

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus dem
Universitären Herzzentrum Hamburg

Prof. Dr. med. S. Blankenberg

Aortenklappeninsuffizienz nach Transkatheter- Aortenklappenimplantation und Kalzifikation der nativen Aortenklappe.

- Erste Ergebnisse mit Prothesen der zweiten Generation -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Clemens-Michael Lunau

Hamburg

Hamburg 2017

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.07.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Rainer Kozlik-Feldmann

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis	3
2 Einleitung	5
2.1 Aortenklappenstenose: Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik	5
2.2 Operative Therapie bei Aortenklappenstenose	7
2.3 Entwicklungshistorie der TAVI	8
2.3.1 Erste erfolgreiche Implantation	8
2.3.2 Die weitere Entwicklung	8
2.4. TAVI Systeme	9
2.4.1 Edwards Sapien XT	9
2.4.2 CoreValve	10
2.4.3 Engager	10
2.4.4 Symetis	11
2.4.5 JenaValve	12
2.5 Mögliche Zugänge für TAVI	12
2.5.1 Transfemorale Zugang	12
2.5.2 Transapikale Zugang	13
2.5.3 Weitere Zugangsmöglichkeiten	13
2.6 Evidenz und Ergebnisse der TAVI	14
2.7 Aortale Regurgitation	16
2.8 Fragestellung	18
3 Material und Methoden	19
3.1 Patientenauswahl	19
3.2 Bildgebung	19
3.2.1 Computertomographie	19
3.2.2 Auswertung der Planungs-CT	20
3.2.3 Transthorakale Echokardiographie	22
3.4 Erhebung klinischer Daten und Durchführung der TAVI	22
3.4.1 Präoperative Diagnostik	22
3.4.2 Perioperative Dokumentation	23
3.5 Statistik	23

Inhaltsverzeichnis

3.6 Ethik.....	24
4 Ergebnisse.....	25
4.1 Studienpopulation.....	25
4.2 Anatomische Parameter und Kalzifikation.....	27
4.3 Residuelle aortale Regurgitation und Kalzifikation.....	29
4.4 Periprozedurale Faktoren.....	33
5 Diskussion.....	35
6 Zusammenfassung.....	43
6.1 Summary.....	45
7 Abkürzungsverzeichnis.....	47
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	49
8.1. Abbildungen.....	49
8.2 Tabellen.....	50
9 Publikation.....	50
10 Literaturverzeichnis.....	51
11 Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12 Danksagung.....	59
13 Eidesstattliche Versicherung.....	60

2 Einleitung

2.1 Aortenklappenstenose: Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik

Erkrankungen der Aortenklappe sind eine häufige Behandlungsursache im klinischen Alltag, 2 % der 65-75-jährigen und 6 % der über 75-jährigen weisen Anzeichen einer Aortenklappenstenose (AS) auf (Zilberszac et al. 2013). Die Aortenklappenstenose ist in den westlichen Industrieländern heute die häufigste Herzklappenerkrankung (Cueff et al. 2011). Diese Zahlen dürften aufgrund des demographischen Wandels in den nächsten Jahrzehnten weiter ansteigen. Die häufigste Form ist eine durch Kalzifikation der nativen Aortenklappe verursachte AS. Eine weitere Form ist die rheumatische AS, bei der sich die Klappentaschen durch entzündliche Prozesse verdicken und die Kommissuren verkleben. Diese Ätiologie ist jedoch in den letzten 50 Jahren stark zurückgegangen, was sich durch den konsequenten Einsatz von Antibiotika in den westlichen Ländern erklären lässt (Boudoulas et al. 2013). Die AS bei jungen Erwachsenen beruht meistens auf einer kongenitalen Ursache. Außerdem kommen durch medikamentöse Therapien sowie Bestrahlungen im Brustbereich verursachte Veränderungen der Gewebsstruktur des Aortenannulus und Klappenanteilen vor, welche ebenfalls zu einer AS führen können. Zur Diagnose einer AS können grundsätzlich drei Parameter verwendet werden (siehe Abbildung 1). Zum einen die Öffnungsfläche der Aortenklappen, diese beträgt physiologisch $> 3 \text{ cm}^2$. Eine Verkleinerung der Fläche bis $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ bleibt meist, mit nur einer geringen Symptomatik bei Belastung, unbemerkt. Erst danach kommt es zu mehr oder weniger ausgeprägten hämodynamischen Konsequenzen und Symptomen. Des Weiteren nimmt die V_{max} mit progredienter Stenose zu und erreicht bei einer schweren AS $> 4 \text{ m/s}$. Analog dazu steigt der mittlere Druckgradient, wobei Werte $> 40 \text{ mmHg}$ der schweren AS entsprechen.

Stenosegrad	KÖF (cm ²)	Mittlere Δp (mm Hg)	V_{max} (m/s)
Leichtgradig	> 1,5	< 25	< 3,0
Mittelgradig	1,0 – 1,5	25 – 40	3,0 – 4,0
schwergradig	< 1,0	> 40	> 4,0

Abbildung 1: ACC/AHA Guidelines 2006 zur Graduierung einer Aortenstenose (Bonow et al. 2006)

Der durch die Stenose verursachte, erhöhte Widerstand führt über die Zeit meist zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, wodurch teilweise über viele Jahre eine gute Kompensation mit stabilem Herzzeitvolumen erreicht werden kann. Kommt es zum Erliegen des Kompensationsmechanismus, treten typische Symptome einer AS auf. Diese bilden eine typische Trias aus Angina pectoris, Dyspnoe und Synkopen. Mit dem erstmaligen Auftreten AS spezifischer Symptome sinkt auch gleichzeitig die Lebenserwartung. Beim erstmaligen Auftreten einer Angina pectoris geht man von einer weiteren mittleren Lebenserwartung von etwa fünf Jahren aus, kommen Synkopen hinzu liegt sie bei durchschnittlich drei Jahren (siehe Abbildung 2). Bei Dyspnoe oder Ödemen als erste Anzeichen einer Herzinsuffizienz sinkt die mittlere Lebenserwartung dann auf 1-2 Jahre ab (Ross J Jr, Braunwald E). Die schweren Einschränkungen in der Lebensqualität und Lebenserwartung sowie der zu erwartende Anstieg des Auftretens der AS in den nächsten Jahrzehnten erfordern effektive Behandlungsmöglichkeiten.

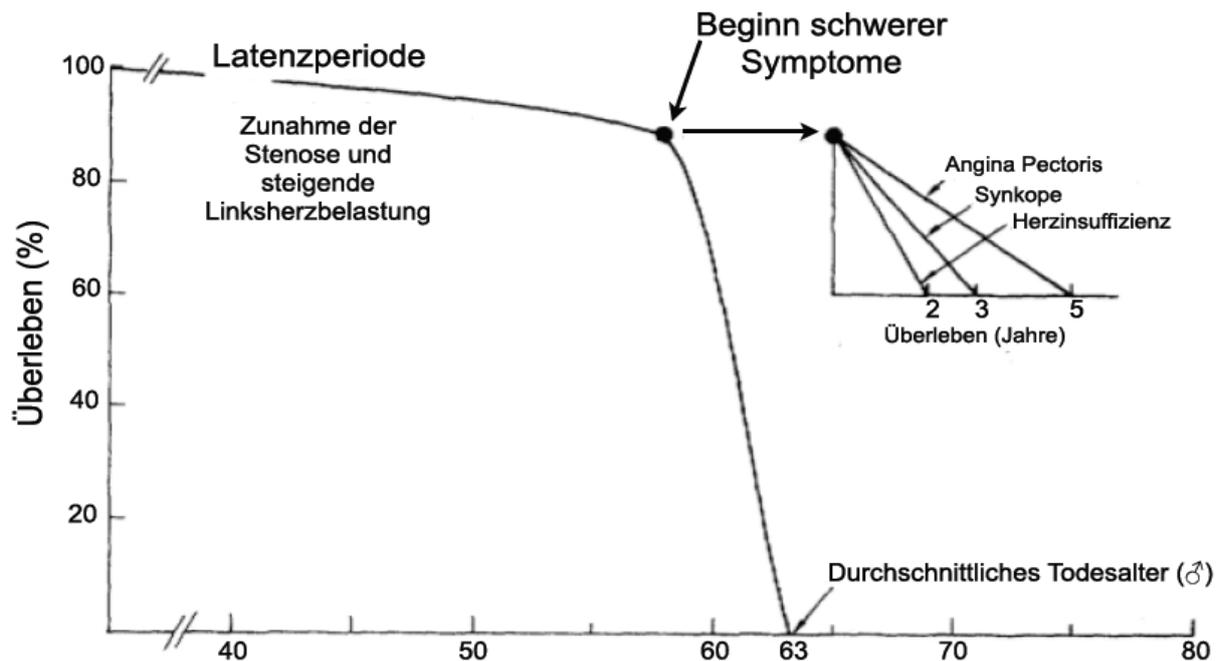


Abbildung 2: Durchschnittliche Überlebenskurve bei Patienten mit unbehandelter AS (modifiziert nach Ross & Braunwald 1968)

2.2 Operative Therapie bei Aortenklappenstenose

Der operative Aortenklappenersatz (AKE) mittels Sternotomie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist nach wie vor die Therapie der Wahl bei hochgradiger AS (Vahanian et al. 2012). Vor allem die extrakorporale Zirkulation über die Herz-Lungen-Maschine birgt jedoch Risiken für das Auftreten von Komplikationen in fast allen Organsystemen, besonders in Herz, Hirn, den Lungen und Nieren bestimmter Patienten (Baehner et al. 2012). Für circa 30 % der Patienten, die aufgrund einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten als Hochrisikopatienten eingestuft werden, ist diese Therapieform schwer zugänglich (Dunning et al. 2011). Mit dem demographischen Wandel wird die Anzahl dieser Hochrisikopatienten ansteigen und mit erhöhtem Alter wächst gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten ein erhöhtes Risikoprofil für eine Operation mit extrakorporaler Zirkulation aufweisen. Hierzu zählen unter anderem Thoraxdeformitäten, stattgehabte Bestrahlungen, beispielsweise nach der Behandlung eines Mammakarzinoms, sowie schwere Vorerkrankungen an Organen, welche durch die Operation weiteren Schaden nehmen könnten, wie es bei Gehirn, Lunge, Leber oder Nieren der Fall ist. Dazu kommen Anomalien bzw. Veränderungen der Aorta, beispielsweise eine Porzellanaorta (Muñoz-García et al.

2013). Neben der konventionellen, operativen Methode zur Behandlung der AS gab es, bis zur Entwicklung der Aortenklappenimplantation per Kathetertechnik (TAVI – transcatheter aortic valve implantation), nur noch die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie bzw. der Ballonvalvuloplastie. Beide Alternativtherapien liefern jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse in der Langzeittherapie (Moreno et al. 1994; Schwarz et al. 1985).

2.3 Entwicklungshistorie der TAVI

2.3.1 Erste erfolgreiche Implantation

Bereits 1992 konnten im Tiermodell Aortenklappen per Katheter erfolgreich implantiert werden. Andersen und Mitarbeiter konnten die technische Durchführbarkeit dieser Methode an 9 Schweinen zeigen. Die bovinen Herzklappen wurden auf einen Ballonkatheter aufgefädelt, durch die Aorta an den Ort des Aortenannulus vorgeschoben und mittels Expansion implantiert (Andersen et al. 1992). 2002 unternahm Alain Cribier den ersten erfolgreichen Versuch bei einem 57-jährigen Patienten der unter einer hochgradigen AS litt und aufgrund zahlreicher Begleiterkrankungen und schlechten kardialen Voraussetzungen mehrmals für einen operativen AKE abgelehnt worden war. Die Resultate der Nachuntersuchungen und der Zustand des Patienten waren vielversprechend, leider verstarb der Patient jedoch vier Monate später an nicht kardialen Ursachen (Cribier et al. 2002)

2.3.2 Die weitere Entwicklung

Mit der Marktzulassung der ersten beiden Klappenprothesen Edward Sapien bzw. Sapien XT (Edward Lifesciences, Irvine, CA, USA) und CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) wurden bis 2010 ca. 20.000 Klappen per Katheter implantiert (Mack 2010). Bis 2013 vervierfachte sich die Zahl bereits auf ca. 80.000 Implantierte Klappen weltweit (Liu und Wang 2013). Dieser gewaltige Wachstumsschub zeigt sich auch in Deutschland. Im Jahr 2013 wurden in der Jahresstatistik der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 7246 mittels TAVI implantierte Klappen in 79 Zentren deutschlandweit registriert, das entsprach 37,9 % der insgesamt durchgeführten Eingriffe an der Aortenklappe (Funkat et al. 2014). Ein weiterer Anstieg der Behandlungszahlen ist in den nächsten Jahren zu erwarten und bei guten Langzeitergebnissen ist sogar eine Ausweitung der Methode auf Patienten mit geringerem Risikoprofil denkbar, da sich die Methode über

die letzten Jahre stetig weiterentwickelt hat. Zum Einen verbessern sich die Resultate stetig durch die Lernkurve der behandelnden Ärzte, zum Anderen haben mittlerweile weitere Prothesen von unterschiedlichen Entwicklern mit verschiedenen technischen Ansätzen ihre CE Zulassung erhalten, sodass es Alternativen für variierende Voraussetzungen gibt.

2.4. TAVI Systeme

Ziel der Studie war es, mögliche Unterschiede von fünf unterschiedlichen auf dem Europäischen Markt (CE-Mark) zugelassenen Prothesentypen, heraus zu arbeiten, sodass diese im Folgenden nach der Häufigkeit der Implantationen vorgestellt und beschrieben werden.

2.4.1 Edwards Sapien XT

Die Edwards Sapien XT-Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) besteht aus drei bovinen Perikardtaschen, welche in einem Kobalt-Chrom-Stent befestigt sind, der sich per Ballonexpansion am gewünschten Ort expandieren lässt. Die Prothese kann je nach Anulusgröße in den Diametern 23 mm, 26 mm und 29 mm implantiert werden und wird je nach Größe



Abbildung 3: Edwards Sapien XT-Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)

auf dem Ballon am Ende eines 16 French (für 23 mm Klappen, 18 French (für 26 mm Klappen) oder 20 French (für 29 mm Klappen) Katheters mit entsprechend großer Schleuse zum Zielort vorgeschoben (Rodés-Cabau 2012). Das Einbringen des Katheters erfolgt in den meisten Fällen über einen transfemorale (TF) oder transapikalen (TA) Zugang. Zusätzlich stehen seltener verwendete Zugangswege über die Arteria subclavia oder die Arteria axillaris zur Verfügung. Die Implantation erfolgt während einer Phase, mittels externen Schrittmachers erzeugten, hohen Herzfrequenz („Rapid-pacing“ bei ca. 200/min). Dadurch wird kurzzeitig der linksventrikuläre Ausfluss vermindert und die auf dem Ballon befindliche Prothese kann durch Inflation des Ballons positioniert werden (Bapat und Attia 2012).

2.4.2 CoreValve

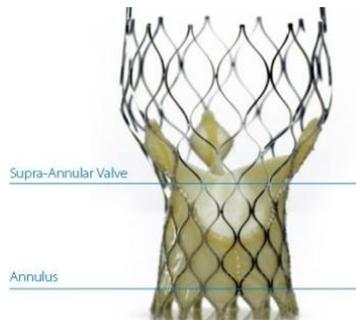


Abbildung 4: Modell der CoreValve
<http://www.corevalveevolut.com/root/corevalve-evolut/trufit-technology/index.htm>, 31.12.2013

Die CoreValve (Medtronic Inc., Irvine, CA, USA) der dritten Generation ist eine, aus porcinem Gewebe hergestellte, trikuspide Prothese, die in einen selbstexpandierenden Nitinol Stent eingenäht ist. Nitinol, eine Metallmischung aus Nickel und Titanium, hat die Eigenschaft temperaturabhängig

verschiedene Aggregatzustände einzunehmen. In Eiswasser ist Nitinol bis zu 30mal elastischer als

normales Metall, sodass es in diesem Zustand ohne weiteres auf den Zuführkatheter gefaltet werden kann. Bei Körpertemperatur verändert sich die Struktur und Nitinol wird in eine Gamma-Eisenstruktur transformiert, welche nun hohe Radialkräfte entwickelt und sich so in den Aortenannulus einpresst und dabei gleichzeitig den anatomischen Strukturen anpasst. Aufgrund dieser Eigenschaft kann bei dem CoreValve-System von einer Ballondilatation abgesehen werden und es besteht keine Notwendigkeit für eine hochfrequente Stimulation (Forrest 2012). Auch ist die CoreValve-Prothese etwas höher als beispielsweise die ES und ragt dadurch relativ weit in die Aorta ascendens hinein, was ihr einen guten Halt ermöglicht. Um eine Verlegung der Koronarostien zu verhindern, ist die Prothese gitterförmig aufgebaut, sodass das Blut durch die Öffnungen hindurch stets den Weg zu den Ostien findet. Die CoreValve Prothese ist in den Größen 26 mm, 29 mm und 31 mm erhältlich und wird über einen 18 French Katheter implantiert. Dabei können der transfemorale, der transaortale und der transsubclavikuläre Zugangsweg genutzt werden (Bruschi et al. 2013).



