	n= 208	n=77	n=285	<0,001
0: 0&0-I	171(82,2%)	27(35,1%)	198(69,5%)	
1: I&I-II	36(17,3%)	46(59,7%)	82(28,8%)	
2: II&II-III	1(0,5%)	3(3,9%)	4(1,4%)	
3: III&IV	0(0%)	1(1,3%)	1(0,4%)	
<b>Echo MI Kategorie n(%):</b>	n=203	n=78	n=281	0,125
0	22(10,8%)	6(7,7%)	28(10%)	
1	153(75,4%)	56(71,8%)	209(74,4%)	
2	26(12,8%)	13(16,7%)	39(13,9%)	
3	2(1%)	3(3,8%)	5(1,8%)	
<i>Blutwerte 3d post TAVI</i>				
<b>Albumin (g/l)</b>	35,05 (31,38-38) n=190	35,4 (31,98-37,63) n=70	35,15( 31,9-38) n=311	0,841
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	6,95 (5,12-9,99) n=216	6 (4,83-8,18) n=80	6,66 (5,03-9,59) n=296	0,053
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	10,2 (9,3-11,45) n=217	10,2 (9-11,6) n=81	10,2 (9,3-11,53) n=298	0,440
<b>Leukozyten (1000/µl)</b>	8,05 (6,41-9,89) n=217	8,04 (6,22-10,14) n=81	8,05 (6,4-9,93) n=298	0,895
<b>Thrombozyten(1000/µl)</b>	165 (131,5-198) n=217	170 (138,5-215,5) n=81	167 (134-204,25) n=298	0,261
<b>Quick (%)</b>	88,5 (68-96) n=214	92 (68-100) n=76	89 (68-97) n=290	0,182

<b>INR</b>	1,07 (1,01-1,24) n=214	1,06 (0,99-1,25) n=76	1,07 (1-1,24) n=290	0,487
<b>PTT</b>	33,15 (29,68-45,03) n=214	31,5 (28,25-39,75) n=76	33 (29-43,55) n=290	0,059
<b>Kreatinin (µmol/l)</b>	97,53 (77,88-128,57) n=216	96,47 (77,44-130,71) n=81	97,53 (77,88-129) n=297	<b>0,002</b>
<b>GFR(ml/min)</b>	54 (39-63) n=204	55 (37-69,5) n=81	54 (39-63) n=285	<b>0,002</b>
<b>GFR Kategorie n(%)</b>	n=215	n=81	n=296	<b>0,009</b>
<b>1 (&lt;30ml/min)</b>	26(12,1%)	9(11,1%)	35(11,8%)	
<b>2 (30-45ml/min)</b>	55(25,6%)	16(19,8%)	71(24%)	
<b>3 46-60ml/min)</b>	74(34,4%)	17(21%)	91(30,7%)	
<b>4 (&gt;60ml/min)</b>	60(27,9%)	39(48,1%)	99(33,4%)	
<b>CRP (mg/dl)</b>	44,25 (29,43-69,93) n=214	45,9 (28,43-75,13) n=80	43,7 (28,83-69,78) n=294	0,350
<b>NT-proBNP(pg/ml)</b>	1075 (443-2534) n=193	924 (382,25-1893,75) n=73	1080 (443,3-2520,75) n=260	0,364
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	98,25 (64,18-150,65) n=206	96,1 (61,9-150,7) n=77	98,2 (63,55-150,6) n=266	0,440
<i>Blutwerte 7d post TAVI</i>				
<b>Albumin (g/l)</b>	35 (31,93-38,35) n=142	35,4 (32,55-37,88) n=60	35,2 (32,28-38,2) n=202	0,801
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	7,35 (5,2-10,91) n=196	6,35 (5,13-9,18) n=78	7,1 (5,2-10,4) n=274	0,356
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	10,2 (9,33-11,5) n=196	10,3 (9,2-11,3) n=79	10,2 (9,3-11,4) n=275	0,536
<b>Leukozyten (1000/µl)</b>	7,63 (5,93-9,58) n=195	6,85 (5,85-8,99) n=79	7,43 (5,9-9,26) n=274	0,080
<b>Thrombozyten(1000/µl)</b>	189,5 (150,75-236,75) n=196	214 (179-261) n=79	198 (160-245) n=275	<b>0,002</b>
<b>Quick (%)</b>	84 (43,75-96) n=182	91 (63,25-100) n=74	86,5 (46-97,75) n=256	<b>0,025</b>
<b>INR</b>	1,1 (1,02-1,67) n=182	1,06 (1-1,31) n=74	1,09 (1,01-1,57) n=265	0,071
<b>PTT</b>	34 (29-45) n=180	32 (28-38,25) n=74	33 (29-42,48) n=254	<b>0,007</b>
<b>Kreatinin (µmol/l)</b>	104,43 (81,42-135,2) n=197	90 (76,22-121,69) n=77	100,54 (79,9-132,09) n=274	<b>0,026</b>
<b>GFR(ml/min)</b>	51 (37,75-60) n=186	55 (39-70) n=77	53 (38-62) n=263	0,145
<b>GFR Kategorie n(%)</b>	n=196	n=77	n=273	0,231
<b>1 (&lt;30ml/min)</b>	26(13,3%)	9(11,7%)	35(12,8%)	
<b>2 (30-45ml/min)</b>	50(25,5%)	14(18,2%)	64(23,4%)	
<b>3 46-60ml/min)</b>	66(33,7%)	23(29,9%)	89(32,6%)	
<b>4 (&gt;60ml/min)</b>	54(27,6%)	31(40,3%)	85(31,1%)	
<b>CRP (mg/dl)</b>	26,2 (26,2-52,9) n=187	20,4 (12,8-39,5) n=77	23,8 (12,95-47,88) n=274	0,184
<b>NT-proBNP(pg/ml)</b>	1433 (567,5-3459,5) n=153	1251 (535,75- 2420,75) n=62	1397 (559-3062) n=215	0,196
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	67,25 (40,2-104,58) (n=164	60,2 (31,33-102,5) n=68	65,25 (38,93-104,15) n=232	0,473
<b>HK=Herzkatheter, PAP=Pulmonalarterieller Druck, EF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AÖF=Aortenöffnungsfläche, MPG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, AS=Aortenklappenstenose, MI=Mitralklappeninsuffizienz</b>				