Abbildung 5: Positionierung der CV
<http://www.corevalveevolut.com/root/corevalve-evolut/trufit-technology/index.htm>, 5.1.2014

2.4.3 Engager

Die Engager Prothese (Medtronic, Inc. Minneapolis, MN, USA) besitzt drei aus bovinem Perikardgewebe gefertigte Klappentaschen, welche in einem selbstexpandierenden Nitinolring befestigt sind. Die Prothese verfügt weiterhin über eine aus Polyester gefertigte Schürze, welche unterhalb der Anulusebene aufgespannt wird. Sie soll für einen besseren Halt und eine Verminderung der paravalvulären Lecks sorgen. Die niedrige Prothesenhöhe

verhindert eine Verlegung der Koronarostien, die Positionierungsarme setzen während der Implantation im Bereich des Aortensinus auf, sodass der Operateur ein direktes taktiler Feedback über die Position der Prothese erhält. Die Engager, die in den Größen 23 mm und 26 mm verfügbar ist, wurde für die transapikale (TA) Implantation entwickelt und wird über einen



Zubringerkatheter nach vorheriger Ballondilatation in Position gebracht. Nach Ausklappen der Positionierungsarme wird der Katheter langsam

Abbildung 6: Modell der Medtronic Engager
<http://www.medtronic-engager.com/home/transcatheter-aortic-valve-replacement/index.htm>, 5.1.2014

zurückgezogen und die selbstexpandierende Prothese passt sich in den Aortenanulus ein. Sowohl für die Ballondilatation als auch für den Moment der Entfaltung der Prothese wird je eine kurze Phase von „Rapid-pacing“ induziert (Sinning et al. 2012b; Sündermann et al. 2012).

2.4.4 Symetis



Abbildung 7: Modell der Symetis
(Symetis, Ecublens VD, Schweiz)

Bei der Symetis-Prothese (Symetis, Ecublens VD, Schweiz) handelt es sich um ein Implantat mit drei aus porcinem Gewebe gefertigten Klappentaschen, welche in einem selbstexpandierenden Nitinol Stent befestigt sind. Der Stent hat die Besonderheit, dass er oberhalb der Klappenebene drei schlaufenartige Stützen besitzt, die während der

Implantation für eine höhere Stabilität sorgen und auch später die Radialkräfte der Prothese verstärken sollen. Die kleine Polyethyleneterephthalate-Schürze Unterhalb der Klappenebene dient der zusätzlichen Stabilisierung im Aortenanulus und der Vorbeugung paravalvulärer Leckagen. Die erste Prothese wurde ausschließlich für den transapikalen Zugangsweg konzipiert. Mittlerweile gibt es aber auch ein Modell für den transfemorale Einsatz, die erhältlichlichen Größen variieren von 21 mm bis 27 mm. Nach der nötigen Ballondilatation des Aortenanulus wird die Prothese auf einen Einführungskatheter gefaltet und zur Klappenebene vorgeschoben. Als nächstes werden die Stützen aufgespannt, beim anschließenden leichten Zurückziehen erhält der Operateur ein taktiler Feedback, sobald die Stützen „einrasten“, welches die Bestätigung für die richtige Position der Prothese ist. Im zweiten Schritt wird dann die Prothese langsam entfaltet und kann sich in den Aortenanulus einpassen (Kempfert et al. 2011a).

2.4.5 JenaValve



Abbildung 8: Modell einer JenaValve:
http://www.jenavalve.com/fileadmin/user_upload/images/The_JenaValve.jpg, 5.1.2014

Die JenaValve (JenaValve Technology GmbH, München) erhielt 2011 die CE-Mark Zertifizierung für den Einsatz bei AS. 2013 kam, als erste Klappenprothese weltweit, zusätzlich die CE-Zulassung für die Behandlung von Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz hinzu. Die drei Klappentaschen der Prothese sind aus porcinem Gewebe gefertigt und in einem Nitinol Stent fixiert. Die selbstexpandierenden Eigenschaften des Nitinols führen zu einer optimalen Anpassung an die gegebenen anatomischen Strukturen. Als besonderes Merkmal besitzt die Prothese drei „Fühler“, welche eine optimale Positionierung, sowie einen festen Halt innerhalb der nativen Aortenklappentasche ermöglichen. Das niedrige Profil garantiert einen ungehinderten Zugang zu den Koronarostien. Die Prothese wird in den Größen 23 mm, 25 mm und 27 mm hergestellt und kann für Anulusdiameter von 21–27 mm verwendet werden. Dabei erfolgt die Applikation ausschließlich transapikal (Kempfert et al. 2011b, Treede et al. 2012).

2.5 Mögliche Zugangswege für die TAVI

Seit Beginn des minimal invasiven Aortenklappenersatzes wurden sowohl die Prothesen als auch die gesamte Prozedur zur Implantation ständig weiterentwickelt. Über die Jahre sind mehrere alternative Zugangsmöglichkeiten entstanden, die im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

2.5.1 Transfemoraler Zugang

Der transfemorale Zugang ist der von den meisten großen Zentren bevorzugte Zugangsweg. Mit Hilfe einer Schleuse wird der Einführungskatheter über die Arteria femoralis retrograd bis zur Aortenklappenebene vorgeschoben. Zu den Vorteilen dieser

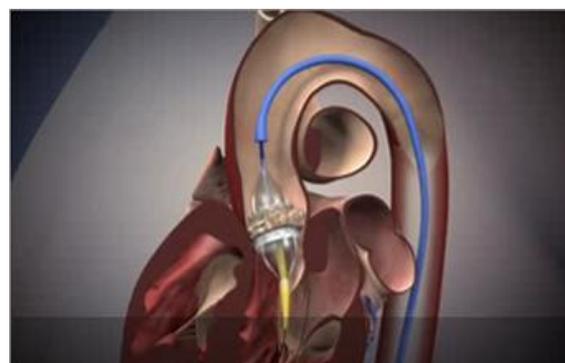


Abbildung 9: Transfemoraler Zugang
<http://www.edwards.com/products/transcathetervalve/Pages/THVcategory.aspx>, 6.1.2014

Methode zählt allem voran die Möglichkeit der Durchführung in Analgosedierung. Weiterhin ist die Inzision minimal und birgt im Gegensatz zu einem apikalen Zugang mit Thorakotomie eine geringere Schmerzbelastung für den Patienten. Nachteilig können sich anatomisch sehr enge oder arteriosklerotisch veränderte Gefäße der Beckenregion auswirken, welche eine Passage des Katheters unmöglich machen und zu Gefäßkomplikationen führen können (Rodés-Cabau 2012).

2.5.2 Transapikaler Zugang

Implantationen über den transapikalen Zugang müssen in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden und erfordern eine Minithorakotomie. Über diesen Zugang wird anschließend der Apex cordis punktiert und ein Führungsdraht durch den linken Ventrikel bis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Über diesen

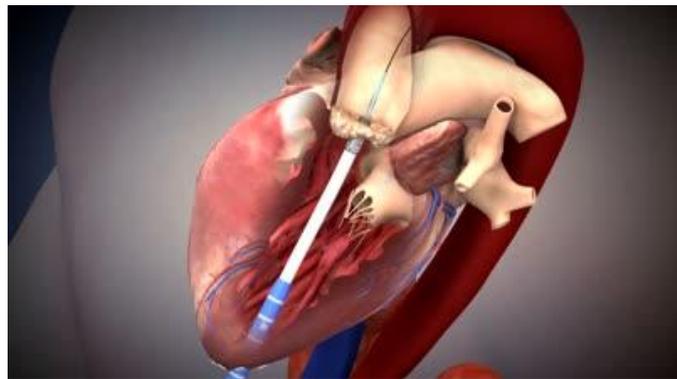


Abbildung 10: Transapikaler Zugang

<http://pharmaceuticalintelligence.com/2012/06/04/investigational-devices-edwards-sapien-transcatheter-heart-valve/>, 6.1.2014

Führungsdraht können anschließend alle weiteren Schritte durchgeführt werden (Walther et al. 2011). Im Vergleich zum TF-Zugang ist der TA-Zugang deutlich invasiver, was gemeinsam mit der Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie als Nachteil gewertet werden kann. Die Vorteile liegen in der Vermeidung des langen Zugangsweges, der Umgehung von, unter Umständen, unpassenden Gefäßverhältnisse im Becken durch einen zu geringen Gefäßdiameter oder ausgeprägte Verkalkungen, sowie der Vermeidung möglicher Schäden an der Aorta (e.g. Aortendissektion) oder komplikationen durch Prädispositionen der Aorta (e.g. Porzellanaorta). Zusätzlich ist die exakte Positionierung durch den direkteren und deutlich kürzeren Zugang erleichtert und der Operateur ist bei der Auswahl der Schleusengröße in geringerem Maße limitiert, da diese direkt über den Apex eingeführt werden.

2.5.3 Weitere Zugangsmöglichkeiten

Neben dem am häufigsten genutzten TF-Zugangsweg, sowie dem TA-Zugang stehen noch weitere Zugangsmöglichkeiten zur Verfügung. Eine Möglichkeit stellt das transaortale

Einführen des Katheters dar. Diese Methode erfordert zwar eine partielle Sternotomie, jedoch umgeht sie sowohl die Gefäße der Beckenregion und der Aorta, als auch die Punktion des linken Ventrikels und erlaubt dabei trotzdem einen sehr direkten Arbeitsweg für die Implantation der Prothese. Weitere mögliche Zugänge ergeben sich über die Arteria subclavia bzw. die Arteria axillaris. Der subclaviculäre Zugang hat den Vorteil, dass ein relativ direkter Zugriff auf die Aortenklappe möglich ist, was das Positionieren und Adjustieren der Prothese etwas vereinfacht. Außerdem können die Beckenstrombahn und die Aorta wiederum umgangen werden. Ein Nachteil ergibt sich aus der Gefahr einer, durch die intrathorakale Lage schlecht zu kontrollierenden, Nachblutung. Um diese Komplikation zu vermeiden, kann stattdessen etwas weiter distal die Arteria axillaris punktiert werden. Hier kann eine eventuelle Nachblutung leichter entdeckt, und effektiver kontrolliert werden. Weitere beschriebene, jedoch deutlich seltener genutzte, Alternativen sind der Zugang über die Arteria carotis oder die Arteria brachiocephalica (Schirmer et al. 2013).

2.6 Evidenz und Ergebnisse der TAVI

Die wesentliche randomisierte Untersuchung, welche die TAVI mit dem etablierten chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) und mit der medikamentösen Therapie vergleicht, ist die so genannte PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Studie. Über etwas mehr als zwei Jahre wurden insgesamt 1057 Patienten mit schwerwiegender AS aus insgesamt 25 Spezialzentren in den USA, Kanada und Deutschland registriert. Diese wurden in zwei Kohorten (Kohorte A und Kohorte B) aufgeteilt (Siehe Abbildung 11). In der PARTNER A Kohorte wurden insgesamt 699 Patienten randomisiert auf die Therapie mittels chirurgischer AKE oder TAVI aufgeteilt. Daraus folgend wurden insgesamt 351 Patienten mit einem chirurgischen AKE versorgt. Bei den Transkatheterimplantationen wurde noch eine weitere Unterteilung unternommen. Insgesamt 244 Patienten wurden über den transfemorale Zugang versorgt, während bei Patienten die aufgrund von Ausschlusskriterien nicht transfemoral versorgt werden konnten, der transapikale Zugang gewählt wurde (n = 104). In der TAVI Gruppe war das 30-Tage Risiko für einen Schlaganfall gegenüber der chirurgischen Gruppe erhöht (3,8 % vs. 2,1 %, p = 0,2), auch war das Auftreten vaskulärer Komplikationen signifikant häufiger (11 % vs. 3,2 %, p < 0,001). Dagegen war das Risiko für Nachblutungen bei den chirurgischen Eingriffen signifikant erhöht (9,3 % vs. 19,5 %, p < 0,001).

Zudem war die Inzidenz eines Vorhofflimmerns in dieser Gruppe deutlich höher (8,6 % vs. 16 %, $p < 0,001$). Die Gesamtsterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage bzw. nach einem Jahr war jeweils in der TAVI Gruppe niedriger (3.4 % vs. 6.5 % $p = 0.07$ bzw. 24.2 % vs. 26.8 % $p = 0.44$) (Smith et al. 2011).

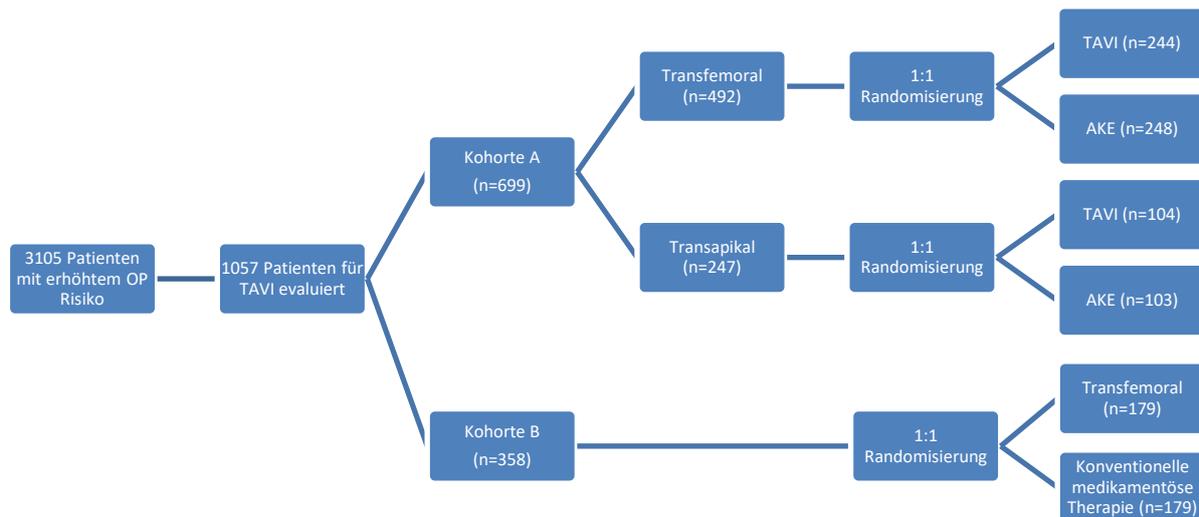


Abbildung 11: Übersicht des Studien Designes der PARTNER(Placement of AORTic TraNscathER Valve) Studie. OP, Operation; TAVI, Transcatheter Valve Implantation; AKE Aortenklappenersatz

In der Kohorte B der PARTNER Studie wurden 358 Hochrisikopatienten, die nach sorgfältiger Evaluation nicht die Voraussetzungen für eine chirurgische Therapie erfüllten, randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt (siehe Abbildung 11). Eine Gruppe erhielt eine Herzklappenprothese mittels TAVI, die andere Gruppe wurde leitliniengerecht medikamentös sowie teilweise mit einer Ballonvalvuloplastie behandelt. Der Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte zwar eine höhere Sterblichkeit in der TAVI Gruppe nach 30 Tagen (5,0 % vs. 2,8 %, $p = 0,41$), die 1-Jahres-Überlebensrate war hingegen in der TAVI Gruppe signifikant größer (30,7 % vs. 50,7 %, Hazard ratio 0,55; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,40 bis 0,74; $p < 0,001$). Zwar war, wie zu erwarten, das Vorkommen von Schlaganfällen (5,0 % vs. 1,1 %, $p = 0,06$) und vaskulären Komplikationen (16,2 % vs. 1,1 %, $p < 0,001$) in der TAVI Gruppe nach 30 Tagen erhöht, jedoch konnte anhand der NYHA Klassifikation ein deutlicher Vorteil für die TAVI Gruppe gezeigt werden. 1 Jahr nach der Behandlung hatten 74,8 % der überlebenden Patienten der TAVI Gruppe keine oder nur leichte Symptome

(NYHA I/II), während dieses Ergebnis in der Standardtherapie bei nur 42,0 % erreicht wurde ($p = < 0,001$). In der Studie konnte gezeigt werden, dass lediglich 5 Patienten mit einer TAVI versorgt werden mussten, um einen Sterbefall zu verhindern (Number Needed to Treat; NNT = 5) (Leon et al. 2010). Abgesehen von der PARTNER Studie kommen auch andere Studien zu ähnlichen Ergebnissen. So konnten in einer Arbeit von Généreux und Kollegen, die zum 10-jährigen Bestehen von TAVI einen Überblick über die weltweiten TAVI-Register erstellt haben, ähnlich Zahlen gefunden werden. Das ADVANCE-CoreValve-Register zeigt bei einem Umfang von 1015 Patienten ein mittleres 1-Jahres-Überleben von 76,1 % (Veröffentlicht beim TCT 2012, <http://www.medscape.com/viewarticle/773203>), Im SOURCE-Register (SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome) wurde bei einem Gesamtumfang von 1038 Patienten eine mittlere Überlebensrate von 76,1 % ermittelt, was im Umkehrschluss eine Sterberate von 23,9 % bedeutet. Im FRANCE 2-Register (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) wurden 3195 Patienten aus 34 Zentren eingeschlossen und eine Überlebensrate von 76,0 % dokumentiert (Généreux et al. 2012). Auch gibt es mittlerweile erste Veröffentlichungen von über längere Zeiträume erfasste Daten, hier wurde eine 2-Jahres-Gesamtsterblichkeit von 30,0 %, sowie eine Gesamtsterberate von 34,8 % erhoben (Hoffmann et al. 2013; Ussia et al. 2012). Insgesamt konnte auch gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse mit zunehmender Erfahrung der Operateure im Sinne einer Lernkurve stetig verbessern (Di Mario et al. 2013).

2.7 Aortale Regurgitation

Eine 2-Jahres-Auswertung der PARTNER-Studie zeigte, dass sich die Gesamtsterblichkeit über diesen Zeitraum nicht mehr signifikant von derjenigen nach operativem Klappenersatz unterscheidet (33,9 %; 95 % CI, 28,9-39,0 in der TAVI Gruppe und 35,0 %; 95 % CI, 29,8-40,2 in der operativen Gruppe; $p = 0,78$). Auch das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, welches innerhalb der ersten 30 Tage in der TAVI Gruppe erhöht war (4,6 % vs. 2,4 %, $p = 0,12$), wies nach 2 Jahren keinen signifikanten Unterschied mehr auf (37,1 % in der TAVI Gruppe vs. 36,4 % in der operativen Gruppe, $p = 0,85$) (Kodali et al. 2012). Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch weiterhin bei dem Auftreten von paravalvulären Leckagen, die in der TAVI Gruppe signifikant höher waren (7,0 % vs. 1,9 % nach einem Jahr, und 6,9 % vs. 0,9 % nach 2 Jahren, für beide $p < 0,001$). Dies konnte in der 2-Jahres-Auswertung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht werden (hazard ratio, 2,11; 95 % KI, 1,43-3,10;

$p < 0,001$). Zusätzlich war ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Regurgitation und der Mortalität zu beobachten (Kodali et al. 2012). Der Schweregrad der Insuffizienz bzw. aortaler Regurgitation (AR) nach Aortenklappenersatz wird generell in „keine“, „minimale“, „leichtgradige“, „mittelgradige“ und „schwere“ AR eingeteilt. 697 Patienten wurden postinterventionell in einer Multicenter-Studie untersucht, wobei in 65-90 % der Fälle das Vorliegen eines der oben genannten Grade nachgewiesen wurde. Bei 27,7 % der Patienten lag keine messbare AR vor, bei 55,1 % der Patienten wurde eine minimale AR nachgewiesen, 14,9 % zeigten eine leichtgradige AR, 2 % eine mittelgradige-, und 0,3 % der Patienten hatten nach der Implantation eine schwere AR (Abdel-Wahab et al. 2011). Der Nachweis von paravalvulären Leckagen wird über verschiedene bildgebende Verfahren ermittelt und ist nicht immer leicht objektivierbar. Verwendet werden die transthorakale Echokardiographie (TTE), die transösophageale Echokardiographie (TEE), sowie die Angiographie mit Kontrastmittel (KM). Außerdem steht die intraprozedurale Hämodynamik mit einer Formel aus diastolischem Blutdruck (DBD), linksventrikulärem end-diastolischem Druck (LVEDD) und systolischem Blutdruck ($[(DBD - LVEDD) / SBD] \times 100$) zur Berechnung der AR nach Sinning et al. zur Verfügung (Sinning et al. 2012a). Die Ursachen für eine AR sind Gegenstand der momentanen Forschung. Schultz und Kollegen publizierten in einer Arbeit aus 2011, dass in einigen Fällen die Prothesen nicht ausreichend groß waren, um entsprechend abdichten zu können. Dies trat vor allem bei großen Patienten bzw. bei Patienten mit großen Aortenannuli auf. Die TAVI-Prothese muss nach der Applikation ohne die Unterstützung von Nähten im Anulus verankert sein. Auch kann das umgebende Gewebe nicht wie bei einem operativen Eingriff für eine perfekte Anpressvoraussetzungen präpariert werden, sodass die Prothese unter möglichst hohen Radialkräften eingesetzt werden muss. Diese können durch die Wahl einer, im Vergleich zum Aortenannulusdiameter, zu großen Prothese maximiert werden. Die relative Überdimensionierung wird als Cover Index angegeben und in Prozenten erfasst. Eine unzureichende Überdimensionierung (Oversizing) kann in vielen Fällen auf Schwierigkeiten bei der Einschätzung der zwei-dimensionalen Bilder aus TTE/TEE zurückgeführt werden, weswegen eine präprozedurale Bildgebung mit drei-dimensionalen Techniken empfohlen wird. Hier wären unter anderem die Computertomographie (CT) mit KM und anschließender 3D-Aufarbeitung, und die 3D-Echokardiographie zu nennen (Schultz et al. 2011). Eine weitere Ursache der aortalen Regurgitation ergibt sich aus dem Kalzifikationsgrad der Landezone, was im Folgenden näher betrachtet werden soll.

Es hat sich gezeigt, dass der Kalzifikationsgrad der nativen Klappen bei den am weitesten verbreitete Klappenprothesen, der SAPIEN und der SAPIEN XT, ein zuverlässiger Prädiktor für postoperative paravalvuläre Leckagen ist (Haensig et al. 2012). Aber nicht nur die postprozeduralen Leckagen, sondern auch die prozedurale Komplikationsrate, die 1-Jahres-Mortalität und der Grad der funktionellen Verbesserung der Klappenfunktion durch die TAVI scheinen in Zusammenhang mit dem Grad der Kalzifikation des Aortenannulus und des linksventrikulären Ausflusstraktes zu stehen. Unklar ist allerdings der genaue Zusammenhang zwischen Kalzifikation und verbliebender AR sowie der Einfluss der neuen Prothesen, die auf unterschiedlichem Implantations- und Verankerungsmechanismen beruhen.

2.8 Fragestellung

Die Ziele der Arbeit waren es zu überprüfen:

- a) welchen Einfluss die Kalzifikation auf die residuelle Regurgitation nach TAVI hat,
- b) wie sich insbesondere die Kalziumverteilung im Aortenannulus und dem Ausflusstrakt auf die residuelle Regurgitation auswirkt,
- c) ob sich die neu entwickelten Klappentypen der zweiten Generation bezüglich der residuellen Regurgitation unterscheiden und
- d) ob die anatomische Kalziumverteilung eine Empfehlung für eine einzelne Prothese zulässt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

In die Untersuchungen wurden 537 Patienten eingeschlossen, die zwischen Juli 2012 und März 2013 in zwei deutschen Zentren, dem Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) und dem Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen Bad Oeynhausen (HDZ) einen Aortenklappenersatz mittels TAVI erhielten. Die Daten wurden prospektiv erhoben und retrospektiv ausgewertet. Patienten mit einer schweren AS und Indikation für einen Klappenersatz wurden von einem Team aus Herzchirurgen und Kardiologen anhand der entsprechenden Diagnostik zunächst für eine operative Versorgung evaluiert. Patienten mit schweren Begleiterkrankungen oder einem erhöhten Operationsrisiko (siehe 3.2) wurden als Hochrisikopatienten angesehen. Die Einstufung als Hochrisikopatient kann bei einem Society of Thoracic Surgeons Mortalitäts Score (STS-PROM) > 10 % bzw. ab einem logistischen EuroSCORE > 20 % sowie aufgrund weiterer individueller Komorbiditäten erfolgen (Ye et al. 2012). Diese Patienten wurden anschließend für eine TAVI evaluiert.

3.2 Bildgebung

3.2.1 Computertomographie

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten vor der Implantation ein präoperatives CT mit Darstellung der gesamten Aorta. Für die einheitliche Auswertung der CT-Daten mussten diese Untersuchungen a) in 1 mm Schichtdicke, b) mit Kontrastmittel und c) zur Vermeidung von Artefakten mit EKG-Synchronisation erfolgen. Die präprozeduralen CT wurden im UHZ mit dem Philips® Brilliance iCT (Philips Healthcare Europe, Best, Niederlande) mit 256 Multidetektoren (MDCT) durchgeführt, im HDZ kam ein Siemens Biograph mCT 128 (Siemens Healthcare, München, Deutschland) zum Einsatz. Die Schichtdicke betrug 0,8–1 mm im UHZ bzw. 0,75 mm im HDZ. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden standardmäßig 120–140 ml (UHZ) bzw. 60–70 ml (HDZ) des Kontrastmittels Imeron® (300 mg Iod/ml) mittels Bolus tracking und einem Fluss von 4 ml/sek während der arteriellen Phase in der Aorta descendens appliziert. Als Scanausmaß wurde der Abschnitt von den supraaortalen Gefäßabgängen bis zu den Femoralarterien festgelegt. Um möglichst artefakt-freie Bilder zu

erhalten und die Strahlenbelastung zu minimieren, wurde eine prospektive EKG-Triggerung eingesetzt, wobei die Bilder in beiden Zentren jeweils in der Diastole bei 70-80 % des RR-Intervalls ausgelöst wurden, da hier die Bewegungsartefakte des Herzens und der Koronararterien am geringsten sind. Um eine möglichst lange Diastolenphase zu erreichen, musste die Herzfrequenz (HF) bestenfalls < 80 Schlägen pro Minute liegen. War dies nicht zu realisieren, wurde stattdessen eine retrospektive Triggerung eingesetzt, bei der eine komplette Spirale gefahren wird und anschließend die Bilder mit den geringsten Artefakten ausgewählt werden. Es wurden in die Untersuchungen nur solche Patienten einbezogen, bei denen eine ausreichende Qualität der CT-Daten vorlag.

3.2.2 Auswertung der Planungs-CT

Die Aufarbeitung der CT-Datensätze erfolgte mit Hilfe der 3Mensio-Software (Pie Medical Imaging B.V., Bilthoven, Niederlande), mit welcher die CT-Daten drei-dimensional aufgearbeitet und anschließend nach einem vorher festgelegten Protokoll evaluiert wurden. Hierfür wurden die CT-Datensätze mit 1 mm Schichtdicke verwendet. Die Anulusebene wurde manuell bestimmt, Anulusfläche und -perimeter anschließend mittels eines Polygons vermessen. Aus diesen Daten erfolgte die Kalkulation der Anulusdiameter. Zur Messung des Kalziumvolumens wurden zwei Zonen gebildet (siehe Abbildung 12). Oberhalb der Klappenebene erfolgte die Quantifizierung bis zum Abgang der jeweils ersten Koronararterie (Zone 1 \triangleq Aortic Valve Complex [AVC]), nach kaudal wurde ein 10 mm langes Fenster festgelegt (Zone 2 \triangleq left-ventricular outflow tract [LVOT]).

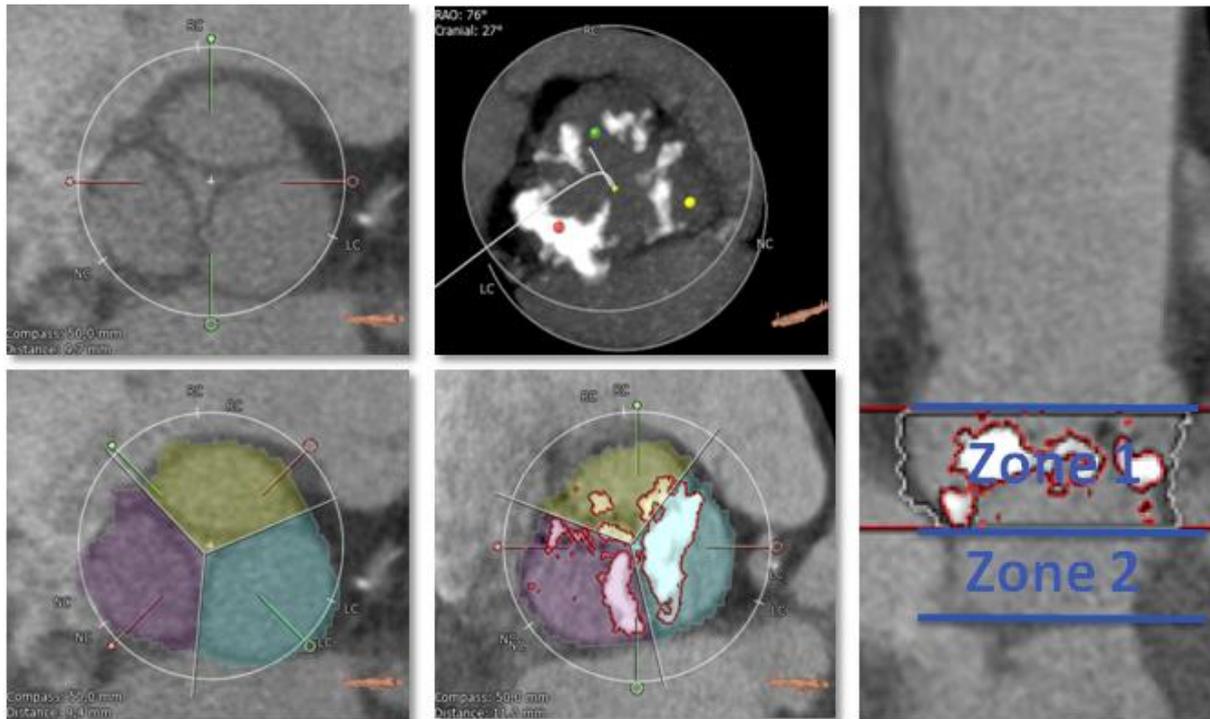


Abbildung 12: Übersicht der Vermessungszonen; oben links: Klappenebene; oben Mitte: manuelle Einstellung der Anuluseben mittels eingefügter Punkte (farbig); unten links: manuelle Feinjustierung der drei Taschen; unten Mitte: Darstellung der Kalzifikation; rechts: Abbildung des Ausflusstraktes und Aorta ascendens mit den Zonen 1+2

Für die Kalziumquantifikation musste ein Schwellenwert (Threshold) festgelegt werden, mit welchem das Programm die Kalziummenge in den vorgegebenen Zonen quantifiziert und vom KM abgrenzte. Dieser wurde aufgrund der besten empirischen Trennschärfe bei 500 HU (Hounsfield Units) festgelegt und auf alle Datensätze angewendet. Insgesamt wurden Messwerte aus 6 Zonen erhoben. Dabei wurden die Grenzen jeweils in die Kommissuren gelegt und diese Einteilung in Zone 1 und Zone 2 gemessen, so konnte das Kalziumvolumen der gesamten zu erwartenden Landefläche der Prothese ermittelt werden. Die Kalziumquantifizierung erfolgte jeweils in Volumen (mm^3) und Gewicht (mg). Um die Daten zu validieren, wurden die Messungen parallel von zwei Untersuchern, u.a. einem erfahrenen Radiologen, anhand des gleichen Protokolls vorgenommen. Anschließend wurden beide Datensätze auf ihre Abweichungen geprüft. Bei einer Inter-Observer-Variabilität $> 10\%$ erfolgte eine erneute Messung durch einen dritten Untersucher.

3.2.3 Transthorakale Echokardiographie

Präoperativ wurde eine TTE zur Evaluation und Graduierung der AS im Vorfeld der Behandlung durchgeführt. Eine weitere TTE wurde im Verlauf der Behandlung zur Evaluation der Prothesenfunktion und Graduierung der AR durchgeführt. Es erfolgte die Graduierung der AR entsprechend folgender Klassifikation: keine, minimale, leichtgradige und \geq mittelgradige AR. Zur Erstellung einer linearen Regressionsanalyse wurde diese nominale Einteilung im statistischen Modell in eine kontinuierliche Variable von 0 bis 3 umgewandelt (0 = keine; 1 = minimale; 2 = leichtgradige 3 = \geq mittelgradige). Alle TTE wurden standardisiert im Rahmen der klinischen Routine von erfahrenen Kollegen durchgeführt und die Beurteilung der Prothesenfunktion erfolgte nach den Empfehlungen des Valve Academic Research Consortiums (Kappetein et al. 2013).

3.4 Erhebung klinischer Daten und Durchführung der TAVI

3.4.1 Präoperative Diagnostik

Vor dem Eingriff wurden die Patienten untersucht und folgende Daten erhoben:

- Allgemeine und Medikamentenanamnese
- Klinische Untersuchung
- Laboruntersuchung
- 12-Kanal Ruhe Elektrokardiogramm (EKG)
- Einteilung in die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation für Herzinsuffizienz
- Koronarangiographie zur Beurteilung der kardialen Sauerstoffversorgung
- Computertomographie zur Darstellung der aortalen Kalzifikation sowie der anatomischen Beurteilung der Femoralarterien
- TTE und TEE

zur Beurteilung der folgenden Parameter:

- Aortenanulusdiameter
- Herzhöhlendiameter
- Klappenöffnungsfläche
- Pumpfunktion
- Transvalvuläre Druckgradienten

- Zur Risikoprädiktion wurden der logistische EuroSCORE (**E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation) genutzt (www.euroscore.org/euroscore_scoring.htm, 5.1.2014).

3.4.2 Perioperative Dokumentation

Nach der Entscheidung des Herzteams für ein interventionelles Vorgehen wurden die passende Prothese und der optimale Zugangsweg evaluiert. Zunächst wurde die Möglichkeit eines TF-Zugangs geprüft (Transfermoral-first Strategie). Sofern dies nicht möglich war, wurden alternative Zugangsmöglichkeiten (siehe 2.5.2 bzw. 2.5.3) in Betracht gezogen. Je nach Wahl des Zugangswegs wurde anschließend die Prothese gewählt. Beim TF-Zugang war dies meist die ES, bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Kontraktionskraft wurde in vielen Fällen die CoreValve gewählt, da diese ohne Einsatz einer Hochfrequenzstimulation implantiert werden kann. Die Auswahl der passenden Prothesengröße erfolgte schließlich aus dem errechneten Anulusdiameter und der Anatomie der Aortenwurzel.

Während der Intervention wurden prozedurale Daten dokumentiert, unter anderem der Zugangsweg, der implantierte Prothesentyp mit entsprechender Größe, die jeweiligen Zugangssysteme und die Menge an verwendetem Kontrastmittel, sowie die Interventionsdauer und der Interventionsverlauf. Vor Abschluss der Intervention, nach der erfolgreichen Implantation der Prothese, wurde per TEE und Angiographie eine Kontrolle der Klappenfunktion durchgeführt.