## 9.4.2 Anhang zu Tabelle 8

Anhang zu Tabelle 8: Hämodynamische und Blutparameter unterteilt in Sapien 3 und CoreValve Evolut R nach 30 Tagen, einem Jahr und zwei Jahren

	Sapien 3 n=229	CoreValve Evolut n=84	Gesamt n=313	p- Wert
<i>30-Tages-Nachverfolgung</i>				
<b>NYHA n(%)</b>	n=29	n=32	n=61	0,402
<b>1</b>	14(48,3%)	18(56,3%)	32(52,5%)	
<b>2</b>	10(34,5%)	12(37,5%)	22(36,1%)	
<b>3</b>	5(17,2%)	2(6,3%)	7(11,5%)	
<b>Größe(cm)</b>	168,03±8,98(152-191) n=39	165,78±12,75(147-189)n=36	166,95±9,11(147-191) n=75	0,298
<b>Gewicht(kg)</b>	76,23±13,88(49-118) n=39	74,71±22,43(42-168) n=36	75,5±18,37(42-168) n=75	0,331
<b>RR sys (mmHg)</b>	136,03±26,68(90-200) n=39	144,44±23,54(62-180) n=36	140,1±23,83(62-200) n=75	0,047
<b>RR dias (mmHg)</b>	70,87±13,03(40-110) n=39	73,69±16,35(50-100) n=36	72,23±14,69(40-135) n=75	0,507
<b>Herzfrequenz (1/min)</b>	72,46±9,86(60-100) n=39	73,08±11,83(50-100)n=37	72,76±10,79(50-100) n=78	0,641
<i>Hämodynamik 30d post TAVI</i>				
<b>Echo EF Kategorie n(%):</b>	n=47	n=33	n=80	0,668
<b>1: &lt;35%</b>	3(6,4%)	1(3%)	4(5%)	
<b>2: 35-44%</b>	4(8,5%)	1(3%)	5(6,3%)	
<b>3: 45-54%</b>	7(14,9%)	5(15,2%)	12(15%)	
<b>4:&gt;55%</b>	33(70,2%)	26(78,8%)	59(73,8%)	
<b>Echo EF (%)</b>	57,05±12,36(25-79) n=42	57,41±9,6(30-68) n=27	57,19±11,3(25-79) n=70	0,981
<b>Echo MPG (mmHg)</b>	13,7±6,01(3-30) n=47	10,96±7,57(3-40) n=41	12,43±32,62(0,3-222) n=88	<b>0,002</b>
<b>Echo MPG Kategorie n(%):</b>	n=47	n=41	n=85	0,231
<b>0: &lt;20mmHg</b>	39(83%)	37(90,2%)	76(86,4%)	
<b>1: 20-35mmHg</b>	8(17%)	3(7,3%)	11(12,5%)	
<b>2: &gt;35mmHg</b>	0(0%)	1(2,4%)	1(1,1%)	
<b>Echo systolischer PAP (mmHg)</b>	41,14±14,53(12-75) n=42	42,34±15,34(12-90) n=34	42,37±14,54(15-115) n=76	0,658
<b>Echo AÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	1,61±0,39(1,1-3,2) n=41	1,85±0,44(1,1-3) n=32	1,72±0,43(1,1-3,2) n=73	<b>0,008</b>
<b>systolischer PAP n(%):</b>	n=38	n=34	n=72	0,317
<b>0: &lt;35mmHg</b>	7(18,42%)	7(20,59%)	14(19,44%)	
<b>1: 35-59mmHg</b>	24(63,16%)	22(64,71%)	46(63,89%)	
<b>2: &gt;59mmHg</b>	7(18,42%)	5(14,71%)	12(16,67%)	
<b>Echo AI Kategorie n(%):</b>	n=45	n=40	n=85	<b>0,034</b>
<b>0: 0&amp;0-I</b>	26(57,8%)	15(37,5%)	41(48,24%)	
<b>1: I&amp;I-II</b>	19(42,2%)	21(52,5%)	40(47,06%)	
<b>2: II&amp;II-III</b>	0(0%)	4(10%)	4(4,71%)	
<b>3: III&amp;IV</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<b>30d Echo Mi n(%):</b>	n=44	n=39	n=83	<b>0,009</b>
<b>0: 0&amp;0-I</b>	6(13,6%)	0(0%)	6(7,2%)	
<b>1: I&amp;I-II</b>	35(79,5%)	30(76,9%)	65(78,3%)	
<b>2: II&amp;II-III</b>	2(4,5%)	9(23,1%)	11(13,3%)	