3.5 Statistik

Die relevanten Baseline-, Prozeduralen- und Bildgebungsdaten wurden retrospektiv in einer Datenbank zusammengefasst und aufgearbeitet. Die Daten wurden in Häufigkeiten mit Prozentangaben dargestellt, sofern es sich um Kategorien handelte oder als Mediane (interquartile range [IQR]), wenn die Werte fortlaufend waren. Die Auswertungen wurden anhand des χ^2 -, Kruskal-Wallis- oder Mann-Whitney-U-Tests vorgenommen. Als Zielvariable wurde die echokardiographisch dargestellte AR verwendet (s.o.). Es erfolgte die Evaluation der Varianz der residuellen AR mit Hilfe multipler Regressions-Modelle, die die folgenden Parameter einschlossen: Wechselwirkungseffekt von Kalk AVC x Kalk LVOT, Prothesentyp (Gruppe), Cover Index, Anulusfläche, Körpergröße und Zentrum. Dabei wurden insbesondere

auch Interaktionen einbezogen. Die p-Werte wurden ohne Korrektur für multiples Testen dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde durch einen zweiseitigen p-Wert von $< 0,05$ festgelegt. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Statistical Package R version 3.1.2 (R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Found. Stat. Comput. Vienna, Austria URL <http://www.R-project.org/>. [2014]) und SPSS Statistics version 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) und in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Soz. Gerhard Schön vom Institut für Biometrie und Epidemiologie am UKE.

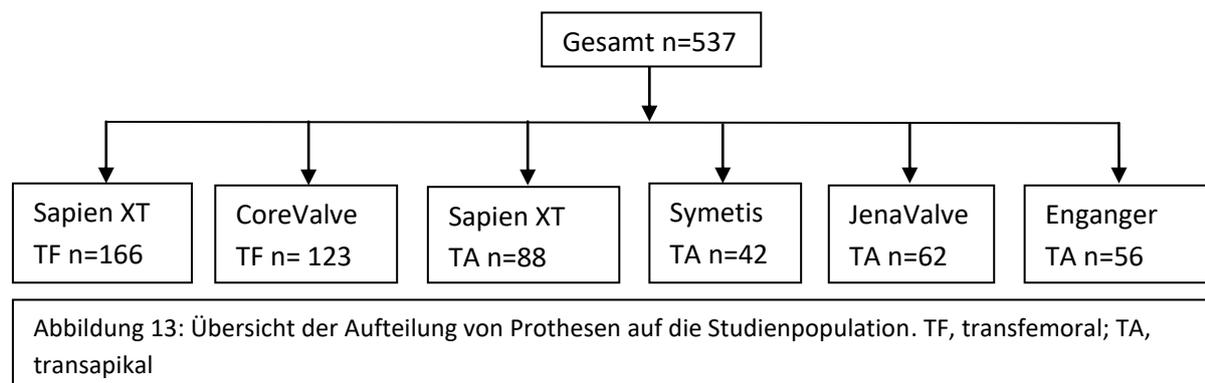
3.6 Ethik

Alle Patienten der Studie wurden im Vorwege ausführlich über den Eingriff selbst und über die retrospektive Analyse Ihrer Daten aufgeklärt und haben hierzu eingewilligt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 537 Patienten aus zwei Zentren. Aus dem UHZ Hamburg wurden 335 Patienten eingeschlossen, die Daten von 202 weiteren Patienten stammten aus dem HDZ Bad Oeynhausen. Insgesamt wurde bei 254 Patienten (47,3 %) die Edwards Sapien Prothese implantiert. Der Zugang erfolgte in 65,4 % der Fälle transfemorale und in 34,6 % transapikal (siehe Abbildung 13). Die CoreValve-Prothese wurde bei insgesamt 123 Patienten (22,9 %) der Studienpopulation verwendet und ausschließlich transfemorale implantiert. 62 Patienten (11,5 %) erhielten eine JenaValve-Prothese, die Engager wurde 56-mal (10,4 %) in Position gebracht und in 42 Fällen (7,4 %) wurde die Symtis-Prothese verwendet. Die Implantation erfolgte bei diesen drei Gruppen transapikal. Im Weiteren erfolgt die Darstellung aufgeteilt in Gruppen anhand der implantierten Prothesen.



Das durchschnittliche Alter lag bei $81,3 \pm 6,2$ Jahren, 52,3 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Insgesamt zeigten sich die typischen Begleiterkrankungen eines kardiovaskulären Risikokollektivs. Die Patienten der einzelnen Gruppen unterschieden sich allerdings hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen (siehe Tabelle 1a). So ergaben sich deutliche Unterschiede in der Anzahl vorangegangener Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Ebenso waren die Prävalenz eines pulmonalen Hypertonus, einer eingeschränkten Nierenfunktion, sowie das Vorhandensein eines permanenten Schrittmachers zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Der logistische EuroSCORE lag bei $21,1 \pm 14,0$ % und ergab somit ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko (siehe Tabelle 1a).

Tabelle 1a: Baseline Parameter

	Gesamt	Sapien XT TF	CoreValve TF	Sapien XT TA	JenaValve TA	Engager TA	Symetis TA	P
Gesamt	537	166 (30,9 %)	123 (22,9 %)	88 (16,4 %)	62 (11,5 %)	56 (10,4 %)	42 (7,8 %)	
UHZ	335 (62,4 %)	117 (70,5 %)	50 (40,6 %)	38 (43,2 %)	45 (72,6 %)	43 (76,8 %)	42 (100 %)	< 0,001
HDZ	202 (37,6 %)	49 (29,5 %)	73 (59,4 %)	50 (56,8 %)	17 (27,4 %)	13 (23,2 %)	0	< 0,001
Alter	83 (78-85)	84 (79-86)	83 (79-85)	82 (76-86)	81 (77-85)	83 (78-86)	82 (74-85)	0,092
Geschlecht								0,281
weiblich	281 (52,3 %)	104 (62,7 %)	68 (55,3 %)	41 (46,6 %)	26 (41,9 %)	26 (46,4 %)	16 (38,1 %)	
männlich	256 (47,7 %)	62 (37,3 %)	55 (44,7 %)	47 (53,4 %)	36 (58,1 %)	30 (53,6 %)	26 (61,9 %)	
BMI (kg/m²)	26 (23-29)	27 (24-30)	26 (23-30)	25 (23-29)	26 (23-29)	26 (24-29)	26 (24-29)	0,727
KO (m²)	1,82 (1,68-1,98)	1,81 (1,67-1,99)	1,85 (1,63-2,01)	1,82 (1,67-1,92)	1,82 (1,70-1,98)	1,84 (1,69-1,96)	1,84 (1,69-1,98)	0,923
Arterielle Hypertonie	450 (83,8 %)	135 (81,3 %)	105 (85,4 %)	73 (83,0 %)	56 (90,3 %)	50 (89,3 %)	31 (73,8 %)	0,654
Myokardinfarkt	58 (10,8 %)	16 (9,6 %)	7 (5,7 %)	10 (11,4 %)	11 (17,7 %)	6 (10,7 %)	8 (19 %)	0,02
KHK	328 (61,1 %)	87 (52,4 %)	66 (53,6 %)	65 (73,9 %)	41 (66,1 %)	36 (64,3 %)	33 (78,6 %)	0,226
COPD	126 (23,5 %)	17 (19,3 %)	29 (23,6 %)	42 (25,3 %)	12 (19,4 %)	15 (26,8 %)	11 (26,2 %)	0,114
Schlaganfall	52 (9,7 %)	19 (11,4 %)	6 (4,9 %)	10 (11,4 %)	4 (6,5 %)	7 (12,5 %)	6 (14,3 %)	0,014
Vorhofflimmern	96 (17,9 %)	32 (19,3 %)	17 (13,8 %)	13 (14,8 %)	15 (24,2 %)	8 (14,3 %)	11 (26,2 %)	0,098
Herzschrittmacher	21 (3,9 %)	9 (5,4 %)	2 (1,6 %)	0	3 (4,8 %)	3 (5,4 %)	4 (9,5 %)	0,010
Pulmonalarterien- druck >55mmHg	67/451 (14,8 %)	18/125 (14,4 %)	19/109 (17,4 %)	6/71 (8,4 %)	8/60 (13,3 %)	8/53 (15,1 %)	8/33 (24,2 %)	0,016
Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,3)	1,1 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,4)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (1,0-1,4)	0,034
NYHA > 3	67 (12,5 %)	17/165 (10,3 %)	19 (15,4 %)	14/86 (16,3 %)	6 (9,7 %)	5 (9,0 %)	6/41 (14,6 %)	0,308
Logistic EuroSCORE (%)	21,1 ± 14,0	21,7 ± 15,3	22,9 ± 14,8	18,4 ± 12,0	24,9 ± 14,6	20,7 ± 14,2	21,5 ± 14	0,043

Tabelle 1a: Übersicht allgemeiner- und kardiovaskulärer Vorerkrankungen. UHZ, Universitäres Herzzentrum Hamburg; HDZ, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen Bad Oeynhausen; BMI, Body Mass Index; KO, Körperoberfläche; KHK, Koronare Herzkrankheit; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; NYHA, New York Heart Association; TF, Transfemoral; TA, Transapikal.

Die Unterschiede einiger herzspezifischer Funktionsparameter zwischen den Gruppen wird in der Tabelle 1b dargestellt.

Tabelle 1b: Baseline Parameter – Kardiale Parameter

	Gesamt n = 537	Sapien XT TF n = 166	CoreValve TF n = 123	Sapien XT TA n = 88	JenaValve TA n = 62	Engager TA n = 56	Symetis TA n = 42	P
Linksventrikuläre EF								0,098
> 55 %	342 (63,7 %)	119 (71,7 %)	67 (54,9 %)	56 (63,6 %)	36 (58,1 %)	39 (69,6 %)	25 (59,5 %)	
45-54 %	104 (19,4 %)	25 (15,1 %)	28 (23,0 %)	22 (25,0 %)	15 (24,2 %)	11 (19,6 %)	3 (7,1 %)	
30-44 %	39 (7,3 %)	16 (9,6 %)	3 (2,5 %)	5 (5,7 %)	5 (8,1 %)	4 (7,1 %)	6 (14,3 %)	
< 30 %	51 (9,5 %)	6 (3,6 %)	24 (19,7 %)	5 (5,7 %)	6 (9,7 %)	2 (3,6 %)	8 (19,0 %)	
Aorteninsuffizienz >mild	89/519 (17,1 %)	23/152 (15,1 %)	19/122 (15,6 %)	17/88 (19,3 %)	13/60 (21,6 %)	8/56 (14,2 %)	9/41 (21,9 %)	0,791
Mitralinsuffizienz >mild	183/533 (34,3 %)	54/163 (33,1 %)	46/123 (37,4 %)	28/87 (32,2 %)	18/62 (29,0 %)	20/56 (35,7 %)	17/42 (40,5 %)	0,733

Tabelle 1b: Übersicht der Herzfunktionalität. EF, Ejektionsfraktion; TF, Transfemoral; TA, Transapikal

4.2 Anatomische Parameter und Kalzifikation

Die folgenden Parameter (siehe Tabellen 2a und 2b) wurden im Rahmen der CT-Analyse erhoben und im weiteren Verlauf, aufgeteilt nach Prothesengruppen, ausgewertet.

Tabelle 2a: Übersicht der anatomischen Parameter

	Gesamt n = 537	Sapien XT TF n = 166	CoreValveTF n = 123	Sapien XT TA n = 88	JenaValve TA n = 62	Engager TA n = 56	Symetis TA n = 42	P
Transfemoral	287 (53,4 %)	166 (65,4 %)	121 (98,4 %)	-	-	-	-	
Transapikal	248 (46,2 %)	-	-	88 (34,6 %)	62 (100 %)	56 (100 %)	42 (100 %)	
Sinutubulärer Übergang (mm)	21,6 (19,7-24,0)	21,8 (20,2-24)	21,2 (19,2-25,0)	21,3 (18,7-23,9)	22,1 (20,1-23,9)	20,6 (19,2-23,1)	21,8 (20,2-23,8)	0,069
Abstand linke Koronararterie (mm)	14,5 (12,8-16,5)	14,1 (12,7-16,1)	14,5 (12,3-16,8)	15,0 (12,9-17,3)	13,9 (12,1-15,6)	15,0 (14,2-17,1)	13,8 (12,3-16,4)	0,043
Abstand rechte Koronararterie (mm)	17,7 (15,7-19,7)	17,0 (14,9-19,0)	17,6 (15,4-20,2)	17,8 (16,1-19,6)	17,8 (16,3-20,3)	18,2 (16,5-20,1)	18,3 (15,8-20,6)	0,016
Prothesengröße (mm)	26 (26-29)	26 (26-29)	29 (26-31)	26 (26-29)	25 (25-27)	26 (26-26)	25 (23-27)	< 0,001
Cover Index (%)	19,3 (11,4-27,4)	19,6 (12,9-25,9)	30,4 (22,5-36,1)	21,6 (16,6-26,7)	10,7 (5,5-15,3)	14,5 (8,1-20,5)	7,8 (2,6-13,5)	< 0,001
Anulusfläche (mm²)	435 (384-494)	428 (384-479)	430 (377-548)	432 (378-488)	457 (405-503)	438 (392-479)	472 (413-514)	0,048
Anulusperimeter (mm)	75,7 (71,1-80,6)	74,6 (71,0-79,0)	75,3 (70,2-84,8)	75,3 (70,1-79,8)	76,5 (72,8-81,9)	76,3 (71,9-79,6)	78,3 (74,2-82,7)	0,056
Anulusdiameter (mm)	23,5 (22,1-25,1)	23,3 (22,1-24,7)	23,4 (21,9-26,4)	23,4 (21,9-24,9)	24,1 (22,7-25,3)	23,6 (22,3-24,7)	24,5 (22,9-25,6)	0,051

Tabelle 2a: Übersicht der anatomischen Parameter; TF, Transfemoral; TA, Transapikal

Tabelle 2b: Übersicht der Kalziumverteilung

	Gesamt n = 537	Sapien XT TF n = 166	CoreValveTF n = 123	Sapien XT TA n = 88	JenaValve TA n = 62	Engager TA n = 56	Symetis TA n = 42	P
Kalziumvolumen (mm ³) AVC	619 (347-929)	606 (315-938)	678 (419-1059)	597 (351-861)	551 (285-819)	738 (451-982)	515 (256-747)	0,078
Akoronar	224 (100-364)	183 (82-360)	256 (127-443)	240 (123-345)	185 (98-286)	265 (142-412)	181 (66-286)	0,013
Rechtskoronar	155 (77-283)	146 (62-282)	186 (97-299)	131 (71-266)	147 (76-229)	187 (88-307)	136 (71-276)	0,310
Linkskoronar	191 (98-332)	191 (95-367)	196 (98-341)	188 (105-307)	178 (97-294)	211 (100-333)	154 (97-287)	0,747
Kalziumvolumen LVOT (mm ³)	11 (0-80)	10 (0-58)	18 (1-104)	10 (0-97)	11 (0-60)	14 (0-86)	4 (0-33)	0,179
Kalziumvolumen (mm ³) gesamt	680 (380-1041)	652 (335-994)	712 (459-1148)	621 (379-949)	617 (337-933)	825 (502-1090)	534 (292-832)	0,057
Exzentrische Verteilung	243 (45,3 %)	82 (33,7 %)	54 (43,9 %)	39 (16,0 %)	23 (37,1 %)	29(51,8 %)	16 (38,1 %)	0,022

Tabelle 2b: Übersicht der Kalziumverteilung; TF, Transfemoral; TA, Transapikal

Die gemessenen Volumina für das Gesamtkalzium aus AVC und LVOT ergaben einen Median von 680 mm³ (IQR 380-1041) mit einem Trend zu Unterschieden zwischen den Gruppen ($p = 0,057$). Die CoreValve- und Engager-Gruppen wiesen höhere Gesamtkalziumwerte auf (712 mm³ [459-1148] bzw. 825 mm³ [502-1090]). In der Symetis-Gruppe hingegen zeigten sich Werte, welche unter dem Median lagen 534 mm³ [292-832]. Bei der Auswertung der Kalziumverteilung im AVC wies sich, hinsichtlich der gemessenen Volumina, das akoronare Klappentaschen mit einem Gesamtmedian von 224 mm³ (100-364) stets als führend auf, während rechtskoronar die geringsten Volumina gemessen wurden (155 mm³ [77-283]). Dies zeigte sich in allen 6 Gruppen gleichermaßen (siehe auch Tabelle 2b). Für den LVOT wurden insgesamt niedrigere Kalzium-Volumina mit sehr hoher Streuung gemessen (11 mm³ [0-80]) und in einigen Fällen konnte keine Kalziummasse unterhalb des Aortenannulus nachgewiesen werden. Die anatomischen Unterschiede setzten sich auch in weiteren erhobenen Parametern fort: Die Anulusfläche betrug im Median 435 mm² [IQR 384-494]). In der Symetis- und JenaValve-Gruppe war die gemessene Fläche größer (472 mm² [413-514] bzw. 457 mm² [405-503]), in der Edwards Sapien XT-Gruppe mit TF-Zugang und in der CoreValve-Gruppe war die Anulusfläche hingegen niedriger (428 mm² [384-479] bzw. 430 mm² [377-548]). Bei Patienten mit einer Edwards SapienXT TA und Engager war die Fläche nahe dem Gesamtmedian (432 mm² [378-488] bzw. 438 mm² [392-479], $p = 0,048$). Die relative Überdimensionierung der Prothese gegenüber dem Aortenannulus (Cover Index), unterschied sich ebenfalls zwischen den Prothesengruppen. Der Gesamtmedian des Cover Index betrug

19,3 % (IQR 11,4-27,4), wobei er in der CoreValve-Gruppe mit 30,4 % (IQR 22,5-36,1) am größten war und in der Symetis-Gruppe mit 7,8 % (IQR 2,6-13,5) am kleinsten ($p = < 0,001$, siehe auch Tabelle 2a).

4.3 Residuelle aortale Regurgitation und Kalzifikation

Insgesamt zeigte sich eine niedrige Rate an postprozeduraler AR von \geq mittelgradig (4,8 %) mit unterschiedlicher Ausprägung zwischen den Gruppen und gehäuftem Auftreten bei den CoreValve-Patienten (siehe Tabelle 3 und Abbildung 14d).

Tabelle 3: Einteilung nach Ausprägung der aortalen Regurgitation

	Gesamt	Sapien XT TF	CoreValve TF	Sapien XT TA	JenaValve TA	Engager TA	Symetis TA
Aortale Regurgitation	n = 537	n = 166	n = 123	n = 88	n = 62	n = 56	n = 42
Keine	216 (40,2 %)	52 (31,3 %)	28 (22,8 %)	48 (54,5 %)	30 (48,4 %)	36 (64,3 %)	22 (54,4 %)
Minimal	109 (20,3 %)	41 (24,7 %)	25 (20,8 %)	18 (20,4 %)	10 (16,1 %)	7 (12,5 %)	8 (19 %)
Leichtgradig	177 (32,8 %)	67 (40,4 %)	49 (39,8 %)	18 (20,4 %)	19 (30,6 %)	13 (23,2 %)	11 (26,2 %)
\geq Mittelgradig	26 (4,8 %)	4 (2,4 %)	16 (13 %)	2 (2,3 %)	3 (4,8 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)

Tabelle 3: Überblick der postprozeduralen aortalen Regurgitation mit Verteilung auf die Prothesengruppen

Das Auftreten der AR im Zusammenhang mit dem Verkalkungsgrad ist in Tabelle 4 und der Abbildung 14 zusammengefasst. Dabei wird ersichtlich, dass eine Zunahme der Undichtigkeit mit einer Erhöhung des AVC-Kalziums (551 mm³ auf 952 mm³), des LVOT-Kalziums (5 mm³ auf 52 mm³) und des Gesamtkalziums (604 mm³ auf 1041 mm³) einher geht. Bei den einzelnen Klappentaschen ist der Trend ebenso zu beobachten, wobei die akoronare Tasche die höchsten Werte aufweist.

Tabelle 4: Postprozedurale aortale Regurgitation und Kalzium

	Gesamt	Keine	Minimal	Mild	≥ Mittelgradig	p
Anzahl	537 (100,0)	216 (40,9)	109 (20,6)	177 (33,5)	26 (4,9)	
Cover Index (%)	19,7 (11,4-27,4)	19,7 (12,5-27,3)	19,7 (11,1-29,1)	18,2 (9,8-25,9)	16,6 (9,4-25,4)	0,374
AVCKalzium (mm ³)	619 (347-929)	551 (319-865)	598 (365-854)	666 (347-995)	952 (600-1338)	0,007
Akoronar	224 (100-364)	220 (92-341)	219 (100-362)	225 (114-371)	315 (175-605)	0,129
Rechtskoronar	155 (77-283)	142 (71-276)	147 (77-247)	149 (77-290)	234 (156-356)	0,046
Linkskoronar	191 (98-332)	177 (88-287)	190 (95-345)	185 (101-352)	343 (202-511)	0,004
LVOT Kalzium (mm ³)	11 (0-80)	5 (0-42)	14 (1-76)	22 (1-79)	52 (12-158)	0,001
AV Kalzium (mm ³) gesamt	680 (380-1041)	604 (349-916)	639 (368-948)	710 (412-2078)	1041 (791-1417)	0,001

Tabelle 4: Übersicht der aortalen Regurgitation und AV-Kalzifikationsmenge. AV, aortic valve; AVC, aortic valve complex; LVOT, left ventricular outflow tract. Werte aufgeführt nach Häufigkeit (in Prozent) oder Median (interquartilsabstand).

Übersicht von Kalziumlokalisierung und aortaler Regurgitation

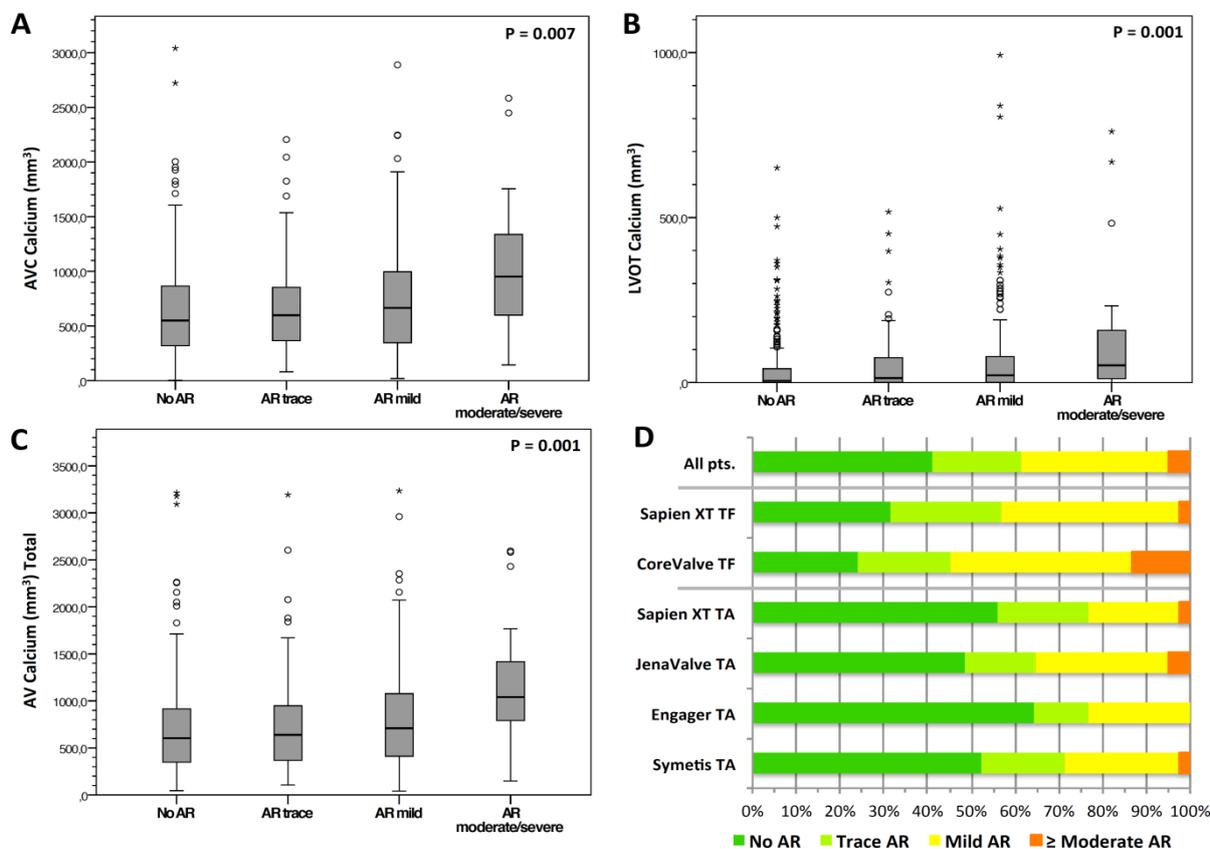


Abbildung 14: Übersicht von Kalzifikation und AR: (A) AVC (aortic valve complex calcification), (B) LVOT (left-ventricular outflow tract) Kalzifikation und (C) Gesamtkalziumvolumen in Zusammenhang mit AR (aortic regurgitation). (D) Verteilung der AR bezogen auf die 6 Prothesengruppen.

Die Analyse mittels linearer Regression konnte den Kalziumgehalt im Bereich der Aortenklappe und des LVOT als unabhängigen Faktor für das Auftreten von postprozeduralen AR identifizieren (Abbildung 15). Ferner zeigte sich ein signifikanter Wechselwirkungseffekt zwischen LVOT und Aortenannulus, da nur bei einem Kalziumgehalt $\geq 10 \text{ mm}^3$ in Zone 2 ein Einfluss auf die Entstehung der AR nachgewiesen wurde. Lag der Kalziumwert im LVOT unter diesen 10 mm^3 , hatte der Gesamtkalziumgehalt des Aortenannulus keine Auswirkung auf die spätere AR. Im Forest-Plot wurde die größte Gruppe der Sapien XT-TF als Referenzwert verwendet und mit den anderen Gruppen bezüglich der postprozeduralen AR verglichen. Aufgrund der geringen Größe des Cover Index wurde dieser mit 10 multipliziert. In der Auswertung konnte beobachtet werden, dass bei einem Anstieg des Cover Indexes um 10 % die Undichtigkeit, unter Kontrolle aller im Modell befindlichen Variablen, um durchschnittlich um den Faktor 0,12 geringer wurde.

Forest-Plot des Gesamtmodells

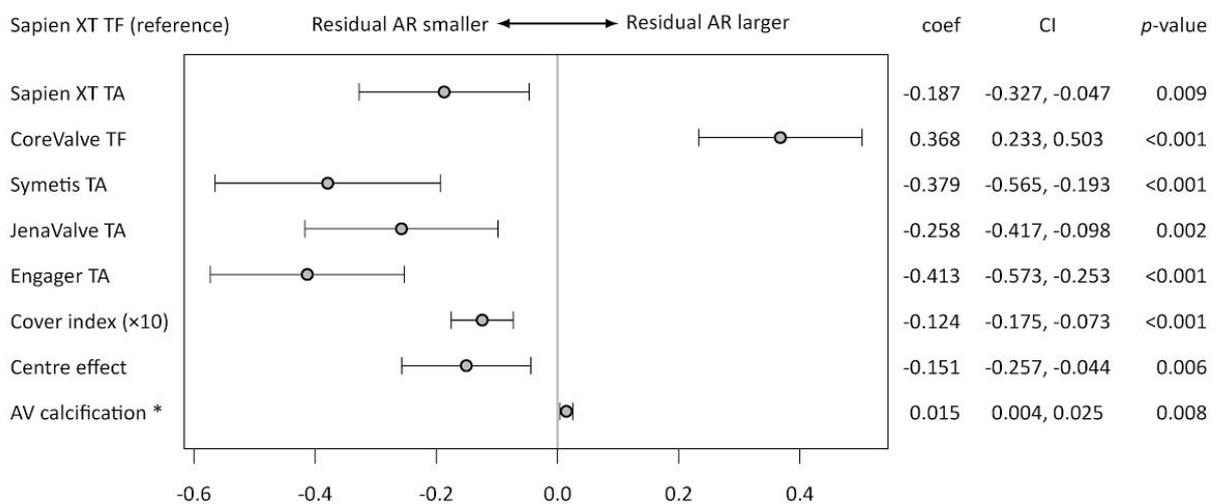


Abbildung 15: Forest-Plot des Gesamtmodells der signifikanten Effekte mit Wechselwirkungseffekt Kalk AVC \times Kalk LVOT (AVC, aortic valve complex; LVOT, left ventricular outflow tract; CI, Konfidenzintervall)

Abbildung 16 visualisiert den Wechselwirkungseffekt des Einflusses der „dichotomen Verkalkung im LVOT“ und der „Wurzel aus der Verkalkung des Aortenannulus“ auf den Grad der Undichtigkeit. Es zeigte sich, dass eine postprozedurale paravalvuläre Leckage nur in den Fällen auftrat, wo ein Verkalkungsgrad im LVOT $> 10 \text{ mm}^3$ gemessen wurde. Bei einem Kalziumvolumen $< 10 \text{ mm}^3$ hatte weder die Menge, noch das Verteilungsmuster der Verkalkung am Aortenannulus einen Einfluss auf das Ergebnis der Intervention.

Effekt des LVOT-Kalziums auf die AR - Gesamtübersicht

A

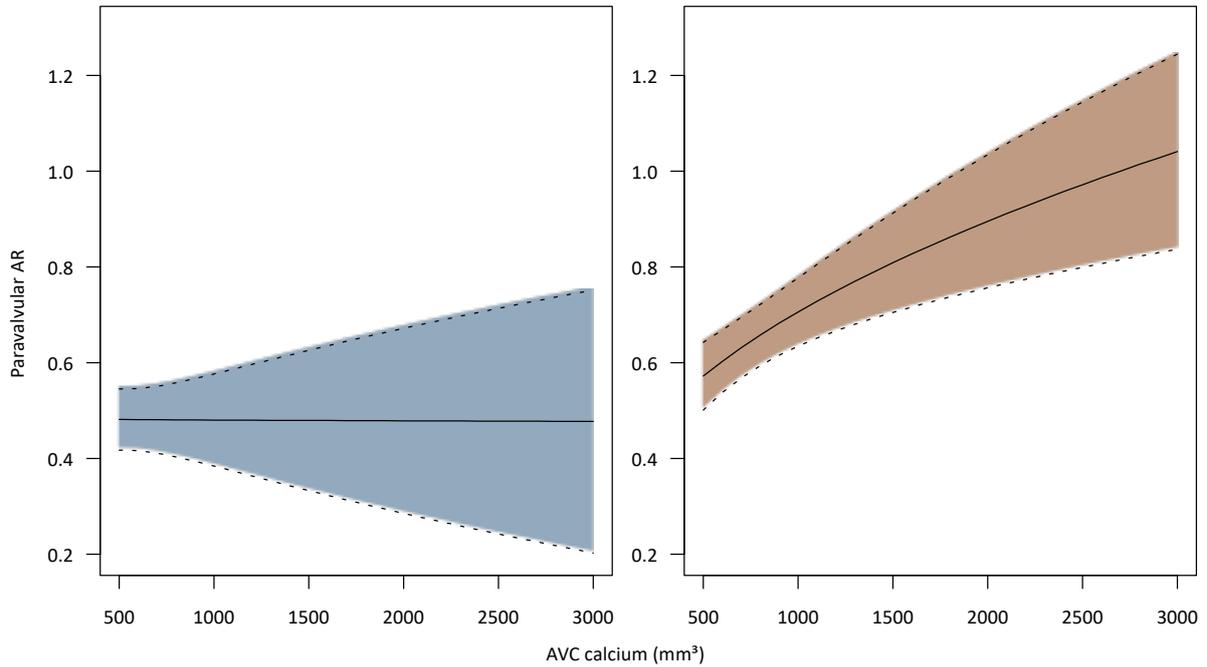


Abbildung 16: Effekt des AVC (aortic valve calcium) auf den Grad der paravalvulären Undichtigkeit (AR=aortale Regurgitation) bei Kalziummengen $< 10 \text{ mm}^3$ (Blau) und $> 10 \text{ mm}^3$ (Orange) im LVOT. Der Effekt zeigte sich nur bei LVOT Kalzium $> 10 \text{ mm}^3$.

Diese Beobachtung konnte für alle getesteten Klappenprothesentypen bestätigt werden. Die folgende Grafik 17 zeigt den Effekt der dichotomen Verkalkung des LVOT und der Wurzel aus der Verkalkung AVC für die 6 Klappentypen separat.

Einfluss der LVOT-Kalzifikation auf die residuelle AR

B

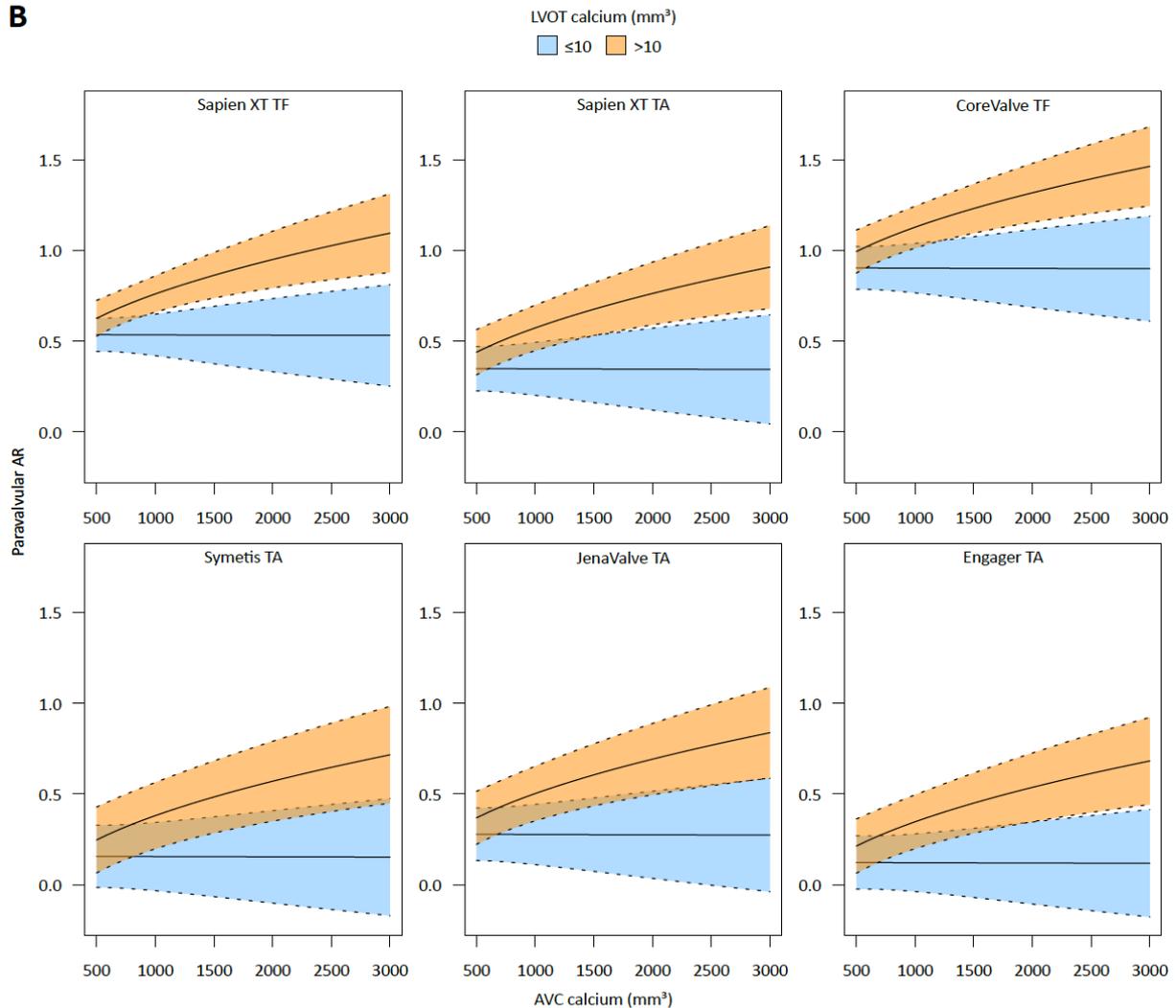


Abbildung 17: Effekt des AVC (aortic valve calcium) auf den Grad der paravalvulären Undichtigkeit (AR=aortic regurgitation) bei Kalziummengen < 10 mm³ (Blau) und > 10 mm³ (Orange) im LVOT. Aufteilung nach ausgewerteten Klappenprothesentypen. Die Verkalkung stand in allen Gruppen in Zusammenhang mit der AR, jedoch zeigten sich auch deutliche Unterschiede zwischen den Prothesentypen. Die durchgezogene Linie illustriert den Effekt, die gestrichelte Linie gibt das 95 %-Konfidenzintervall an.