<b>3: III&amp;IV</b>	1(2,3%)	0(0%)	1(1,2%)	
<i>Blutwerte 30d post TAVI</i>				
<b>Albumin (g/l)</b>	42,2 (39,85-44,1) n=41	42 (41,4-45,1) n=40	42,7 (20,7-44,7) n=81	0,124
<b>Harnstoff(mg/dl)</b>	7,55 (5,58-10,15) n=44	7,05 (5,25-10,4) n=40	7,45 (5,5-10,2) n=84	0,654
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	11,6 (10,45-12,68) n=44	n=40	11,75 (10,9-13,08) n=84	0,147
<b>Leukozyten (1000/<math>\mu</math>l)</b>	7,75 (5,62-8,24) n=44	7,61 (5,91-9,23) n=40	7,55 $\pm$ 2,73(1,68-19,37) n=84	0,239
<b>Thrombozyten(1000/<math>\mu</math>l)</b>	211 8171-254,5) n=44	236 (190,75-286,75) n=40	218 (185,25-280) n=84	0,191
<b>Quick (%)</b>	81 (34-97,25) n=44	98 (67,25-100) n=40	90,5 (40-100) n=84	<b>0,013</b>
<b>INR</b>	1,56 (1,02-2,11) n=44	1,02 (0,99-1,29) n=40	1,07 (1-1,83) n=83	<b>0,044</b>
<b>PTT</b>	33,5 (31-40,75) n=44	31 (27-37) n=39	33 (28-39) n=83	<b>0,014</b>
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/l)</b>	97,5 (82,75-122) n=44	97 (81,75-117,5) n=40	97 (82-122) n=84	0,154
<b>GFR(ml/min)</b>	52,5 (42-67,75) n=44	54,5 (41,25-67,75) n=40	53,5 (42-67,75) n=84	0,829
<b>GFR Kategorie n(%)</b>	n=43	n=40	n=83	0,733
<b>1 (&lt;30ml/min)</b>	3(7%)	1(2,5%)	4(4,8%)	
<b>2 (30-45ml/min)</b>	16(37,2%)	13(32,5%)	29(34,9%)	
<b>3 46-60ml/min)</b>	11(25,6%)	12(30%)	23(27,7%)	
<b>4 (&gt;60ml/min)</b>	13(30,2%)	14(35%)	27(32,5%)	
<b>CRP (mg/dl)</b>	2,89 (1,05-6,62) n=44	2,59 (1,06-6,5) n=40	2,89 (1,06-6,69) n=84	0,957
<b>NT-proBNP(pg/ml)</b>	592 (259,25-1733,5) n=40	623 (406-1417) n=39	622 (332-1524) n=79	0,688
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	20,2 (13,75-35,3)	23,45 (16,23-30) n=38	21,7 (14,9-32,4) n=79	0,883
<i>1-Jahres-Nachverfolgung</i>				
<b>NYHA n(%)</b>	n=40	n=4	n=44	0,834
<b>1</b>	26(65%)	3(75%)	29(65,9%)	
<b>2</b>	11(27,5%)	1(25%)	12(27,3%)	
<b>3</b>	3(7,5%)		3(6,8%)	
<b>Größe(cm)</b>	167,79 $\pm$ 9,77(150-189) n=55	164,6 $\pm$ 5,37(156-170) n=5	167,52 $\pm$ 9,5(150-189) n=60	0,592
<b>Gewicht(kg)</b>	81,43 $\pm$ 22,5(50-200) n=57	76,75 $\pm$ 11,03(62-87) n=4	81,12 $\pm$ 21,92(50-200) n=61	0,726
<b>RR sys (mmHg)</b>	139,53 $\pm$ 22,51(67-200) n=59	148 $\pm$ 27,75(110-180) n=5	140,19 $\pm$ 23,6(67-200) n=64	0,445
<b>RR dias (mmHg)</b>	75,59 $\pm$ 12,64(40-102) n=59	76 $\pm$ 15,17(60-90) n=5	75,63 $\pm$ 12,71(40-102) n=64	0,909
<b>Herzfrequenz (1/min)</b>	72,03 $\pm$ 12,32(52-100) n=61	66,4 $\pm$ 8,76(56-80) n=5	71,6 $\pm$ 12,13(52-100) n=66	0,374
<i>Hämodynamik 1 Jahr post TAVI</i>				
<b>Herzfrequenz (1/min)</b>	72,03 $\pm$ 12,32(52-100) n=61	66,4 $\pm$ 8,76(56-80) n=5		0,374
<b>Echo EF Kategorie n(%)</b>	n=66	n=4	n=70	0,446
<b>1: &lt;35%</b>	4(6,1%)	0(0%)	4(5,7%)	
<b>2: 35-44%</b>	9(13,6%)	0(0%)	9(12,9%)	
<b>3: 45-54%</b>	14(21,2%)	0(0%)	14(20%)	
<b>4:&gt;55%</b>	39(59,1%)	4(100%)	43(61,4%)	