4.4 Periprozedurale Faktoren

In 25 % der Fälle wurde eine Nachdilatation der implantierten Prothese durchgeführt. Wie die unten folgende Tabelle 5 zeigt, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dieser Maßnahme und bestimmten Parametern. So war der Cover Index, also das relative Oversizing mit 12,8 % (IQR 7,5-21,6) in dieser Gruppe deutlich niedriger, während sowohl das Gesamtkalzium, als auch das in AVC und LVOT individuell gemessene Kalzium höhere

Werte aufwiesen als in der Vergleichsgruppe ohne Ballonnachdilatation. Bei der Aufteilung nach Klappenprothesentypen konnte ein hoher Prozentsatz in der Gruppe der JenaValve (46,8 %) beobachtet werden, während die Sapien XT unabhängig vom Zugangsweg einen sehr niedrigen Prozentwert (13,9 % bzw. 13,6 %) aufzeigte.

Übersicht der Ballonnachdilatation

	Gesamtzahl	Nein	Ja	p
n (%)	537 (100,0)	403 (75,0)	134 (25,0)	
Cover Index (%)	19,3 (11,4-27,4)	21,1 (13,2-29,1)	12,8 (7,5-21,6)	< 0,001
AVC Kalzium (mm ³)	619 (347-929)	551 (316-886)	795 (480-1077)	< 0,001
Nichtkoronar	224 (100-364)	205 (96-347)	264 (153-443)	0,002
Rechtskoronar	155 (77-283)	141 (71-259)	215 (108-315)	0,001
Linkskoronar	191 (98-332)	171 (91-302)	252 (138-397)	< 0,001
LVOT Kalzium (mm ³)	11 (0-80)	9 (0-63)	21 (1-141)	0,012
AV Kalzium (mm ³) gesamt	680 (380-1041)	604 (342-945)	852 (542-1207)	< 0,001
Klappenprothesentyp				
Sapien XT TF	166 (30,9%)	143 (86,1%)	23 (13,9%)	
CoreValve TF	123 (22,9%)	91 (74,0%)	32 (26,0%)	
Sapien XT TA	88 (16,4%)	76 (86,4%)	12 (13,6%)	
JenaValve TA	62 (11,5%)	33 (53,2%)	29 (46,8%)	
Engager TA	56 (10,4%)	34 (60,7%)	22 (39,3%)	
Symetis TA	42 (7,8%)	26 (61,9%)	16 (38,1%)	

Tabelle 5: Übersicht der Ballondilatation aufgeteilt nach Verkalkungsgrad und Klappenprothesentyp. AV, Aortic Valve; AVC, Aortic Valve Complex; LVOT, left ventricular outflow tract. Werte aufgeführt nach Häufigkeit (in Prozent) und Median (Interquartilsabstand)

5 Diskussion

In dieser Arbeit sollte anhand von quantitativen Messmethoden der Zusammenhang zwischen der Kalzifikation der nativen Aortenklappenregion (Aortenannulus und Linksventrikulärer Ausflusstrakt) und postprozeduraler aortaler Regurgitation (AR) dargestellt werden. Dies wurde sowohl quantitativ anhand der Kalziumvolumina als auch qualitativ anhand der –lokalisation erfasst. Dabei stellte sich auch die Frage, ob bei bestimmten Kalkverteilungsmustern einzelne Klappenprothesen der zweiten Generation im Vergleich bessere Ergebnisse erzielen könnten und ob konsekutiv das präoperative CT eine Entscheidungshilfe bei der Auswahl des Prothesentyps sein könnte.

In Kürze zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der Arbeit:

- Größere Kalziumvolumina im Bereich der Aortenklappe und des LVOT waren durchgängig mit einer erhöhten AR assoziiert.
- Die lineare Regressionsanalyse der Daten ergab, dass insbesondere ein hohes Kalziumvolumen im LVOT, sowie ein niedriger Cover Index als unabhängige Voraussageparameter für eine verbliebene Undichtigkeit der Prothese dienen können.
- Der Zusammenhang aus Kalzifikation und Regurgitation galt für alle untersuchten Prothesentypen der Analyse, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß.
- Für eine prothesenspezifische Auswahl anhand der detektierten Kalzifikationsmuster war die Datenbasis dieser Studienpopulation nicht ausreichend.

Das Auftreten paravalvulärer Leckagen nach TAVI hat sich als negativer Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten erwiesen und bedeutet eine relevante Limitation des Verfahrens (Moat et al. 2011; Athappan et al. 2013; Jerez-Valero et al. 2014). Daher ist eine Reduktion der residualen AR wesentlich, um die Ergebnisse nach TAVI zu verbessern. Dies gilt vor allem auch hinsichtlich der Ausweitung der Therapieoption für jüngere Patienten bzw. solche mit mittlerem Risikoprofil. In vorherigen Arbeiten hat sich, neben den intraprozeduralen Faktoren (z.B. Oversizing und Implantationstiefe), die Kalziummenge im Bereich des Aortenannulus als Ursache für postinterventionelle AR gezeigt (Willson et al. 2012). Dabei

erwies sich insbesondere der Kalzifikationsgrad an den Aufsatzpunkten der Prothese als ausschlaggebender Faktor für die Ausprägung der Regurgitation (Ewe et al. 2011; Leber et al. 2013b; Khalique et al. 2014; Jilaihawi et al. 2014; Buellfeld et al. 2014; Leber et al. 2013b). Unter der Vorstellung, dass durch die unterschiedlichen Verankerungs- und Abdichtungsmechanismen der zweiten Prothesengeneration in Einzelfällen bessere Ergebnisse erzielt werden könnten, wurden in unserer Studie insgesamt 537 Fälle systematisch untersucht. Dabei wurden, wie auch schon in anderen Studien, die hämodynamischen Ergebnisse nach TAVI in Korrelation zu Anulusanatomie, Gesamtkalzium und Kalziumverteilung der nativen Aortenklappe verglichen (Ewe et al. 2011; Wendt et al. 2014). Während das Augenmerk vorheriger Studien in diesem Gebiet jedoch hauptsächlich auf der Korrelation zwischen Kalzium und AR lag und sich meist nur auf einen einzelnen der älteren Prothesentypen beschränkte, konzentrierte sich der Fokus unserer Arbeit nun auf mögliche Unterschiede des funktionellen Ergebnisses durch den Einsatz der weiterentwickelten Klappenprothesen der zweiten Generation. Dabei wurden in dieser Arbeit erstmals fünf Prothesen der zweiten Generation anhand einer 3D-Analyse von standardisierten CT-Datensätzen miteinander verglichen. Zwar hat sich die Quantifizierung des Kalks im Bereich des Aortenanulus anhand der CT durch zuverlässige Reproduzierbarkeit als Methode der Wahl gegenüber der TEE bereits durchgesetzt, jedoch wurden, in vielen der bisher publizierten Studien die CTs ohne Kontrastmittel durchgeführt und anhand spezieller Verfahren ausgewertet (Achenbach et al. 2012; Messika-Zeitoun et al. 2004; Haensig et al. 2012). Um ein möglichst exaktes und reproduzierbares Ergebnis zu erreichen, wurde in dieser Studie die Kalziumquantifizierung anhand von kontrastmittelverstärkten CT-Bildern vorgenommen. Diese Methode erzielte gute Ergebnisse, allerdings erfolgte durch die erforderliche Bildqualität eine Selektion der Patienten. Nachdem ein entsprechender Standard für die präoperative CT-Diagnostik bei TAVI Patienten implementiert worden war, erhöhte sich die Anzahl der verwertbaren Datensätze. Dennoch mussten gerade Patienten mit Niereninsuffizienz, Adipositas oder tachykardem Vorhofflimmern häufig aufgrund insuffizienter Bilddatenqualität ausgeschlossen werden.

Die Aufteilung der sechs Gruppen ergab sich aus den verwendeten Klappenprothesen und dem Zugangsweg. Die Edwards Sapien-Prothese wurde am häufigsten verwendet und anhand der Zugangswege (TF und TA) separat ausgewertet.

Zwischen den Gruppen zeigten sich schon vor dem Eingriff Unterschiede hinsichtlich einiger Komorbiditäten sowie funktionellen und anatomischen Variablen, welche den direkten Vergleich erschwerten. So erfolgte beispielsweise bei Patienten mit hochgradig reduzierter linksventrikulärer Kontraktilität vorzugsweise die Auswahl einer selbstexpandierenden Prothese, um potentielle Komplikationen durch eine ventrikuläre Überstimulation zu vermeiden. Entsprechend war der Anteil der Patienten mit eingeschränkter Kontraktilität selektionsbedingt in diesen Gruppen mit selbstexpandierenden Prothesen größer als bei den Sapien XT-Patienten. Die JenaValve-Gruppe wies den im Durchschnitt höchsten logistischen EuroSCORE aller Gruppen auf und unterschied sich damit deutlich hinsichtlich der Komorbiditäten beziehungsweise des Gesamtrisikoprofils. Insgesamt ergab sich ein höheres Risikoprofil in den TA gegenüber den TF-Patientengruppen, wie es bereits in der Vergangenheit beschrieben wurde (Bleiziffer et al. 2009).

Auch die computertomographisch erhobenen anatomischen Parameter (z.B. Anulusfläche und Verkalkungsmuster) führten zu Unterschieden zwischen den Gruppen in Zusammenhang mit der Prothesenauswahl. Bei der Quantifizierung des Kalziumvolumens zeigte sich im Trend das höchste Ausmaß an Kalzifikationen der Verankerungszone in der Engager-Gruppe während es in der Symetis-Gruppe am geringsten war. An dieser Stelle spiegelte sich die Auswahl der Operateure zugunsten der jeweilig vermeintlich am besten geeigneten Prothese in Abhängigkeit des individuellen anatomischen Musters wider. Dieser Effekt wurde in das statistische Modell mit einbezogen, bleibt aber eine Limitation der Untersuchung. Für die weitere Analyse erfolgte eine Evaluation des AVC unter Separation der einzelnen Taschen sowie des LVOT. Eine Assoziation zwischen der überwiegend kalzifizierten Klappentasche und Lokalisation der residuellen AR konnte aus den vorhandenen Daten nicht abgeleitet werden. Die Kalkverteilung zeigte sich insgesamt übereinstimmend mit vorausgegangenen Untersuchungen (Koos et al. 2011; Wendt et al. 2014; Leber et al. 2013b; Ewe et al. 2011).

Die Analyse der Kalkverteilung im Bereich der Verankerungsfläche („landing zone“) der Klappenprothesen erwies sich als äußerst komplex, da es sich um dreidimensionale, sehr individuelle Verteilungsmuster in anatomisch variablen Arealen handelte. Außerdem weisen die verschiedenen Prothesen unterschiedliche Verankerungstechniken auf, was einen weiteren variablen Faktor für die Auswertung der Daten darstellte. Um all diese Variablen möglichst unabhängig bewerten zu können, wurden die Messbereiche in zwei Zonen (AVC

und LVOT) aufgeteilt. Die unvermeidbaren Interaktionen der beiden Segmente erforderten besondere statistische Modelle zur korrekten Darstellung und Einbeziehung der Wechselwirkungseffekte. So konnte, in Übereinstimmung mit Vorarbeiten, eine signifikante Korrelation zwischen Kalzifikation der Verankerungsfläche, bestehend aus LVOT und Aortenannulus, und postprozeduralen Leckagen innerhalb des von uns ausgewerteten Patientenkollektivs nachgewiesen werden (Ewe et al. 2011; Colli et al. 2012). In kürzlich veröffentlichten Arbeiten wurde vermehrt besonders der ausgeprägte Einfluss des Kalziumgehaltes im LVOT auf die Entstehung der AR hervorgehoben, was auch in unserer Analyse bestätigt werden konnte (Jilaihawi et al. 2014; Buellesfeld et al. 2014). Darüber hinaus konnten wir in unserer Arbeit zeigen, dass die Kalziummenge im AVC vor allem ausschlaggebend war, sofern die Werte für den LVOT $> 10 \text{ mm}^3$ waren. Lag die gemessene Kalziummenge hingegen unterhalb von 10 mm^3 waren weder Quantität noch Distribution im AVC mit einem vermehrten Auftreten von AR nach Implantation assoziiert. Die Menge und das Muster der Verkalkung im LVOT unterlagen besonders großen individuellen Schwankungen. Einige der getesteten Transkatheter-Prothesentypen waren hinsichtlich ihres Abdichtungsmechanismus in nicht unerheblichem Maße von der Beschaffenheit des LVOT abhängig, was sich in der Tatsache widerspiegelte, dass die infraannulären Verkalkungen einen großen Einfluss auf die residuelle AR hatten. So ließ sich beispielsweise bei der Engager trotz höherer Gesamt- und AVC-Kalziumwerte (825 mm^3 , 738 mm^3 Engager vs. 712 mm^3 , 678 mm^3 CoreValve) ein niedrigeres Auftreten von \geq mittelgradiger AR im Vergleich zur CoreValve-Gruppe (0 % Engager vs. 13 % CoreValve) beobachten. Die bis in den LVOT reichende Polyester-Schürze der Engager-Prothese und die stärkere Radialkraft des Nitinol-Stents können hier möglicherweise besser vor einer residuellen AR schützen. Bei der Betrachtung der weiteren Gruppen im Bezug auf die Ergebnisse und im Hinblick auf die Verkalkungen zeigten sich vergleichbare Ergebnisse in der JenaValve- und den beiden Edward Sapien-Gruppen. Die Symetis-Gruppe hatte ähnlich gute Ergebnisse wie die Engager-Gruppe, jedoch lag in dieser Gruppe das Ausmaß der Verkalkung insgesamt und in den beiden Zonen unterhalb des Medians.

Ein weiterer wichtiger Faktor für eine gute Abdichtung ist der Cover Index, der das relative Oversizing der Prothese gegenüber dem Anulus beschreibt. Der errechnete Anulusdiameter ist ein wichtiger Faktor für die Entscheidung der Prothesengröße. Ein mäßiges Oversizing – abhängig von der jeweils verwendeten Prothese – war mit besseren hämodynamischen

Ergebnissen assoziiert (Samim et al. 2013). Ein zu aggressives Oversizing korrelierte jedoch mit einer erhöhten Rate an Anulusrupturen (Blanke et al. 2012). Die empfohlene Oversizing-Rate wird in der Literatur mit 7-12 % des Anulusdiamters angegeben, allerdings abhängig von der gewählten Prothesen-Art und des jeweiligen Verankerungsmechanismus (Buzzatti et al. 2013; Leber et al. 2013a). Daraus ergaben sich in dieser Arbeit Unterschiede hinsichtlich dieses Parameters. Die CoreValve-Prothese beruht als selbstexpandierende Prothese allein auf der Überdimensionierung als Verankerungsmechanismus. Entsprechend fiel diese Gruppe mit dem höchsten Cover Index in unserer Analyse auf. Auch die per Ballonexpansion implantierten ES XT erforderten ein deutliches Oversizing (19,6 % TF bzw. 21,6 % TA). Eine Abnahme des Cover Index im Zusammenhang mit einem höheren Kalzifikationsgrad war möglicherweise durch eine vorsichtiger Überdimensionierung bei erhöhtem Rupturrisiko des Anulus bedingt.

In unserer Studie zeigte sich, dass eine Nachdilatation häufiger bei den selbstexpandierenden Klappenprothesen eingesetzt wurde, was in der reduzierten Radialkraft der Prothesen begründet sein kann. Eine Nachdilatation steht nach der aktuellen Datenlage in einem reproduzierbaren Zusammenhang mit erhöhten Kalziumablagerungen im LVOT und einem unzureichenden Oversizing (Khalique et al. 2014; Abdel-Wahab et al. 2014; John et al. 2010). Dabei ist die Theorie, dass durch das Aufdehnen des Anulus nach der Implantation der Rahmen der Prothese besser in die anatomische Struktur eingedrückt wird und dadurch ein dichterer Verschluss entstehen kann. Verletzungen der Aortenwurzel oder Anulusrupturen bleiben trotz des erhöhten Risikos eine Seltenheit und sind im Fall des Auftretens mit aggressivem Oversizing bei stark kalzifiziertem LVOT assoziiert (Barbanti et al. 2013). In unserem Studienkollektiv lag die Rate der Postdilatation bei 24,9 %, dies entspricht den Zahlen anderer Studien (Attizzani et al. 2015; Nombela-Franco et al. 2012). In den Gruppen der JenaValve, Engager und Symetis war eine Postdilatation verglichen mit den restlichen Gruppen häufiger (38,1-46,8 %), was vermutlich dem speziellen Prothesen-Design geschuldet ist.

Kalziumsporne im LOVT könnten nach TAVI das Reizleitungssystem komprimieren und bei relevanter Leitungsstörung die Anlage eines permanenten Herzschrittmachers bedingen. Ein solcher Zusammenhang konnte anhand der Daten unserer Studie jedoch nicht hergestellt werden. Der Nachweis einer Interaktion zwischen der Lokalisation der Kalziumsporne und

einer Beeinflussung des Herzreizleitungssystems erscheint komplexer und bedarf weiterer Untersuchungen.

Vergleiche der hämodynamischen Eigenschaften verschiedener Prothesentypen sind besonders aussagekräftig wenn sie prospektiv randomisiert durchgeführt werden - wie im Fall der CHOICE-Studie (Abdel-Wahab et al. 2014). Die in unserem Fall retrospektiv angelegte Analyse bezog sich auf Daten aus der klinischen Routine. Mangels Evidenz beruht die Prothesenauswahl auf der Entscheidung des Operateurs, welcher zu entscheiden hatte, welches Modell für den jeweiligen Grad der Verkalkung des Aortenannulus und der zugrundeliegenden Anatomie sowie des Zugangswegs am besten geeignet sein könnte. Hier bedarf es zukünftig prospektiv randomisierter Studien mit verschiedenen Prothesen-Typen, um die Vor- und Nachteile der Systeme in den unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten zu evaluieren. Bei unserer Auswertung zeigte sich trotz Korrektur für die entsprechenden Störvariablen ein vermehrtes Auftreten von AR in der Gruppe der selbstexpandierenden CoreValve im Vergleich mit der TF implantierten Sapien XT. Dies stimmt mit den Ergebnissen der CHOICE-Studie überein (Abdel-Wahab et al. 2014). Interessanterweise zeigten unsere Daten ebenfalls etwas bessere Resultate bezüglich der AR bei den TA implantierten Sapien XT. Diese Beobachtung deckt sich mit den Daten aus dem SOURCE-XT-Register (Schymik et al. 2015). Auch wenn bei den weiteren Gruppen der Engager, Symetis und JenaValve der direkte Vergleich nicht geführt werden kann, da diese ausschließlich TA implantiert wurden, so ließ sich hier doch auch eine geringere Undichtigkeit im Vergleich zu den TF implantierten Gruppen von Edward Sapien und CoreValve feststellen. Während die Verbesserung bei den drei Prothesen der zweiten Generation auch auf eine Weiterentwicklung des Designs beruhen könnte, ist der Unterschied bei der Sapien XT zwischen den beiden Zugangswegen möglicherweise durch die verfahrensbedingt präzisere Platzierbarkeit der Prothese im Anulus über den TA Zugang zu erklären. Der beschriebene Unterschied (TF vs. TA) konnte jedoch möglicherweise durch erneute Designveränderungen in der nächsten Prothesen-Generation, die eine bessere Steuerung über den TF-Zugangsweg ermöglichen, bereits ausgeglichen werden, da sie sich mit größeren Auflageflächen und verschiedenartigem Aufbau weitaus flexibler an die Gegebenheiten im Aortenannulus und LVOT anpassen können. Weiter zeigte sich bei den getesteten Prothesen durchgehend ein direkter Zusammenhang zwischen Kalzifikationsgrad der Prothesenaufgabe und einer postinterventionell auftretenden Regurgitation. Leider

war die Teststärke unserer Studie nicht ausreichend, um die Performance bzw. Eignung der einzelnen Prothesen in Bezug auf bestimmte Verkalkungsmuster zu bewerten und daraus Empfehlungen für eine optimale Prothesenauswahl anhand der Voruntersuchungen herauszuarbeiten. Dies bleibt nachfolgenden Studien vorbehalten.

Ein fehlender Standard für die Quantifizierung der Kalziummenge und Verteilung stellt eine Limitation dieser Arbeit dar. Die Bestimmung des Kalziums mittels kontrastmittelunterstützter CT war zu Beginn unserer Arbeit ein relativ neuer Ansatzpunkt, sodass hier noch keine Vergleichsliteratur vorlag, welche valide Hounsfield Units als Standardwert definierte. Die meisten der bisherigen Arbeiten sind mit semi-quantitativen Scoring Systemen ausgewertet worden (Haensig et al. 2012; Koos et al. 2011). Bei bisher fehlenden Standards für einen Cutoff-Wert, wurde in unserer Arbeit zunächst ein Threshold von 500 HU festgelegt. Dieser liegt zwischen den 350 bis 850 HU welche in neueren Arbeiten als Wert verwendet wurden und zeigte v.a. in unserem Kollektiv plausible Resultate hinsichtlich einer adäquaten Differenzierung von intraluminalem Kontrastmittel und Kalzium (Khalique et al. 2014; Jilaihawi et al. 2014; Leber et al. 2013b; Abdel-Wahab et al. 2014b). Da es in unserer Studie in erster Linie um die Beschreibung von Zusammenhängen und Mechanismen bezüglich der Dichtigkeit von verschiedenen Prothesen ging, konnte auf eine exakte Validierung der Cutoff-Werte zum jetzigen Zeitpunkt verzichtet werden. Bei der Erfassung der postprozeduralen AR mussten eine durch die Art der Untersuchung bedingte Variabilität berücksichtigt werden. Obwohl es Standards für die Auswertung und Quantifizierung von paravalvulären Leckagen gibt, bleibt diese Quantifizierung anfällig für Fehler bzw. untersucherabhängige Unterschiede in der Interpretation der vorliegenden Befunde (Kappetein et al. 2013). Dieser Umstand musste ebenso bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden, wie die Tatsachen, dass die Daten aus zwei verschiedenen Zentren mit möglicherweise leicht variierenden Untersuchungsbedingungen stammen. Um Ungenauigkeiten möglichst weitreichend zu reduzieren, wurde dieser Zentrumseffekt in das Statistikmodell mit einbezogen. Durch die Aufteilung des Patientenkollektivs in sechs Gruppen verschiedener Größen und bei gleichzeitig niedrigem Vorkommen von AR wurde die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert. Für eine bessere Aussagekraft wurden die Daten in kontinuierliche Variablen formatiert, wodurch die Effekte des statistischen Modells zwar verstärkt wurden, sich die Interpretation der Daten aber gleichzeitig verkomplizierte.

Zusammengefasst können anhand der analysierten Daten zwei Schlüsselaussagen gemacht werden: Zum Einen zeigt die Auswertung, dass der Kalzifikationsgrad im Bereich der Verankerungsfläche für die Klappenprothesen ein zuverlässiger Prädiktor für die spätere AR ist. Dabei konnte in unserer Arbeit gezeigt werden, dass vor allem der Kalzifikationsgrad im LVOT $> 10 \text{ mm}^3$, unabhängig vom Gesamtkalzium, ausschlaggebend ist. Zum Anderen waren alle untersuchten Prothesentypen von diesem Einflussfaktor abhängig, wobei sich für die Inzidenz der Leckagen in den Gruppen ein signifikanter Unterschied erkennen ließ. Der Zusammenhang aus Kalzifikation und residueller Regurgitation wurde demnach trotz neuartiger und optimierter Verankerungsmechanismen auch bei Prothesen der zweiten Generation beobachtet.

In der Zwischenzeit sind neue, optimierte Transkatheter-Herzklappenprothesen mit weiterentwickelten Designs, Verankerungs- und Abdichtungsmechanismen auf den Markt gekommen, welche in ersten, kleinen klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse mit geringer residueller AR trotz ausgeprägter Kalzifikation zeigten (Meredith Am, Ian T et al. 2014; Webb et al. 2014). Es bleibt offen, ob sich diese Ergebnisse auch durchgängig bei Patienten mit hochgradigen Verkalkungen der entsprechenden Areale bestätigen. Ein weiteres Ziel zukünftiger Arbeiten könnte es sein, zu evaluieren mit welchen Methoden ein optimales Zusammenspiel von Verkalkungsgrad und -muster mit einer entsprechenden Prothese für jeden Patienten individuell erreicht werden kann und ob eine solche individuelle Auswahl auch tatsächlich zu besseren Ergebnissen führt.

6 Zusammenfassung

Mit der Einführung der Transkatheter-Aortenklappenimplantation steht für Patienten mit hohem perioperativen Risiko eine Alternative zum operativen Aortenklappenersatz bei hochgradiger Aortenklappenstenose zur Verfügung. Eine entscheidende Limitation des Verfahrens stellt das Auftreten einer verbliebenen aortalen Regurgitation dar, welche mit einem reduzierten Langzeitüberleben assoziiert ist. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Kalzifikation der nativen Aortenklappe und einer prognostisch ungünstigen postprozeduralen aortalen Regurgitation bei Transkatheter-Herzklappenprothesen der ersten Generation gezeigt werden. Sowohl der exakte Zusammenhang wie auch die Ergebnisse von Prothesen der nächsten Generation, welche unterschiedliche Verankerungs- und Abdichtungsmechanismen implementieren, blieben allerdings unklar. Die Zielsetzung unserer Arbeit lag daher auf der Auswertung des Kalziumverteilungsmusters und der Korrelation zur verbliebenen aortalen Regurgitation, sowie der Evaluation der unterschiedlichen Prothesen-Typen bei Patienten, die eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation mit Prothesen der zweiten Generation erhielten.

Es erfolgte hierzu die retrospektive Untersuchung eines Patientenkollektivs mit 537 Patienten aus zwei deutschen Herzzentren. Diese wurden anhand der implantierten Transkatheter-Herzklappenprothesen in Gruppen eingeteilt und evaluiert (Edwards Sapien XT [n=254], Medtronic CoreValve [n=123], JenaValve [n=62], Medtronic Engager [n=56] und Symetis Acurate [n= 42]). Die Auswertung und Quantifikation der Kalzifikation erfolgte durch die Analyse kontrastmittelgestützter CT Datensätze mit Unterstützung einer speziellen Software-Plattform (3Mensio Medical Imaging, Bilthoven). Diese Ergebnisse wurden anschließend mit den echokardiographischen und klinischen Parametern abgeglichen und korreliert.

Es zeigte sich, dass höhere Kalziumwerte sowohl des Aortenklappenkomplexes (AVC), als auch des links-ventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) signifikant mit vermehrtem Auftreten einer aortalen Regurgitation korrelierten. Patienten ohne postprozedurale Leckagen hatten im Durchschnitt 604mm^3 (IQR 349-916) Kalzium im Bereich der Verankerungszone der Prothese, Patienten mit leichtgradiger Undichtigkeit 639mm^3 (IQR 368-948), bei

Zusammenfassung

mittelgradiger AR lag der Wert bei 710mm^3 (IQR 412-2078) und bei Patienten mit höhergradiger Insuffizienz wurden durchschnittliche Werte von 1041mm^3 (IQR 791-1417, $p = 0,001$) gemessen. In der linearen Regressionsanalyse wurden sowohl das Kalziumvolumen aber auch insbesondere die Lokalisation im Bereich des LVOT, sowie eine geringe Überdimensionierung der Prothese im Vergleich zum Aortenannulus als Prädiktoren für das Auftreten von aortaler Regurgitation identifiziert. Zusätzlich waren größere Kalziummengen mit einer erhöhten Rate an Nachdilatation der implantierten Prothese assoziiert ($n = 134$, Median 852 [IQR 342-945] vs. 604 [542-1207] mm^3 , $p < 0,001$).

Anhand der analysierten Daten konnten zwei Schlüsselaussagen gemacht werden:

(1) Das Ausmaß der Kalzifikation im Bereich der Verankerung für die Klappenprothesen („*Landing Zone*“) ist ein zuverlässiger Prädiktor für eine verbleibende aortale Regurgitation. Dabei konnte in unserer Arbeit gezeigt werden, dass vor allem der Kalzifikationsgrad im LVOT $> 10\text{mm}^3$, unabhängig vom Gesamtkalzium, ausschlaggebend ist.

(2) Alle fünf untersuchten Transkatheter-Herzklappenprothesen zeigen eine Korrelation von Kalzifikation und Undichtigkeit. Allerdings ist die Inzidenz bzw. das Ausmaß der Leckagen zwischen den Prothesen-Typen signifikant unterschiedlich, auch wenn man für die vorliegenden Kalzifikationsmuster korrigiert.

Mittlerweile wurden die untersuchten Prothesen-Typen in Teilen bereits weiterentwickelt, so dass sich nun zeigen muss, ob die identifizierte Korrelation auch für die Systeme der neuesten Generation gilt. Ferner bleibt die entscheidende Frage ob spezielle Prothesen-Typen für die Implantation bei bestimmten Kalzifikationsmustern prädestiniert sind und bevorzugt werden sollten.

6.1 Summary

Transcatheter-aortic-valve-implantation has become an alternative treatment option for patients with severe aortic stenosis and a high perioperative risk. One major relates to residual aortic regurgitation which is associated with a reduced long term survival. A link between a high calcification of the native aortic annulus, and post-procedural leakage has been established for first generation transcatheter valve prostheses. However, the exact relationship and results with second-generation valves, featuring improved sealing mechanisms, remain unclear. The aim of our study was to analyze the calcification patterns of aortic annuli in patients undergoing transcatheter valve implantation in correlation to post-procedural regurgitation achieved with different second generation valve prostheses in this context.

The results were obtained by a retrospective analysis of 537 patients from two German heart centers. The patients were evaluated according to the implanted transcatheter heart valve prosthesis (Edwards Sapien XT [n = 254], Medtronic CoreValve [n = 123], JenaValve [n = 62], Medtronic Engager [n = 56] and Symetis Acurate [n = 42]). The evaluation and quantification of valvular calcium was performed by 3-dimensional reconstruction and analysis of contrast-enhanced CT Data, using a dedicated software platform (3Mensio Medical Imaging, Bilthoven). The results were correlated with subsequent echocardiographic and clinical parameters.

Our results indicated that higher amounts of calcium in both, the aortic valve complex (AVC) and the left-ventricular outflow tract (LVOT), correlated significantly with more residual aortic regurgitation (AR). Patients with no post procedural AR had an average calcium volume of 604 mm³ (IQR 349-916) in the device landing zone, patients with a volume of 639 mm³ (IQR 368-948) showed traces of AR, with 710 mm³ (IQR 412-2078) mild AR and with 1041 mm³ (IQR 791-1417, p = < 0,001) ≥ moderate AR. Linear regression analysis identified calcium volume, particularly if located in the left-ventricular outflow tract, and a low cover index as independent predictors of AR. Although a relationship of calcification and residual AR was established with all evaluated transcatheter heart valve prostheses, differences in die incidence of AR were observed among the evaluated devices. Additionally, higher

calcium volumes were associated with the need for postdilation (n = 134, Median 852 [IQR 342-945] vs. 604 [542-1207] mm³, p < 0,001).

Two key conclusions can be drawn from this analysis:

- (1) The extent of calcification within the landing zone of the valve prosthesis was a reliable predictor for residual aortic regurgitation. Specifically, calcification of the left-ventricular outflow tract > 10mm³ was a strong predictor for residual leakage.
- (2) All five evaluated transcatheter heart valve prostheses showed a correlation between calcification and residual regurgitation. However, the incidence and amount of residual leakage differed significantly between the types of prostheses, even when corrected for the presented calcium pattern.

Meanwhile the next-generation prostheses have been developed to overcome some of these obstacles. It remains to be seen whether the identified correlations will also apply to the newest generation. The central question of which calcium pattern is best suitable for which specific type of prosthesis still remains.

7 Abkürzungsverzeichnis

AKE	Aortenklappenersatz
AR	Aortale Regurgitation
AS	Aortenklappenstenose
AVC	Aortic Valve Complex
CT	Computertomographie
CV	CoreValve
DBD	Diastolischer Blutdruck
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
EKG	Elektrokardiogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EF	Ejektionsfraktion
ES	Edwards Sapien
FRANCE 2	French Aortic National CoreValve and Edward 2 Register
IQR	Interquartile Range
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
HDZ	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen Bad Oeynhausen
HF	Herzfrequenz
HU	Hounsfield Units
KM	Kontrastmittel
KMRT	Kardiale Magnet Resonanz Tomographie
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer (Blut)Druck

Abkürzungsverzeichnis

LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
NNT	Number Needed to Treat
NYHA	New York Heart Association
PARTNER	Placement of <u>A</u> ortic <u>T</u> ranscatheter <u>V</u> alve
SBD	Systolischer Blutdruck
SOURCE	Sapien Aortic Bioprothesis European Outcome Register
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Operative Mortality
TA	Transapikal
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	Transfemorale
THV	Transcatheter Heart Valve
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1. Abbildungen

Abbildung 1: ACC/AHA Guidelines 2006 zur Graduierung einer Aortenstenose (Bonow et al. 2006)	6
Abbildung 2: Durchschnittliche Überlebenskurve bei Patienten mit unbehandelter AS (modifiziert nach Ross & Braunwald et al. 1968)	7
Abbildung 3: Edwards Sapien XT-Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA	9
Abbildung 4: Modell der CoreValve	10
Abbildung 5: Positionierung der CoreValve	10
Abbildung 6: Modell der Medtronic Engager	11
Abbildung 7: Modell der Symetis (Symetis, Ecublens VD, Schweiz)	11
Abbildung 8: Modell einer JenaValve	12
Abbildung 9: Transfemorale Zugang	12
Abbildung 10: Transapikaler Zugang	13
Abbildung 11: Übersicht des Studien Designes der PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathER Valve) Studie	15
Abbildung 12: Übersicht der Vermessungszonen	21
Abbildung 13: Übersicht der Aufteilung von Prothesen auf die Studienpopulation	25
Abbildung 14: Übersicht von Kalzifikation und AR	30
Abbildung 15: Forest-Plot des Gesamtmodells der signifikanten Effekte mit Wechselwirkungseffekt Kalk AVC × Kalk LVOT	31
Abbildung 16: Effekt des AVC (aortic valve calcium) auf den Grad der paravalvulären Undichtigkeit	32

Abbildung 17: Effekt des AVC (aortic valve calcium) auf den Grad der paravalvulären Undichtigkeit, Aufteilung nach Prothesentypen 33

8.2 Tabellen

Tabelle 1a: Übersicht allgemeiner- und kardiovaskulärer Vorerkrankungen 26

Tabelle 1b: Übersicht der Herzfunktionalität 27

Tabelle 2a: Übersicht der anatomischen Parameter 27

Tabelle 2b: Übersicht der Kalziumverteilung 28

Tabelle 3: Überblick der postprozeduralen aortalen Regurgitation mit Verteilung auf die Prothesengruppen 29

Tabelle 4: Übersicht der aortalen Regurgitation und AV-Kalzifikationsmenge 30

Tabelle 5: Übersicht der Ballondilatation aufgeteilt nach Verkalkungsgrad und Klappenprothesentyp 34

9 Publikation

Die vorliegende Untersuchung wurde im Juli 2015 in der Zeitschrift *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* publiziert:

Seiffert M, Fujita B, Avanesov M, **Lunau C**, Schön G, Conradi L, Prashovikj E, Scholtz S, Börgermann J, Scholtz W, Schäfer U, Lund G, Ensminger S, Treede H: *Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices* Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Jul 9. pii: jev174.