Echo EF (%)	51,47±10,64(25-69) n=60	58±2,24(55-61) n=2	51,7±10,54(25-69) n=59	0,377
Echo MPG (mmHg)	13,35±5,88(4-35) n=60	10,4±4,34(5-15) n=5	13,12±5,8(4-35) n=65	0,324
Echo MPG Kategorie n(%):	n=63	n=5	n=68	0,396
0: <20mmHg	55(87,3%)	0(0%)	60(88,2%)	
1: 20-35mmHg	8(12,7%)	5(100%)	8(11,8%)	
2: >35mmHg	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Echo systolischer PAP (mmHg)	41,41±11,98(23-80) n=51	43±14,83(30-65) n=5	41,55±12,11(23-80) n=56	0,896
Echo AÖF (cm <sup>2</sup> )	1,45±0,37(0,75-2,3) n=43	2,17±0,72(1,73) n=3	1,5±0,43(0,75-3) n=53	<b>0,047</b>
systolischer PAP Kategorie n(%):	n=53	n=5	n=58	0,331
0: <35mmHg	14(26,4%)	2(40%)	16(27,6%)	
1: 35-59mmHg	36(67,9%)	2(40%)	38(65,5%)	
2: >59mmHg	3(5,7%)	1(20%)	4(6,9%)	
Echo AI Kategorie n(%):	n=62	n=5	n=67	<b>0,002</b>
0: 0&0-I	47(75,81%)	1(20%)	48(71,64%)	
1: I&I-II	14(22,58%)	3(60%)	17(25,37%)	
2: II&II-III	1(1,61%)	1(20%)	2(2,99%)	
3: III&IV	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Echo MI Kategorie n(%):	n=53	n=5	n=58	0,868
0: 0&0-I	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
1: I&I-II	46(86,79%)	5(100%)	51(87,93%)	
2: II&II-III	7(13,21)	0(0%)	7(12,07%)	
3: III&IV	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
<i>Blutwerte ly post TAVI</i>				
Albumin (g/l)	43,45 (41,1-45,55) n=50	43,6 (42,8-43,6) n=3	43,6 (41,5-45,6) n=53	0,590
Harnstoff	8,2 (6,2-10,65) n=49	7,2 (5,4-7,2) n=3	8,2 (6,2-10,73)	0,953
Hämoglobin (g/dl)	12,55 (11,53-13,88) n=52	12,4 (11,4-12,4) n=3	8,2 (6,2-10,73) n=55	0,849
Leukozyten (1000/μl)	7,11 (6,49-8,52) n=52	7,29 (5,53-7,29) n=3	7,11 (6,46-8,46) n=55	0,718
Thrombozyten(1000 /μl)	207 (166,5-266) n=53	215 (166-215) n=3	207,5 (166,25-265) n=56	0,884
Quick (%)	92 (39,25-100) n=50	96 (37-96) n=3	92 (38,5-100) n=53	0,875
INR	1,04 (0,99-1,79) n=49	1,06 (0,98-1,06) n=3	1,04 (0,99-1,81) n=52	0,953
PTT	33 (28,5-37,5) n=49	30 (27-30) n=3	33 (28,25-37,75) n=52	
Kreatinin (μmol/l)	109 (84-133) n=52	114 (102,25-131,5) n=3	109 (84-133) n=55	0,970
GFR(ml/min)	50 (38,5-66) n=50	41±1(40-42) n=3	50 (39-64,5) n=53	<b>&lt;0,001</b>
GFR Kategorie n(%)	n=50	n=3	n=53	0,061
1 (<30ml/min)	7(14%)	0(0%)	7(13,2%)	
2 (30-45ml/min)	13(26%)	3(100%)	16(30,2%)	
3 46-60ml/min)	14(28%)	0(0%)	14(26,4%)	
4 (>60ml/min)	16(32%)	0(0%)	16(30,2%)	
CRP (mg/dl)	2,81 (1,06-8,87) n=52	2,41 (1,05-7,51) n=3	2,81 (1,06-8,87) n=55	0,505
NT-proBNP(pg/ml)	788 (433-2238) n=50	991,5 (631-2383,75) n=3	788 (433-2238) n=53	0,758

<b>hsTnT (pg/ml)</b>	16,6 (9,6-28,7) n=50	21,1 (15,83-32,23)n=3	16,6 (9,6-28,7) n=53	0,696
<i>2-Jahres-Nachverfolgung</i>				
<b>Albumin (g/l)</b>	43,2 (41,5-44,2) n=15	46,2 n=1	43,4 (41,5-44,88) n=16	0,232
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	6,6 (5,3-11,9) n=15	7,2 n=1	6,9 (5,35-11,55) n=16	
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	13 (12,1-14,8) n=15	13,4 n=1	13,15 (12,18-14,7) n=16	0,858
<b>Leukozyten (1000/<math>\mu</math>l)</b>	6,69 (6,14-9,31) n=15	7,81 n=1	7,14 (6,25-8,95) n=16	0,833
<b>Thrombozyten(1000/<math>\mu</math>l)</b>	177 (142-290) n=15	215 n=1	196 (148,5-283) n=16	0,950
<b>Quick (%)</b>	91 (77-100) n=15	96 n=1	92 (78,75-100) n=16	0,582
<b>INR</b>	1,06 (0,98-1,18) n=15	1,06 n=1	1,06 (0,99-1,17) n=16	1,000
<b>PTT</b>	29 (28-34) n=15	27 n=1	29 (27,25-33,75) n=19	
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/l)</b>	123 (84-139) n=15	106 n=1	114,5 (84,25-138) n=16	0,233
<b>GFR(ml/min)</b>	42 (30-64) n=15	42 n=1	42 (30,5-62,25) n=16	0,814
<b>GFR Kategorie n(%)</b>	n=15	n=1	n=16	0,620
<b>1 (&lt;30ml/min)</b>	3(20%)	1(100%)	3(18,8%)	
<b>2 (30-45ml/min)</b>	5(33%)	0(0%)	6(37,5%)	
<b>3 46-60ml/min)</b>	3(20%)	0(0%)	3(18,8%)	
<b>4 (&gt;60ml/min)</b>	4(26,7%)	0(0%)	4(25%)	
<b>CRP (mg/dl)</b>	3,4 (1,75-5,16) n=15	0,82 n=1	3,26 (1,47-5) n=16	0,499
<b>NT-proBNP(pg/ml)</b>	704 (553-1254,5) n=15	460 n=1	685,5 (516,25-1235,25) n=16	0,329
<b>hsTnT (pg/ml)</b>	20,7 (10,35-23,2) n=15	15,6 n=1	19,85 (10,73-22,9) n=16	0,588
<b>HK=Herzkatheter, PAP=Pulmonalarterieller Druck, EF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AÖF=Aortenöffnungsfläche, MPG=mittlerer arterieller Druck über die Aortenklappe, AS=Aortenklappenstenose, MI=Mitralklappeninsuffizienz</b>				

### 9.3 Veröffentlichungen

Abstract:

83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Donnerstag, 20. April 2017, Posterbereich 5, Clin Res Cardiol 106, Suppl 1, April 2017, DOI 10.1007/s00392-017-1105-2

#### **P725 - A comparison of current balloon-expandable and self-expanding TAVI heart valve prostheses – the Kiel experience**

*K. Huenges<sup>1</sup>, K. Kreipe<sup>2</sup>, M. Neu<sup>2</sup>, V. Christiansen<sup>2</sup>, G. Lutter<sup>1</sup>, J. Cremer<sup>1</sup>, N. Frey<sup>3</sup>, D. Frank<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; <sup>2</sup>Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; <sup>3</sup>Medizinische Klinik III - Klinik für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel;

**Background:** In the past years transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has evolved as an important therapeutic option in inoperable and high-risk patients with aortic valve stenosis. Since its introduction the TAVI valve prostheses and devices have undergone a rapid evolution. At present, a variety of different valve types, devices and implantations techniques are available.

The single-center experiences made with two different type of TAVI prosthesis, the balloon-expandable SAPIEN 3 (S3; Edwards Lifesciences) and the self-expandable CoreValve Evolut R (ER; Medtronic) are presented in this study.

**Methods:** All TAVI patients providing informed consent were included in a prospective registry, all TAVI cases were discussed in our interdisciplinary Heart-Team. The implanting team always consists of an interventional cardiologist and a cardiac surgeon, regardless of the access site. Medical history was reviewed, baseline demographics and relevant examinations documented. In addition, periprocedural characteristics as well as relevant parameters in the direct postoperative course within the first seven days after implantation were collected. Seven days after the procedure, transthoracic echocardiography (TTE) was performed with focus on prosthetic valve performance. Further follow-up evaluations include 30-day and subsequent annual visits. TAVI results were further categorized according the current Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 criteria.

**Results:** At our center a total of 510 patients between 02/2014 and 09/2016 received a TAVI procedure. The S3 valve (introduction 02/14) was used in 76.3% (n=389) and the ER (introduction 11/2014) in 23.7% (n=121) cases.

Mean age at the time of implantation was  $80 \pm 6$  years in the S3 group and  $81 \pm 6$  years in the ER group. The S3 group included more male patients (49.6% vs 30.6%,  $p=0.002$ ) most likely due to the coverage of larger annuli with the S3 29 mm prosthesis. The cardiovascular baseline characteristics were comparable within both groups. Preoperative Euroscore II was  $8.0 \pm 7.7$  (S3) and  $7.2 \pm 6.3$  (ER), ( $p=n.s.$ ).

In 61.4% (n=313) transfemoral access was chosen, in 29.2% (n=149) transaortic access for TAVI implantation was performed and in 9.4% (n=48) transapical access (S3 only).

Life-threatening bleeding, according the VARC-2 definition occurred in the S3 group in 4.1 % and in 1.7% in the ER group ( $p=n.s.$ ). In the 7d TTE no PVLs occurred in a higher number of patients with the S3 valve (83.7% vs 41.7%,  $p=0.0001$ ). Mild PVLs were less frequent in the S3 group (15.9% vs 52.8%,  $p=0.0001$ ) as well as moderate PVLs (0.3% vs 4.6%,  $p=0.0034$ ). Severe PVL did only occur in one subject (ER, 0.9%)

Rate of required permanent pacemaker implantations was comparable in both groups with 8.9% (S3; n=35) vs. 9.9% (n=12) in the ER group ( $p=n.s.$ ).

The 30-days mortality was acceptably low with 7.5% (n=20) in the SAPIEN 3 and 4.1% (n=5) in the CoreValve Evolut R group ( $p=n.s.$ ).

**Conclusion:** We here present the initial results with current generation TAVI valves. The use of the Edwards Sapien-3 valve resulted in a higher number of patients without PVL, while the 30-days mortality revealed no significant differences

Abstract:

ISMICS – The International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery, Donnerstag 8. Juni 2017, Poster Competition Round 1, Topic 9: TAVI, Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery: December 2017, Volume 12, S136–S188, doi: 10.1097/IMI.0000000000000453

### **P103 Current Transcatheter Aortic Valve Implantation of Heart Valve Prostheses: The Kiel Experience With the Transaortic and Transfemoral Approaches**

**Katharina Huenges, Katharina Kreipe, Markus Neu, Vincent Christiansen, Georg Lutter, Jochen Cremer, Norbert Frey, Derk Frank.** *Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Kiel, Germany.*

**Objective:** Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has evolved as an important therapeutic option for symptomatic aortic stenosis. Since its introduction in 2012, the transaortic approach has developed as the standard surgical approach at our center. Our goal was to present our experiences with the transaortic (TAo) and the transfemoral (TF) approaches using 2 current TAVI prosthesis types, the SAPIEN 3 (S3, Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA USA) and the CoreValve Evolut-R (ER; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN USA).

**Methods:** After informed consent, all TAVI patients were included in a prospective registry. Baseline demographics and medical histories were collected. Periprocedural parameters were documented. Patients were followed up at 7 days, 30 days, and annually thereafter. Valve performance was evaluated with transthoracic echocardiography (TTE). The current Valve Academic Research Consortium-2 criteria were applied.

**Results:** Between February 2014 and September 2016, a total of 462 patients had a TAVI procedure using the TF or the TAo access. The S3 was used in 73.8% (341) and the ER in 26.2% (121) cases. In 67.7% (313), TF access was chosen and in 32.3% (149) TAo access was chosen for TAVI implantation. The mean age at implantation was  $81 \pm 7$  years in the S3 and  $82 \pm 6$  years in the ER group. The S3 group included more male patients (46% vs. 30.6%,  $P = 0.0037$ ). The preoperative EuroSCORE II was  $7.16 \pm 6.23$  (S3) and  $7.21 \pm 6.33$  (ER), ( $P = \text{n.s.}$ ) and further cardiovascular baseline characteristics were comparable. The TTE performed on postoperative day 7 revealed no paravalvular leakage (PVL) in more patients with the S3 valve (74.5% vs. 37.2%,  $P < 0.001$ ). Likewise, mild PVL was less frequent in the S3 group (15.5% vs. 47.1%,  $P < 0.001$ ) as was moderate PVL (0.3% vs. 4.1%,  $P = \text{n.s.}$ ). Severe PVL occurred in only 1 case (ER, 0.8%). The rate of required permanent pacemaker implantations was comparable at 13.8% (S3;  $n = 39$ ) vs. 13.2% (ER,  $n = 14$ ), ( $P = \text{n.s.}$ ). Life-threatening bleeding according to VARC-2 criteria occurred in 2.9% of the TF group and in 4.7% of the ER group ( $P = \text{n.s.}$ ). The 30-day mortality rate was acceptably low at 6.5% (S3,  $n = 22$ ) and 4.1% (ER,  $n = 5$ ), ( $P = \text{n.s.}$ ).

**Conclusions:** Our initial results with the current TAVI valves using the transfemoral or transaortic approach indicated that the occurrence of paravalvular leakages was more likely in the ER group, whereas the rate of permanent pacemakers and the 30-day mortality rates were similar with both groups.