10 Literaturverzeichnis

Update of transcatheter valve treatment (2013): Zhejiang University Press.

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

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

Achenbach, Stephan; Delgado, Victoria; Hausleiter, Jörg; Schoenhagen, Paul; Min, James K.; Leipsic, Jonathon A. (2012): SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). In: *Journal of cardiovascular computed tomography* 6 (6), 366–380.

Andersen, H. R.; Knudsen, L. L.; Hasenkam, J. M. (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. In: *Eur. Heart J.* 13 (5), S. 704–708.

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

Attizzani, Guilherme F.; Ohno, Yohei; Latib, Azeem; Petronio, Anna Sonia; Carlo, Marco de; Giannini, Cristina et al. (2015): Transcatheter Aortic Valve Implantation Under Angiographic Guidance With and Without Adjunctive Transesophageal Echocardiography. In: *The American journal of cardiology* 116 (4), 604–611.

Baehner, T.; Boehm, O.; Probst, C.; Poetzsch, B.; Hoeft, A.; Baumgarten, G.; Knuefermann, P. (2012): Kardiopulmonaler bypass in der herzchirurgie. In: *Anaesthesist* 61 (10), 846–856.

Bapat, Vinnie; Attia, Rizwan (2012): Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation: Step-by-Step Guide. In: *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 24 (3), 206–211.

Barbanti, Marco; Yang, Tae-Hyun; Rodès Cabau, Josep; Tamburino, Corrado; Wood, David A.; Jilaihawi, Hasan et al. (2013): Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. In: *Circulation* 128 (3), 244–253.

Blanke, Philipp; Reinöhl, Jochen; Schlensak, Christian; Siepe, Matthias; Pache, Gregor; Euringer, Wulf et al. (2012): Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (4), 540–548.

Bleiziffer, Sabine; Ruge, Hendrik; Mazzitelli, Domenico; Hutter, Andrea; Opitz, Anke; Bauernschmitt, Robert; Lange, Rüdiger (2009): Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 138 (5), 1073–1080.

Bonow, Robert O.; Carabello, Blase A.; Kanu, Chatterjee; de Leon, Antonio C; Faxon, David P.; Freed, Michael D. 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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. In: *Circulation* 114 (5), e84-231.

Boudoulas, Konstantinos Dean; Ravi, Yazhini; Garcia, Daniel; Saini, Uksha; Sofowora, Gbemiga G.; Gumina, Richard J.; Sai-Sudhakar, Chittoor B. (2013): Type of Valvular Heart Disease Requiring Surgery in the 21st Century: Mortality and Length-of-Stay Related to Surgery. In: *Open Cardiovasc Med J* 7, 104–109.

Bruschi, Giuseppe; Marco, Federico de; Martinelli, Luigi; Klugmann, Silvio (2013): CoreValve® transcatheter self-expandable aortic bioprosthesis. In: *Expert Rev Med Devices* 10 (1), 15–26.

Buellesfeld, Lutz; Stortecky, Stefan; Heg, Dik; Gloekler, Steffen; Meier, Bernhard; Wenaweser, Peter; Windecker, Stephan (2014): Extent and distribution of calcification of both the aortic annulus and the left ventricular outflow tract predict aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 10 (6), 732–738.

Buzzatti, Nicola; Maisano, Francesco; Latib, Azeem; Cioni, Micaela; Taramasso, Maurizio; Mussardo, Marco et al. (2013): Computed tomography-based evaluation of aortic annulus, prosthesis size and impact on early residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 43 (1), 43-50; discussion 50-1.

Colli, Andrea; Gallo, Michele; Bernabeu, Eduardo; D'Onofrio, Augusto; Tarzia, Vincenzo; Gerosa, Gino (2012): Aortic valve calcium scoring is a predictor of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. In: *Ann Cardiothorac Surg* 1 (2), 156–159.

Cribier, Alain; Eltchaninoff, Helene; Bash, Assaf; Borenstein, Nicolas; Tron, Christophe; Bauer, Fabrice et al. (2002): Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. In: *Circulation* 106 (24), 3006–3008.

Cueff, Caroline; Serfaty, Jean-Michel; Cimadevilla, Claire; Laissy, Jean-Pierre; Himbert, Dominique; Tubach, Florence et al. (2011): Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. In: *Heart* 97 (9), 721–726.

Di Mario, Carlo; Eltchaninoff, Helene; Moat, Neil; Goicolea, Javier; Ussia, Gian Paolo; Kala, Petr et al. (2013): The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. In: *EuroIntervention* 8 (12), 1362–1371.

Dunning, Joel; Gao, Haiyan; Chambers, John; Moat, Neil; Murphy, Gavin; Pagano, Domenic et al. (2011): Aortic valve surgery: marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use--an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 142 (4), 776-782.

Ewe, See Hooi; Ng, Arnold C T; Schuijf, Joanne D.; van der Kley, Frank; Colli, Andrea; Palmen, Meindert et al. (2011): Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. In: *Am. J. Cardiol.* 108 (10), 1470–1477.

Forrest, John K. (2012): Transcatheter aortic valve replacement: design, clinical application, and future challenges. In: *Yale J Biol Med* 85 (2), 239–247.

Funkat, A.; Beckmann, A.; Lewandowski, J.; Frie, M.; Ernst, M.; Schiller, W. et al. (2014): Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 62 (5), 380–392.

Généreux, Philippe; Head, Stuart J.; Wood, David A.; Kodali, Susheel K.; Williams, Mathew R.; Paradis, Jean-Michel et al. (2012): Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. In: *Eur. Heart J.* 33 (19), 2388–2398.

Haensig, Martin; Lehmkuhl, Lukas; Rastan, Ardawan Julian; Kempfert, Joerg; Mukherjee, Chirojit; Gutberlet, Matthias et al. (2012): Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 41 (6), 1234-40; discussion 1240-1.

Hoffmann, Rainer; Almutairi, Bader; Herpertz, Ralf; Lotfipour, Sara; Stöhr, Robert; Aktug, Omer et al. (2013): Two-year mortality after transcatheter aortic valve implantation versus medical therapy for high-surgical risk or inoperable aortic stenosis patients. In: *J. Heart Valve Dis.* 22 (1), 71–78.

Jerez-Valero, Miguel; Urena, Marina; Webb, John G.; Tamburino, Corrado; Munoz-Garcia, Antonio J.; Cheema, Asim et al. (2014): Clinical impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: insights into the degree and acuteness of presentation. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 7 (9), 1022–1032.

Jilaihawi, Hasan; Makkar, Raj R.; Kashif, Mohammad; Okuyama, Kazuaki; Chakravarty, Tarun; Shiota, Takahiro et al. (2014): A revised methodology for aortic-valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation. In: *European heart journal cardiovascular Imaging* 15 (12), 1324–1332.

John, Daniel; Buellesfeld, Lutz; Yuecel, Seyrani; Mueller, Ralf; Latsios, Georg; Beucher, Harald et al. (2010): Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 3 (2), 233–243.

Kappetein, A. Pieter; Head, Stuart J.; Généreux, Philippe; Piazza, Nicolo; van Mieghem, Nicolas M; Blackstone, Eugene H. et al. (2013): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 145 (1), 6–23.

Kempfert, Jörg; Rastan, Ardawan J.; Beyersdorf, Friedhelm; Schönburg, Markus; Schuler, Gerhard; Sorg, Stefan et al. (2011a): Trans-apical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis: initial outcomes. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 40 (5), 1114–1119.

Kempfert, Jörg; Rastan, Ardawan J.; Mohr, Friedrich-W; Walther, Thomas (2011b): A new self-expanding transcatheter aortic valve for transapical implantation - first in man implantation of the JenaValve™. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 40 (3), 761–763.

- Khalique, Omar K.; Hahn, Rebecca T.; Gada, Hemal; Nazif, Tamim M.; Vahl, Torsten P.; George, Isaac et al. (2014): Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 7 (8), 885–894.
- Kodali, Susheel K.; Williams, Mathew R.; Smith, Craig R.; Svensson, Lars G.; Webb, John G.; Makkar, Raj R. et al. (2012): Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. In: *N. Engl. J. Med.* 366 (18), 1686–1695.
- Koos, Ralf; Mahnken, Andreas Horst; Dohmen, Guido; Brehmer, Kathrin; Günther, Rolf W.; Autschbach, Rüdiger et al. (2011): Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. In: *International journal of cardiology* 150 (2), 142–145.
- Lange, Rüdiger; Bleiziffer, Sabine; Elhmidi, Yacine; Piazza, Nicolo (2013): Transcatheter aortic valve implantation: the European experience. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 145 (3 Suppl), S17-21.
- Leber, A. W.; Eichinger, W.; Rieber, J.; Lieber, M.; Schleger, S.; Ebersberger, U. et al. (2013a): MSCT guided sizing of the Edwards Sapien XT TAVI device: impact of different degrees of oversizing on clinical outcome. In: *International journal of cardiology* 168 (3), 2658–2664.
- Leber, Alexander W.; Kasel, Markus; Ischinger, Thomas; Ebersberger, Ulrich H.; Antoni, Diethmar; Schmidt, Martin et al. (2013b): Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system. In: *Int. J. Cardiol.* 166 (3), 652–657.
- Leon, Martin B.; Smith, Craig R.; Mack, Michael; Miller, D. Craig; Moses, Jeffrey W.; Svensson, Lars G. et al. (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. In: *N. Engl. J. Med.* 363 (17), 1597–1607.
- Mack, Michael J. (2010): Does transcatheter aortic valve implantation mean the end of surgical aortic valve replacement? In: *Tex Heart Inst J* 37 (6), 658–659.
- Meredith Am, Ian T; Walters, Darren L.; Dumonteil, Nicolas; Worthley, Stephen G.; Tchétché, Didier; Manoharan, Ganesh et al. (2014): Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64 (13), 1339–1348.
- Messika-Zeitoun, David; Aubry, Marie-Christine; Detaint, Delphine; Bielak, Lawrence F.; Peyser, Patricia A.; Sheedy, Patrick F. et al. (2004): Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. In: *Circulation* 110 (3), 356–362.

Moat, Neil E.; Ludman, Peter; de Belder, Mark A; Bridgewater, Ben; Cunningham, Andrew D.; Young, Christopher P. et al. (2011): Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58 (20), 2130–2138.

Moreno, P. R.; Jang, I. K.; Newell, J. B.; Block, P. C.; Palacios, I. F. (1994): The role of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in patients with cardiogenic shock and critical aortic stenosis. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 23 (5), 1071–1075.

Muñoz-García, Antonio J.; del Valle, Raquel; Trillo-Nouche, Ramiro; Elízaga, Jaime; Gimeno, Federico; Hernández-Antolín, Rosana et al. (2013): The Ibero-American transcatheter aortic valve implantation registry with the CoreValve prosthesis. Early and long-term results. In: *Int. J. Cardiol.* 169 (5), 359–365.

Nombela-Franco, Luis; Rodés-Cabau, Josep; DeLarochellière, Robert; Larose, Eric; Doyle, Daniel; Villeneuve, Jacques et al. (2012): Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 5 (5), 499–512.

Rodés-Cabau, Josep (2012): Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. In: *Nat Rev Cardiol* 9 (1), 15–29.

Ross J Jr, Braunwald E: Aortic stenosis. *Circulation.* 37 (suppl V) 1968, 1968;38:V-61-V-67,

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

Schirmer, J.; Conradi, L.; Seiffert, M.; Koschyk, D.; Blankenberg, S.; Reichenspurner, H. et al. (2013): Transcatheter aortic valve implantation: alternative access options. In: *Minerva Cardioangiologica* 61 (4), 429–435.

Schultz, Carl J.; Tzikas, Apostolos; Moelker, Adriaan; Rossi, Alexia; Nuis, Rutger-Jan; Geleijnse, Marcel M. et al. (2011): Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the Medtronic CoreValve prosthesis. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 78 (3), 446–455.

Schwarz, F.; Ehrmann, J.; Olschewski, M.; Scheurlen, H.; Manthey, J.; Storch, H. H. et al. (1985): Langzeitprognose medikamentös und chirurgisch behandelter Patienten mit erworbenen

Aortenklappenfehlern: Überlebensstatistik und multivariate Cox-Regressionsanalyse. In: *Z Kardiol* 74 (10), 598–603.

Schymik, Gerhard; Lefèvre, Thierry; Bartorelli, Antonio L.; Rubino, Paolo; Treede, Hendrik; Walther, Thomas et al. (2015): European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 8 (5), 657–669.

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

Sinning, Jan-Malte; Werner, Nikos; Nickenig, Georg; Grube, Eberhard (2012b): Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA. In: *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 8 (2), 9–12.

Smith, Craig R.; Leon, Martin B.; Mack, Michael J.; Miller, D. Craig; Moses, Jeffrey W.; Svensson, Lars G. et al. (2011): Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. In: *N. Engl. J. Med.* 364 (23), 2187–2198.

Sündermann, Simon H.; Grünenfelder, Jürg; Corti, Roberto; Rastan, Ardawan J.; Linke, Axel; Lange, Rüdiger et al. (2012): Feasibility of the Engager™ aortic transcatheter valve system using a flexible over-the-wire design. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 42 (4), e48-52.

Treede, Hendrik; Mohr, Friedrich-Wilhelm; Baldus, Stephan; Rastan, Ardawan; Ensminger, Stephan; Arnold, Martin et al. (2012): Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve™ system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 41 (6), e131-8.

Ussia, Gian Paolo; Barbanti, Marco; Petronio, Anna Sonia; Tarantini, Giuseppe; Etori, Federica; Colombo, Antonio et al. (2012): Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. In: *Eur. Heart J.* 33 (8), 969–976.

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

Walther, Thomas; Möllmann, Helge; van Linden, Arnaud; Kempfert, Jörg (2011): Transcatheter aortic valve implantation transapical: step by step. In: *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 23 (1), 55–61.

Literaturverzeichnis

Webb, John; Gerosa, Gino; Lefèvre, Thierry; Leipsic, Jonathon; Spence, Mark; Thomas, Martyn et al. (2014): Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64 (21), 2235–2243.

Wendt, D.; Plicht, B.; Kahlert, P.; Hartmann, K.; Al-Rashid, F.; Price, V. et al. (2014): A novel calcium scoring system accurately predicts likelihood and location of post-TAVI paravalvular leak. In: *The Journal of cardiovascular surgery* 55 (3), 423–433.

Willson, Alexander B.; Webb, John G.; Labounty, Troy M.; Achenbach, Stephan; Moss, Robert; Wheeler, Miriam et al. (2012): 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 59 (14), 1287–1294.

Ye, Jian; Soon, Jia Lin; Webb, John (2012): Aortic valve replacement vs. transcatheter aortic valve implantation: Patient selection. In: *Ann Cardiothorac Surg* 1 (2), 194–199.

Zilberszac, Robert; Gabriel, Harald; Schemper, Michael; Zahler, David; Czerny, Martin; Maurer, Gerald; Rosenhek, Raphael (2013): Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (14), 1489–1495.

12 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. S. Blankenberg, Direktor der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitären Herzzentrums Hamburg, danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit, die vorliegende Promotionsschrift in seiner Klinik erstellen zu können. In seiner Abteilung herrschen ideale Rahmenbedingungen für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen.

Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Treede und Herrn PD Dr. med. Ulrich Schäfer bin ich für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe sowie für die Überlassung des Dissertationsthemas sehr dankbar.

Herrn Dr. med. Moritz Seiffert bin ich zu besonderem Dank verpflichtet. Die exzellente und umfangreiche wissenschaftliche Betreuung mit zahlreichen inspirierenden Diskussionen, waren für mich während des gesamten Promotionsverfahrens eine unschätzbare Hilfe. Stets hatte er sehr zeitnah ein Ohr für sämtliche Fragen und Probleme die sich auftaten. Die tolle Unterstützung erfolgte dabei immer aus Begeisterung für das Thema der Arbeit, was stets sehr inspirierend war.

Ich danke Herrn. Dr. med. Maxim Avasenov, der sich bereit erklärte an dem Projekt mit zu wirken und sich mit großem Arbeitseifer in den radiologischen Anteil der Arbeit mit einbrachte.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie für die ständige Unterstützung während des Studiums und der Verfassung der Promotionsschrift einen besonderen Dank aussprechen.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: