

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner

## **Transkatheter Herzklappen zur Behandlung der nicht- kalzifizierenden Aortenklappeninsuffizienz**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Dr. med. univ. Yvonne Schneeberger, MHBA  
aus München

Hamburg 2020

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 31.07.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dirk Westermann**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Lenard Conradi**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>Seite 5-22</b>
1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Symptome der Aortenklappenerkrankungen	
1.2 Diagnostik der Aortenklappenerkrankungen	
1.3 Therapieoptionen der Aortenklappenerkrankungen	
1.4 Geschichte und technische Entwicklung der Transkatheter Herzklappen	
1.5 Unterschiedliche Typen von Transkatheter Herzklappen	
1.5.1 Ballon-expandierbare Klappensysteme	
1.5.2 Selbst-expandierbare Klappensysteme	
1.5.3 Mechanisch-expandierbare Klappensysteme	
1.6 Leitliniengerechte Behandlung der Aortenklappenerkrankungen	
<b>2. Fragestellung</b>	<b>Seite 23</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>Seite 24-28</b>
3.1 Auswahl des Patientenkollektivs	
3.2 Verwendete Klappentypen	
3.3 CT-graphische Evaluation, Oversizing und	
3.4 Operationsverfahren	
3.4.1 Der transapikale Zugangsweg	
3.4.2 Der transfemorale Zugangsweg	
3.5 Datenerhebungen	
3.6 Statistische Auswertung	
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>Seite 29-41</b>
4.1 Präoperative Daten des Patientenkollektivs	
4.2 Perioperative Datenauswertung	
4.3 Postprozedurale Daten des Patientenkollektivs	
<b>5. Diskussion</b>	<b>Seite 42-48</b>
5.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	
5.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	
5.3 Limitationen und Ausblick	

<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>Seite 49-50</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>Seite 51</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>Seite 52-56</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>Seite 57</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>Seite 58</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>Seite 59</b>
<b>12. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>Seite 60</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Symptome der Aortenklappenerkrankungen

Klappenvitien gehören mit zu den häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter, wobei die verkalkende Aortenklappenstenose (AS) das häufigste Vitium ist. Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) ist weitaus seltener. In den Industrienationen ist die AS die dritthäufigste Erkrankung nach der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie, mit einer Prävalenz von 0,4% in der Gesamtbevölkerung. In der Bevölkerung über 65 Jahren weist sie bereits eine Prävalenz von 1,7% auf und bei den über 80-Jährigen gar von 10% und stellt somit überwiegend eine Erkrankung der älteren Bevölkerung dar (1-3). Bei der AS kommt es über Jahre zur Degeneration und Kalzifizierung der Herzklappe, so dass sich die Öffnungsfläche der Klappe deutlich reduziert. Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris Symptomatik, Synkope) entwickeln sich schleichend. Bei dem Entstehungsprozess wurden nicht nur degenerative Prozesse beschrieben, sondern auch aktive entzündliche Geschehen, ähnlich wie bei der Arteriosklerose (1, 4).

Ein anderes Bild zeigt sich bei der AI. Die Prävalenz dieser Erkrankung ist nicht eindeutig zu evaluieren, da ein großer Teil der Bevölkerung an einer klinisch inapparenten milden AI leidet. In großen Kohortenstudien wird die Prävalenz der AI mit 8,5 bis 10% beschrieben, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Lediglich 0,5% leiden an einer schwerwiegenden Form der AI. Die Altersverteilung der AI ist eine andere als bei den kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung. Es ist ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv betroffen mit einer Gipfelung der Erkrankung in den Dekaden 4 bis 6. (5, 6).

Der pathophysiologische Mechanismus der chronisch verlaufenden AI ist durch den AI bedingten Volumenüberschuss im linken Ventrikel (LV) zu erklären. Hier ist das Ejektionsvolumen des LV pathologisch erhöht. Dies führt bei einer schwergradigen AI dazu, dass das Regurgitationsvolumen, dem des Ejektionsvolumen des LV entspricht oder sogar übersteigt. Der Anstieg des end-diastolischen Volumens des LV ist einer der Hauptkompensationsmechanismen der schweren AI, um eine adäquates Ejektionsvolumen zu gewährleisten. Im Verlauf der Erkrankung steigt das end-diastolische Volumen kontinuierlich an, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) hingegen nimmt kontinuierlich ab. Zusätzlich kommt es zu einer exzentrische LV-

Hypertrophie. Mit Zunahme des end-diastolischen Volumens kommt es meist auch zur Zunahme der Symptomatik.

Bei der akuten AI können Kompensationsmechanismen nicht schnell genug adaptieren, um einer hämodynamischen Verschlechterung akut entgegen zu wirken. So sind im akuten Stadium Lungenödem, Hypotension oder der kardiogene Schock Hauptsymptome.

Bei der AI ist nicht nur ein Volumenanstieg zu verzeichnen, sondern ebenso eine Zunahme der Nachlast. Dieser zusätzliche Stress auf den LV sorgt überdies für einen Abnahme der LVEF. So lässt sich erklären, warum es nach Sanierung der AI oftmals zu einer Verbesserung eben dieser kommt (5,7).

Die Gründe einer Entwicklung einer AI sind multipel und können in chronische und akute Geschehen unterteilt werden.

Zu den Hauptursachen der AI zählen Anomalitäten einer oder mehrerer Taschenklappen oder Pathologien an der Aortenwurzel bzw. an der ascendierenden Aorta (7). Akute Ereignisse, welche eine AI verursachen, sind infektiösen Endokarditiden, welche zur Klappendestruktion führen oder die akute Typ A Dissektion, welche eine akute Insuffizienz der Klappe zur Folge haben kann. Seltener Gründe können ein rheumatisches Fieber oder andere rheumatische Grunderkrankungen darstellen, ebenso wie angeborene Anomalien an der Klappe selbst (8, 9).

Bei den möglichen Symptomen der AI ist zwischen akuten und chronischen Geschehen zu unterscheiden. Patienten mit chronischen Verläufen können lange asymptomatisch bleiben. Zunächst zeigen sich Symptomen, wie z.B. Dyspnoe nur unter Belastung. Im weiteren Krankheitsverlauf mit schon vorangeschrittener Einschränkung der LVEF sind Symptome wie Dyspnoe und Leistungseinschränkung allgegenwärtig. Oft verspüren die Patienten eine hohe Herzfrequenz mit überdeutlich tastbarem Puls als Ausdruck des Pendelvolumens (Wasserhammerpuls), eine Sinustachykardie oder bemerken Palpitationen, welche durch ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen ausgelöst werden. Bei der Auskultation ist ein direkt nach dem zweiten Herzton folgendes decrescendo-Diastolikum typisch. Ein erhöhter systolischer und deutlich niedriger diastolischer Blutdruckwert ist ebenfalls charakteristisch.

Bei akuten Verläufen entspricht die Symptomatik dem zugrundeliegenden Leiden, der Vernichtungsschmerz bei der akuten Typ A Dissektion oder dem allgemeinen Krankheitsgefühl bei der infektiösen Endokarditis (5,10).

## 1.2 Diagnostik der Aortenklappenerkrankungen

Der Goldstandard in der Evaluation der Aortenklappenpathologien ist die Untersuchung mittels transthorakaler Echokardiographie. In der primären Diagnosestellung unterscheiden sich die beiden Erkrankungen an der Aortenklappe nicht.

Bei der verkalkenden AS geht es primär nicht die Evaluation der Pathologie an den Taschen, sondern um den Schweregrad der Verkalkung. Aber auch hier können verschiedene Morphologien zugrunde liegen. Dies ist schematisch in Abbildung 1. dargestellt.

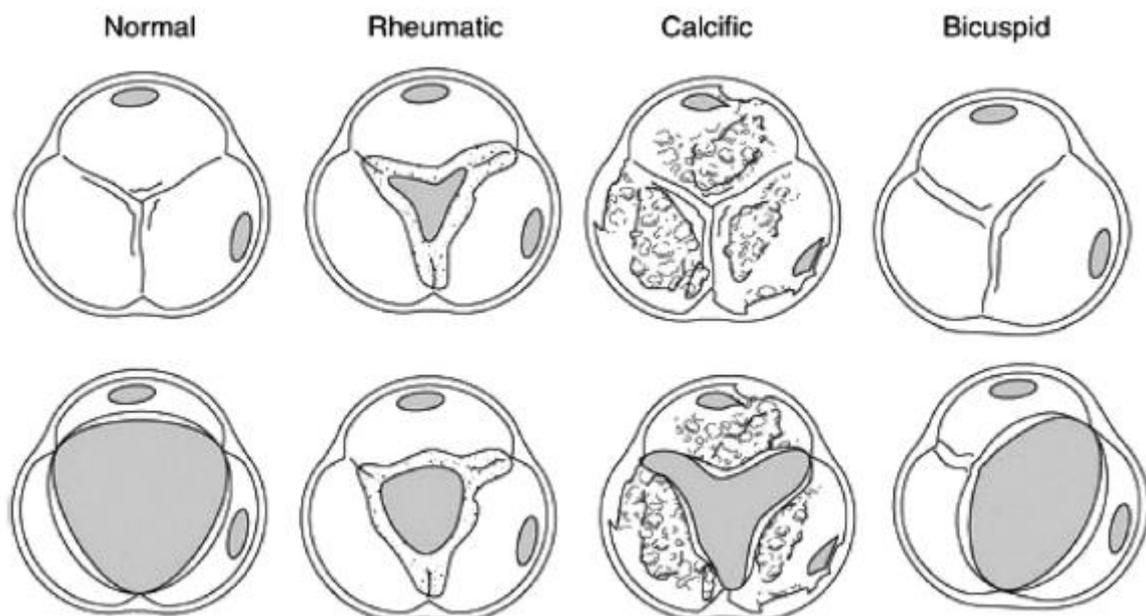


Abb. 1. Zugrundeliegender Pathologie an der Aortenklappe bei AS

Zur Bestimmung des Schweregrads der AS sollten mindestens drei Parameter bestimmt werden: die maximale Jet-Geschwindigkeit durch die Klappe, mittels Continuous-Wave-Doppler, der mittlere transvalvuläre Gradient über der Klappe,

sowie die kontinuierliche Aortenklappenöffnungsfläche. Die überwiegende Zahl der AS lässt sich so ausreichend evaluieren (11).

Bei der Bestimmung der AI ist die transthorakale Echokardiographie das Diagnostikum der Wahl. Jedoch sind im Vergleich zur AS andere Parameter ausschlaggebend.

Eine akkurate Beurteilung der Morphologie der einzelnen Taschen ist maßgebend. Hier sollten Restriktion, Verdickung, Prolaps oder kommissurale Variationen exakt beurteilt werden. Ebenso ist die Aortenwurzel zu untersuchen und auf Parameter, wie Anulus- und Sinusdiameter, den sinotubulärer Übergang, sowie auf Diameter der Aorta ascendens zu achten. Elementare Parameter zur Quantifizierung der AI sind die Vena contracta mittels Farbdoppler, die effektive Regurgitationsoberfläche mittels der PISA-Methode (Proximale Konvergenzmethode, proximal isovelocity surface area) und die diastolischen Flussumkehr in der Aorta deszendens. In der Praxis am häufigsten bestimmt wird die Vena contracta. Eine gemessene Oberfläche von über 50% des linksventrikulären Ausflusstrakts mit einer negativen Beschleunigung über 3 m/s<sup>2</sup> des Insuffizienzjets und diastolischem Rückfluss in der Aorta deszendens können mit einer hochgradigen AI vereinbart werden. Als absoluter Wert spricht eine Vena contracta über 6mm für eine hochgradige AI (12,13). In Abbildung 2 sind die verschiedenen Pathologien, welche einer AI zugrunde liegen können noch einmal schematisch zusammengefasst.

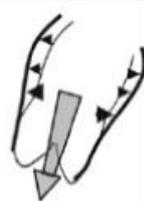
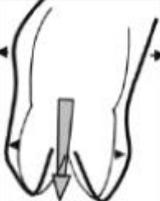
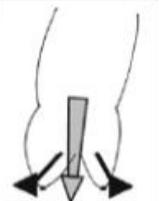
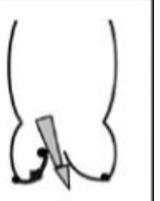
AI Class	Type I Normal cusp motion with FAA dilatation or cusp perforation				Type II Cusp Prolapse	Type III Cusp Restriction
	Ia	Ib	Ic	Id		
Mechanism						
Repair Techniques (Primary)	STJ remodeling <i>Ascending aortic graft</i>	Aortic Valve sparing: <i>Reimplantation or Remodeling with SCA</i>	SCA	Patch Repair <i>Autologous or bovine pericardium</i>	Prolapse Repair <i>Plication Triangular resection Free margin Resuspension Patch</i>	Leaflet Repair <i>Shaving Decalcification Patch</i>

Abb. 2 Verschiedene Pathologien an der Aortenklappe und den angrenzenden anatomischen Strukturen, sowie deren Behandlungsoptionen

AI Aortic insufficiency, FAA Fibrous aortic annulus, STJ Sinotubular junction, SCA Subcommisural aortic annuloplasty

### 1.3 Therapieoptionen der Aortenklappenerkrankungen

Die Therapie der Aortenklappenerkrankungen umfasst medikamentöse, chirurgische und interventionelle Optionen.

Da die medikamentöse Therapie bei diesen Erkrankungen keinen kurativen Ansatz darstellt und somit nicht das Vorgehen der Wahl ist, soll hierauf nur kurz eingegangen werden.

Bisher konnte in Studien kein signifikanter Effekt der medikamentösen Therapie auf den Krankheitsverlauf gezeigt werden. Sie ist lediglich geeignet, die Beschwerden, die der Grunderkrankung zuzuschreiben sind zu mildern und sollte somit begleitend initiiert werden (8, 14, 15).

Die AS wie auch die AI können chirurgisch behandelt werden. Zunächst soll der chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) beschrieben werden.

Diese Operation erfolgt in Vollnarkose. Über eine mediane Sternotomie wird ein Zugang zum Herzen erlangt und der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) etabliert. Über die HLM wird das venöse Blut über einen Oxygenator oxygeniert und über den arteriellen Schenkel zurück in den Kreislauf gebracht, zudem werden eine linksventrikuläre Ventkanüle über die linke obere Pulmonalvene und ein Ventkatheter in der Aorta platziert, zum einen um Bluttrockenheit im OP-Feld zu gewährleisten, und um kardioplege Lösung zu applizieren. Bei der AI ist Letzteres nicht über die Aortenwurzel möglich und die kardioplege Lösung wird entweder direkt mit einem selektiven Koronarkatheter über die Koronarostien oder über einen retrograden Katheter über den Sinus coronarius appliziert. Wenn die systemische Heparin-gabe erfolgt ist, wird die extrakorporalen Zirkulation angefahren. Es erfolgt die elektrische Induktion von Kammerflimmern, das Abklemmen der Aorta und anschließend die Gabe der kardioplegen Lösung (16). Dann wird die Aorta eröffnet, die native Aortenklappe exponiert und die Klappe exzidiert. Mittels Klappenstempel wird die passende Größe für die Aortenklappenprothese bestimmt und filzamierte Nähte in U-Naht Technik im Aortenklappenannulus vorgelegt, diese durch den Nahtring der Aortenklappenprothese gestochen und die Klappe daran herunter bis in den Anulus geführt und anschließend eingeknotet. Sowohl biologische als auch mechanische Prothesen können in dieser Technik implantiert werden (17).

Ebenso ist der minimalinvasive Aortenklappenersatz ein etabliertes Verfahren. Es erfolgt eine mediane Inzision des Sternums bis zum 4. Interkostalraum und anschließend die Ausleitung des Schnitts nach parasternal rechts (J-förmig) oder zusätzlich noch nach links (T-förmig). Auch Zugänge über eine anteriore Thorakotomie durch den 2. Interkostalraum rechts können bei ausgewählten Patienten geeignet sein. Der restliche Verlauf der Operation entspricht dem klassischen AKE (18).

Bei einer Vielzahl der Patienten mit AI besteht eine begleitende Bindegewebserkrankung, welche oft mit Aneurysmen der Aortenwurzel einhergeht. Diese Patienten können mit einem klappenerhaltenden Ersatz der Aorta versorgt werden, was häufig schon eine Korrektur der AI zur Folge. Das wohl verbreitetste Verfahren ist der klappenerhaltende Ersatz der Aorta nach David. Bei dieser Operation wird der pathologisch erweiterte Teil der aufsteigenden Aorta, die Sinus und der sinutubuläre Übergang entfernt, nur die morphologisch intakte Aortenklappe bleibt erhalten, sowie ein kleiner Teil der angrenzenden Aorta zur Einnaht in eine rohrförmige Gefäßprothese. Anschließend werden die zuvor exzidierten Koronarostien reimplantiert (19, 20).

Ein weiteres Verfahren ist die Rekonstruktion nach Yacoub. Sie folgt den gleichen Prinzipien, wie die Rekonstruktion nach David, es unterbleibt hierbei aber die zirkumferentielle Stabilisierung der Aortenwurzel (21). Zur Veranschaulichung dient Abbildung 3.

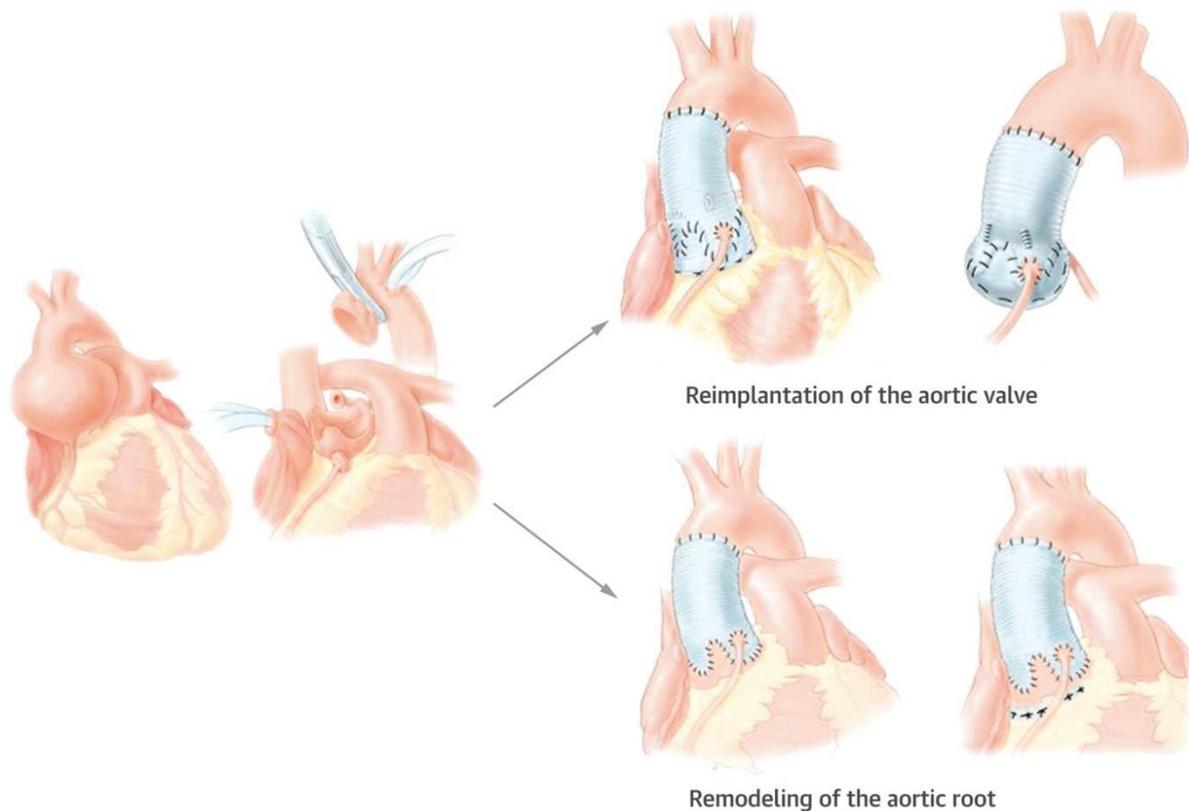


Abb. 3 Schematische Darstellung der Reimplantationstechnik nach David (rechts oben) und der Remodellierungstechnik nach Yacoub (rechts unten)

Wenn zusätzlich noch eine Pathologie an der Aortenklappe besteht, wird zusätzlich die krankhaft veränderte Aortenklappe entfernt und entweder durch ein biologisches oder mechanisches Conduit ersetzt (22). Hier zur Veranschaulichung die schematische Darstellung der Erstprozedur nach Bentall.

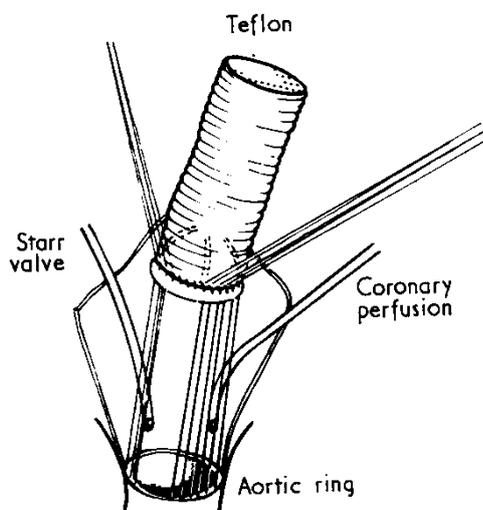


Abb. 4 Bentall-Prozedur mit klappentragendem Conduit

Bei einer reinen Pathologie der Taschenklappen besteht die Möglichkeit der Aortenklappenrekonstruktion. Diese kann über eine komplette oder obere Teilsternotomie erfolgen. Die native Klappe bleibt erhalten und wird durch verschiedene Techniken rekonstruiert. So kann ein prolabierender Anteil einer Tasche durch Plikationsnähte am Taschenrand korrigiert oder das überschüssige Taschenmaterial mittels filzverstärkter Nähte im Bereich der Kommissuren fixiert werden. Sollte eine Restriktion oder Verdickung des Taschenrandes für die AI verantwortlich sein, kann mittels Perikardpatch eine Taschenklappenextension erfolgen, welcher am freien Rand der Tasche mittels fortlaufender Nahttechnik rekonstruiert wird. Bei vereinzelt Perforationen nach infektiösen Endokarditiden können diese ebenfalls mit Hilfe von Perikardpatches rekonstruiert werden (23).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der Aortenklappenerkrankungen ist die mittels kathetergestützten Verfahren, auf welche im folgenden Abschnitt ausführlich eingegangen werden soll.

#### 1.4 Geschichte und technische Entwicklung der Transkatheter Herzklappen

Seit die erste kathetergestützte Aortenklappe 2002 durch Alain Cribier zur Behandlung eines Patienten mit hochgradiger AS implantiert wurde (24) hat diese Technik enorme technische und prozedurale Entwicklungsschritte durchlaufen und eine beispiellose Erfolgsgeschichte erlebt. Bis zu ihrer Einführung war der Goldstandard der Versorgung der AS der chirurgische AKE. Jedoch konnten Hoch-Risiko Patienten oftmals nicht versorgt werden. Nach Einführung der Transkatheter Herzklappen (transcatheter heart valve, THV) war es nun möglich auch dieses Patientenkollektiv zu versorgen (25, 26). Die Kommerzialisierung der Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) erfolgte, als in großen Studien ihre Überlegenheit gegenüber der medikamentösen Therapie, sowie die Nichtunterlegenheit in der 1- und 5-Jahres Mortalität gegenüber dem chirurgischen AKE in einem Hochrisiko-Patientenkollektiv gezeigt werden konnte (27-29).

Anders als bei den chirurgisch verfügbaren Klappen, bei denen es über die letzten Jahre weniger technische oder prozedurale Neuerungen gab, sind die THV einer enormen Entwicklung unterworfen. Dies betrifft periinterventionellen Aspekte, wie

präoperative Prozedurplanung mittels Computertomographie (CT) -Untersuchung oder Operateurserfahrung, als auch technische Weiterentwicklungen an den TAVI-Systemen selbst (30, 31).

Der Aufbau der THV unterscheidet sich grundlegend von denen chirurgischer Klappen. Bei diesen Klappen gibt es zum einen die in einem Stent befestigte Bioprothese und den Einführungskatheter, mit dem die Prothese in Position gebracht und freigesetzt wird (32, 33). Für die Planung der Prozedur ist eine CT-Untersuchung unabdingbar. So wird unter Zuhilfenahme einer speziellen Auswertungssoftware der Zugangsweg, die Klappengröße und die perpendikuläre Ausrichtung zur nativen Anulusanatomie bestimmt. Ebenso kann im CT die Kalzifizierung der einzelnen Taschen sowie der subvalvulären Strukturen identifiziert und somit die korrekte Klappenwahl für die individuelle Anatomie getroffen werden (34).

Die größten Entwicklungsschritte im Bereich der Zweit- und Drittgenerationsklappen sind zum einen die Verbesserung der Anulus-abdichtenden Eigenschaften. Durch die verbesserten Anulus-abdichtenden Eigenschaften konnten die Raten an paravalvulären Leckagen (PVL) vermindert werden. Die PVL beschreibt die residuelle AI nach TAVI durch Regurgitation am Stent der THV vorbei. Diese sind mit einem geringeren Überleben vergesellschaftet. Weitere Punkte sind die verbesserte Steuerbarkeit, geringere Raten permanenter Herzschrittmacherimplantationen und die deutliche Verkleinerung der Einführungskatheter, was wiederum die Komplikationen am Zugangsweg verringert hat. (35-37).

Der überwiegende Teil der Klappen wird heute über einen endovaskulären transfemorale Weg implantiert. Grundsätzlich können die verschiedenen TAVI-Systeme nach der Art des Freisetzungsmechanismus unterschieden werden, wie nachfolgend erläutert.

## 1.5 Unterschiedliche Typen von Transkatheter Herzklappen

### 1.5.1 Ballon-expandierbare Klappensysteme

Das Prinzip der ballon-expandierbaren (BE) Klappen wurde erstmals 1992 durch den Dänen Henning Rud Andersen beschrieben. Er installierte erstmals eine Herzklappe innerhalb eines expandierbaren Stents, welche auf einen deflatierten Ballon aufgebracht wurde. Im Tiermodell steuerte er die Klappe retrograd über die Aorta in

die Aortenwurzel und führte durch Inflation des Ballons die Implantation durch (38). Diesem Prinzip folgen auch noch die neuesten Klappenmodelle. Da aktuell nur eine BE-THV kommerziell verfügbar ist, soll auf das Drittgenerations-Modell näher eingegangen werden.

#### Edwards Sapien 3/Sapien 3 Ultra

Die Edwards Sapien 3/Sapien 3 Ultra TAVI (Edwards Lifesciences, Inc., Irvine, CA, USA) ist eine bovine THV, bestehend aus einem Stent, der aus Kobalt-Chrom gefertigt ist und deren Stent aus vier Stentreihen besteht, welche versetzt zueinander angeordnet sind. Zudem wurde der Außen- sowie Innenteil des Stents mittels einer Polyethylene terephthalate (PET) Schürze versehen, um PVL vorzubeugen. Die Klappe steht in vier Größen zur Verfügung (Sapien 3 Ultra: 20, 23, 26 mm /Sapien 3: 29mm) und deckt einen CT-graphischen Anulusdiameter von 18,6-29,5mm ab. Durch ein im Zweitgenerationsmodell entwickeltes Einführbesteck konnte der Diameter verkleinert werden und liegt für das transfemorale (TF) System bei 14 und 16 Fr. Die Sapien 3 Ultra THV steht sowohl für den TF als auch für den transapikalen (TA) Zugang zur Verfügung und erhielt 2018 die Conformité Européenne (CE) - Zertifizierung (39, 40).



Abb. 5 Die Edwards Sapien 3 Ultra Transkatheter Herzklappe

#### 1.5.2 Selbst-expandierbare Klappensysteme

Selbst-expandierbare (SE) Klappen folgen hingegen einem anderen Prinzip. Hierbei ist die Klappe in einen Nitinolstent eingehängt. Nitinol ist eine Nickellegierung, welche bei Körpertemperatur einem „Memory“-Effekt unterliegt. Diese Prothesen werden in

Eiswasser in den Implantationskatheter geladen. Nach Einbringen des Einführbestecks, wird der klappentragende Katheter in den Anulus eingebracht und perpendicular zur nativen Anulusanatomie ausgerichtet. Anschließend wird der Freigabemechanismus betätigt und die Klappe sukzessive freigesetzt. Die erste Implantation einer selbst-expandierbaren Klappe wurde 2005 durch Grube und Kollegen in Siegburg durchgeführt (41, 42).

#### Boston Scientific Acurate

Zunächst soll die Boston Scientific Acurate (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) beschrieben werden, welche zur Behandlung der AI an unserem Zentrum eingesetzt wurde: diese THV ist sowohl als TA (noch bis Ende 2020 verfügbar), wie auch als TF-Klappe verfügbar. Zu Beginn war sie nur als TA Format verfügbar und erhielt 2011 ihre CE-Zertifizierung (43).

Die neueste Generation der TF-Systeme ist die Boston Scientific Acurate neo TF, eine porcine Perikardklappe mit supraannulärer Klappenposition, die aus einem selbstexpandierbaren Nitinolrahmen besteht und deren Einführbesteck einen Durchmesser von 18 Fr aufweist. Die Klappe öffnet sich zunächst am aortalen Stentende, die obere Stentkrone kommt oberhalb der nativen Tasche zum Liegen und bietet so Stabilisierung. Die dann freigesetzten aortalen Stentbögen dienen der axialen, bzw. perpendicularen Ausrichtung im Anulus. Nach Freigabe des ventrikulären Stentanteils ist die Klappe fest verankert. Der untere Teil des Stents dient auch der Abdichtung im Anulus. Mit dieser Klappe können Anulusdiameter von 19 – 27 mm bedient werden (44).

Die Boston Scientific Acurate neo TA Prothese ist ebenfalls eine aus einem SE Nitinolrahmen aufgebaute TAVI. Die Prothese entspricht dem TF-Modell. Hier stehen ebenso wie bei dem TF-Modell drei verschiedene Größen zur Verfügung, die einen Anulusdiameter von 19–27mm abdecken. Der Freisetzungsmechanismus folgt dem analog zum TF-System (45).



Abb. 6. Boston Scientific Acurate neo THV in ihrem Aufbau

### JenaValve

Die JenaValve THV (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany) ist eine porzine Klappe, die auf einem Nitinol-Stent aufgebracht und von TA zu implantieren ist. Das Einführbesteck hat einen Durchmesser von 32 Fr. Die Klappe wird in den nativen Aortenannulus eingebracht. In einem ersten Schritt werden die Fühler der Klappe anatomisch korrekt in den Sinus der nativen Aortenklappe positioniert. Dies wird fluoroskopisch kontrolliert. Im nächsten Schritt wird ein Clip-Mechanismus ausgelöst, mit dem die nativen Klappentaschen zwischen den entsprechenden Stentanteilen geklippt werden. Im letzten Schritt wird der aortale Stentanteil entfaltet und die Klappe komplett freigesetzt. Die Klappe steht in drei verschiedenen Größen zur Verfügung für Anuli im Bereich von 21 bis 27 mm. Seit 2011 besaß die Klappe das CE-Mark (46). Sie ist aktuell kommerziell nicht mehr nicht verfügbar. Zurzeit wird ein TF-Modell der JenaValve in Rahmen von Studien erprobt.

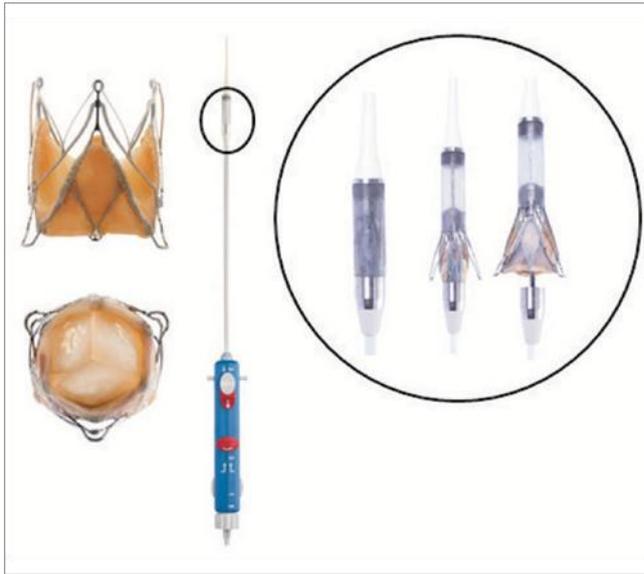


Abb. 7 JenaValve mit Einführbesteck und Expansionsmechanismus

### 1.5.3 Mechanisch-expandierbare Klappensysteme

#### Direct Flow

Die Direct Flow THV (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, CA, USA) ist eine trikuspidale, porzine Herzklappe. Die Klappe ist an einen aufblasbaren Rahmen befestigt, der zudem eine Polyester-Manschette besitzt, welche der Abdichtung dient. Für die Implantation, welche von transfemorale erfolgt, wird der äußere Rahmen mit Kochsalz-Lösung und Kontrastmittel inflatiert. Die Klappe ist zu diesem Zeitpunkt voll repositionierbar und kann nach voller Entfaltung wieder deflatiert und neu positioniert werden. Bei korrekter Positionierung wird die Kochsalz-Kontrastmittel-Lösung durch ein Epoxid-Harz ausgetauscht, welches aushärtet. Die Klappe ist in den Größen von 23 und 25mm für Anuli von 18 - 25 mm verfügbar (47).

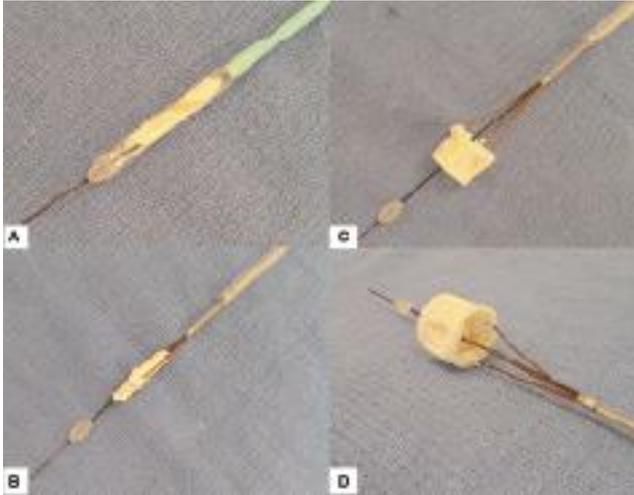


Abb. 8 Direct Flow THV auf dem Einführbesteck und ihr Expansionsmechanismus

## 1.6 Leitliniengerechte Behandlung der Aortenklappenerkrankungen

Die Entscheidung zur Behandlungsstrategie der Erkrankungen der Aortenklappe werden gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Herzchirurgie (EACTS) und der Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) getroffen. Die aktuelle Fassung der Leitlinien beider Gesellschaften wurde 2017 erarbeitet.

Für die Behandlung der AS ist deren Graduierung mittels Echokardiographie ausschlaggebend. Die in Abbildung 9 dargestellten Parameter dienen zur Graduierung der AS.

Recommendations for grading of AS severity

	<b>Aortic sclerosis</b>	<b>Mild</b>	<b>Moderate</b>	<b>Severe</b>
Peak velocity (m/s)	≤2.5 m/s	2.6–2.9	3.0–4.0	≥4.0
Mean gradient (mmHg)	–	<20	20–40	≥40
AVA (cm <sup>2</sup> )	–	>1.5	1.0–1.5	<1.0
Indexed AVA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	–	>0.85	0.60–0.85	<0.6
Velocity ratio	–	>0.50	0.25–0.50	<0.25

When velocity ratio is used, a ratio <0.25 is considered to indicate severe AS.

Abb. 9 Einteilung des Schweregrads der Aortenklappenstenose

AS aortic stenosis, AVA aortic valve area

Nach Diagnosestellung einer hochgradigen AS, kann entsprechend der Leitlinien bei Patienten mit erhaltener LVEF, körperlicher Aktivität und dem Nicht-Vorhandensein von Risikofaktoren die Re-Evaluation in 6 Monaten stattfinden oder das Zuwarten bis zum Auftreten von Symptomen erfolgen. Allen anderen Patienten sollten einer Intervention zugeführt werden.

Grundsätzlich empfehlen die Leitlinien, dass Entscheidungen bezüglich des Vorgehens bei Klappenerkrankung im interdisziplinären Heart Team, bestehend aus Herzchirurgen und Kardiologen erfolgen sollten. Abbildung 10 soll Hilfestellung bei der Entscheidungsfindung für das jeweils zu favorisierenden Verfahren geben.

**Table 7:** Aspects to be considered by the Heart Team for the decision between SAVR and TAVI in patients at increased surgical risk (see Table of Recommendations in section 5.2.)

	Favours TAVI	Favours SAVR
<b>Clinical characteristics</b>		
STS/EuroSCORE II <4% (logistic EuroSCORE I <10%) <sup>a</sup>		+
STS/EuroSCORE II ≥4% (logistic EuroSCORE I ≥10%) <sup>a</sup>	+	
Presence of severe comorbidity (not adequately reflected by scores)	+	
Age <75 years		+
Age ≥75 years	+	
Previous cardiac surgery	+	
Frailty <sup>b</sup>	+	
Restricted mobility and conditions that may affect the rehabilitation process after the procedure	+	
Suspicion of endocarditis		+
<b>Anatomical and technical aspects</b>		
Favourable access for transfemoral TAVI	+	
Unfavourable access (any) for TAVI		+
Sequelae of chest radiation	+	
Porcelain aorta	+	
Presence of intact coronary bypass grafts at risk when sternotomy is performed	+	
Expected patient–prosthesis mismatch	+	
Severe chest deformation or scoliosis	+	
Short distance between coronary ostia and aortic valve annulus		+
Size of aortic valve annulus out of range for TAVI		+
Aortic root morphology unfavourable for TAVI		+
Valve morphology (bicuspid, degree of calcification, calcification pattern) unfavourable for TAVI		+
Presence of thrombi in aorta or LV		+
<b>Cardiac conditions in addition to aortic stenosis that require consideration for concomitant intervention</b>		
Severe CAD requiring revascularization by CABG		+
Severe primary mitral valve disease, which could be treated surgically		+
Severe tricuspid valve disease		+
Aneurysm of the ascending aorta		+
Septal hypertrophy requiring myectomy		+

CABG: coronary artery bypass grafting; CAD: coronary artery disease; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LV: left ventricle; SAVR: surgical aortic valve replacement; STS: Society of Thoracic Surgeons; TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

<sup>a</sup>STS score (calculator: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>); EuroSCORE II (calculator: <http://www.euroscore.org/calc.html>); logistic EuroSCORE I (calculator: <http://www.euroscore.org/calce.html>); scores have major limitations for practical use in this setting by insufficiently considering disease severity and not including major risk factors such as frailty, porcelain aorta, chest radiation etc [103]. EuroSCORE I markedly overestimates 30-day mortality and should therefore be replaced by the better performing EuroSCORE II with this regard; it is nevertheless provided here for comparison as it has been used in many TAVI studies/registries and may still be useful to identify the subgroups of patients for decision between intervention modalities and to predict 1-year mortality.

<sup>b</sup>See section 3.3, general comments, for frailty assessment.

Abb. 10 Hilfestellung bei Heart Team Entscheidungen für Transkatheter Aortenklappen Implantation oder chirurgischen Aortenklappenersatz

So empfehlen die Leitlinien grundsätzlich, dass Patienten in Zentren mit beiden Fachdisziplinen (Herzchirurgie/Kardiologie) behandelt und der Entschluss zur

Intervention gemeinsam getroffen werden soll. Intermediär- und Hoch-Risiko Patienten sollten bevorzugt mittels TAVI versorgt werden, junge Patienten mit niedrigem Risikoprofil mittels chirurgischem AKE. Dies dient nur als Hilfestellung und jeder Patient muss individuell diskutiert werden.

Auch bei der AI ist der Goldstandard zur Diagnosestellung die Echokardiographie, kann aber bei gegebener Pathologie um CT oder Magnetresonanztomographie erweitert werden. Die nachfolgende Tabelle gibt Hilfestellung ab wann eine Intervention notwendig wird.

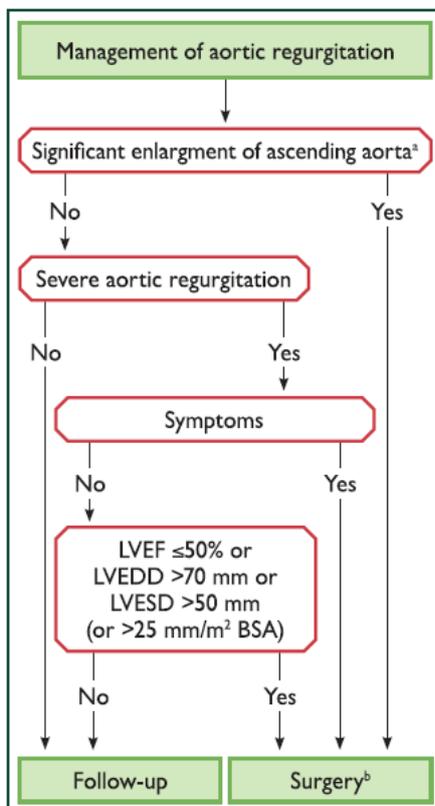


Abb. 11 Intervention bei Aortenklappeninsuffizienz

LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEDD linksventrikulärer end-diastolischer Diameter LVESD linksventrikulärer end-systolischer Diameter BSA body surface area

Der Diameter der ascendierenden Aorta ist ein wichtiger Parameter, ebenso wie die LV-Diameter. Symptomatische Patienten sollten behandelt werden. Bei Vorliegen einer eingeschränkte LVEF, einer krankhaften Erweiterung der Aorta, oder einer zusätzlich vorliegenden Bindegewebserkrankung, wird ein operatives Vorgehen klar empfohlen. Interventionelle Therapien mittels TAVI werden ausgespart. Aktuell ist keine THV kommerziell verfügbar, welche eine Zulassung zur Behandlung der AI

besitzt (48). Dies ist zwei wichtigen Punkten geschuldet: zum einen basiert der Verankerungsmechanismus der meisten THV auf der Expansion des Klappenstents in das Widerlager der nativen verkalkten Aortenklappe, zum anderen sind die Durchmesser von Aortenklappenanuli bei AI häufig in einem Größenbereich, in denen die Anwendung von THV nicht mehr empfohlen wird (49).

## 2. Fragestellung

Die TAVI hat sich seit ihrer Einführung zu einem etablierten Verfahren zur Behandlung der AS entwickelt und ist einem breiten Patientenkollektiv zugänglich. Auch ist ihr Einsatz in den aktuellen Leitlinien der EACTS und ESC klar formuliert.

Bei der AI gibt es nur ein geringes Maß an Erfahrung mit interventionellen Klappen, was der Implantationstechnik, bzw. dem Verankerungsmechanismus der Klappen geschuldet ist. So gibt es keine klaren Empfehlungen zur Behandlung von Hoch-Risiko Patienten mittels TAVI.

In der nachfolgenden Serie von Hoch-Risiko Patienten mit AI soll erarbeitet werden, ob die TAVI bei AI ein sicheres Verfahren mit akzeptablen Ergebnissen ist und einem breiteren Patientenkollektiv zu Verfügung gestellt werden sollte.

Folgende Punkte sollen ausgearbeitet werden

- Welche Patientencharakteristika weist das Patientenkollektiv auf?
- Welche Strategien zur Klappenwahl wurden gewählt?
- Welche Schlussfolgerungen zur Etablierung zukünftige Behandlungsstrategien können abgeleitet werden?

### **3. Material und Methoden**

#### 3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Für die Datenerhebung wurden alle Patienten berücksichtigt, welche im Zeitraum von Januar 2011 bis Januar 2020 mittels TAVI am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (UHZ) versorgt wurden. Alle Patienten wurden der interventionellen Therapie nach ausführlicher Befunddiskussion sowie Visite durch das interdisziplinäre Heart-Team zugeführt.

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte retrospektiv. Hierzu wurde die elektronische Patientenakte herangezogen. Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 3447 Patienten mittels TAVI im UHZ versorgt. Von diesen 3447 Patienten wurde 3415 Patienten wegen einer AS behandelt, 32 Patienten erhielten eine TAVI bei nicht kalzifizierter AI.

#### 3.2 Verwendete Klappentypen

Für das beschriebene Patientenkollektiv wurden insgesamt 4 verschiedene Klappentypen verwendet, welche bereits zuvor in ihrem Design, ihre Handhabung sowie ihrem Expansionsmechanismus erläutert wurden.

Implantiert wurden die JenaValve (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany), Acurate neo (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Direct Flow (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, CA, USA) und Sapien 3/Sapien Ultra (Edwards Lifesciences Irvine, CA, USA).

#### 3.3 CT-graphische Evaluation und Oversizing

Zur Planung der Intervention bekommen alle Patienten eine EKG-getriggerte CT-Untersuchung mit Kontrastmittel. Diese wird in eine spezielle Computersoftware gespeist anhand derer die Prozedur geplant wird. Die 3Mensio-Software (3mensio Medical Imaging, Bilthoven, Netherlands) kann für alle Arten der dreidimensionalen Gefäßrekonstruktion genutzt werden und auch zur Analyse der Aortenwurzel und Aortenklappe.

Mit der Software kann der Zugangsweg, die Gefäßdiameter, wie auch den Kalzifizierungsgrad der Gefäße bestimmt werden. Die Aortenwurzel wird detailliert vermessen. So kann das Verhältnis der Prothesengröße zum effektiven Anulusdiameter errechnet werden, das sogenannte „Oversizing“ kann evaluiert werden. Detailliert wird im nächsten Absatz darauf eingegangen. Um eine Okklusion der Koronarostien zu vermeiden, wird der Abstand der Koronararterien zum Anulus bestimmt. Für das korrekte Absetzen der THV wird noch die perpendikuläre Ausrichtung zur nativen Anulusanatomie berechnet.

Für die Implantation der THV ist ein gewisses „Oversizing“ notwendig. Das bedeutet, dass zunächst der Anulus der nativen Aortenklappe bestimmt wird. Da bei der AI der Kalk der nativen Klappe zur Verankerung der THV fehlt, muss die Größe der zu implantierenden Klappe so gewählt werden, dass sie fest im Aortenanulus verankert ist, es aber durch eine zu große Klappe nicht zu einer Ruptur desselben kommt. Beschrieben ist ein „Oversizing“ von 15-20%, welches auch mittels einer Formel berechnet werden kann. Die Oversizing-Index-Formel sieht wie folgt aus:  $[(\text{device nominal perimeter/area}) / (\text{annulus/perimeter area measured by CT}) - 1] \times 100$  (50). Jedoch gibt es hierzu keine großen Patientenkollektive oder Studien, sodass der überwiegende Teil des „Oversizings“ empirischen Maßstäben folgt.

### 3.4 Operationsverfahren

Alle Operationen finden in einem speziellen Hybrid-Operationssaal statt, in dem zum einen ein Röntgenanlage zur Verfügung steht, um die TAVI-Prozedur durchführen zu können und zum anderen eine HLM, sowie ein komplettes Operationsequipment, so dass im Notfall eine Konversion zum AKE oder andere chirurgische Prozeduren möglich sind.

#### 3.4.1 Der transapikale Zugang

Die TA-Implantation erfolgt in Vollnarkose. Hinzu kommen die Installation einer invasiven Blutdruckmessung und die Anlage eines zentralen Venenverweilkatheters. Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgt eine linksanterolaterale Minithorakotomie im Bereich des Apex auf Höhe des zuvor im CT errechneten Interkostalraums. Anschließend wird der Rippenzwischenraum freipräpariert und es

erfolgt das Aufsuchen des Apex. Nach Eröffnen des Perikards, werden an der zu punktierenden Stelle des Myokards zwei filzarmierte U-Nähte vorgelegt, der Apex punktiert und ein weicher Draht zur antegraden Klappenpassage eingeführt und später durch einen steifen Draht zur Einführung des Einführbestecks der THV ausgetauscht. Zudem werden epikardiale Schrittmacherdrähte aufgebracht. Zeitgleich erfolgt die Punktion der Leistengefäße. Über eine arterielle Punktion wird ein Katheter in die Aortenwurzel gelegt, um diese mit Kontrastmittel darzustellen. Zudem wird einen venösen Zugang über die Leiste gelegt, um im Notfall eine vorübergehende extrakorporale Zirkulation etablieren zu können. Über den steifen Führungsdraht im Apex wird nun das Einführbesteck der THV auf Höhe des Anulus vorgebracht und in der zuvor berechneten Perpendikularität und entsprechend des Freisetzungsmechanismus der jeweiligen Klappe freigegeben. Anschließend wird die implantierte Klappe mittels Gabe von Kontrastmittel und der transösophagealen Echokardiographie auf ihre Dichtigkeit geprüft und alle Installationen entfernt. Der apikale Zugang wird mittels der vorgelegten U-Nähte verschlossen, nach Prüfung auf Bluttrockenheit wird eine Drainage in den linksseitigen Pleuraraum eingelegt, die Wunde verschlossen und der Patient zur weiteren Überwachung auf die Intensivstation verbracht.

### 3.4.2 Der transfemorale Zugang

Die Implantation einer THV über einen transfemorale Zugangsweg folgt ähnlichen Prinzipien, erfolgt jedoch in aller Regel in Lokalanästhesie. Auch hier ist eine Installation von invasiver Blutdruckmessung und zentralem Venenverweilkatheter notwendig. Zudem werden beide Leistenarterien punktiert und über die sog. Interventionsseite der steife Draht in das Cavum des linken Ventrikels vorgebracht, über die kontralaterale Seite wird der Katheter zur Kontrastmittelapplikation über der Aortenwurzel installiert. Zudem wird ein venöser Zugang in der Leiste gelegt, der entweder zum Einschwenken eines temporären Schrittmachers dient oder in der Notfallsituation zum Anschluss der extrakorporalen Zirkulation. Anschließend wird analog zum TA-Zugang das Einführbesteck der THV eingeführt und die Klappe über den steifen Draht in Höhe des Aortenannulus positioniert und in perpendikulärer Ausrichtung abgesetzt. Es erfolgt die Dichtigkeitsprüfung mittels Kontrastmittel und alle Installationen werden entfernt. Der Verschluss der Leistenarterien erfolgt über

interventionelle Verschlussysteme, die venöse Leistenpunktion wird mittels Kompression verschlossen. Die Patienten werden zur Überwachung auf die Intensivstation verbracht.

Was beiden Prozeduren gemein ist, ist die invasive Gradientenbestimmung. Diese erfolgt jeweils vor und nach Absetzen der THV. Diese Messung erfolgt über Katheter, die zum einem im Cavum des linken Ventrikels und über der Aortenklappe in der Aorta liegen. Hierüber kann das Delta der Drücke über der Aortenklappe bestimmt werden und somit der Erfolg der Prozedur.

### 3.5 Datenerhebungen

Unter Verwendung von Microsoft Excel 2013 wurden die Daten in eine vorbereitete Datenmaske übertragen. Eingepflegt wurden prä- und perioperative Daten.

Anschließend wurde der postoperative Verlauf erhoben und kritische Ereignisse dokumentiert.

Um den 30-Tages-Verlauf auswerten zu können, wurden die Entlassungsbriefe der Rehabilitationseinrichtungen gesichtet, sowie Verlaufskontrollen durch die hauseigene Ambulanz und niedergelassene Kollegen ausgewertet.

Klinische Endpunkte wurde entsprechend der Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 Kriterien ausgewertet. Hier wurden einheitliche Endpunkte für den Erfolg einer TAVI-Prozedur festgelegt und erlauben so die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach THV-Implantationen in verschiedenen Studien. So sind folgende Endpunkte fester Bestandteil der Kriterien, welche immer beschrieben werden sollten.

- Mortalität
- Neu aufgetretener Herzinfarkt
- Neu aufgetretener Schlaganfall
- Blutungskomplikationen
- Akutes Nierenversagen
- Gefäßkomplikationen
- Herzreizleitungssystem-Störungen und Arrhythmien
- Andere TAVI-bezogene Komplikationen

Darüber hinaus sollte auch die Klappenfunktion beschrieben werden. Ein weiterer wichtiger Endpunkt ist der prozedurale Erfolg (Device Success). Dieser beinhaltet die

Abwesenheit von prozeduraler Mortalität, korrekte Positionierung einer THV in adäquater anatomischer Position und adäquate Hämodynamik der Neoklappe (kein Patienten-Prothesen- Mismatch, mittlerer transvalvulärer Druckgradient  $< 20$  mmHg oder maximaler Geschwindigkeit über der Klappe  $< 3$  m/s und keine moderate oder schwere Klappeninsuffizienz). Darüber hinaus ist auch die frühe Sicherheit (Early Safety) ein wichtiger Parameter. Diese beinhaltet die Gesamtmortalität, Schlaganfall, lebensbedrohliche Blutung, AKIN Stadium 2 oder 3 (beinhaltet Nierenersatzverfahren), Koronarobstruktion mit Indikation zur Koronarintervention, signifikante vaskuläre Komplikationen und Klappen-assoziierte Dysfunktionen mit Indikation zur Reintervention (Ballonvalvuloplastie, Transkatheter Aortenklappenimplantation, Chirurgischer Aortenklappenersatz) nach 30 Tagen. Auch klinische Effektivität (Clinical efficacy), sowie die Zeit-bezogene Klappen-Sicherheit können evaluiert werden (Time-related valve safety) (51).

### 3.6 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden aus der Datenmaske in Microsoft Excel 2013 direkt übertragen und ausgewertet.

Die deskriptive Statistik enthält einerseits stetige Daten, die in Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt wurden, andererseits nicht-stetige Daten, die in absoluter und relativer Verteilung dargestellt wurden.

Dichotome Variablen wurden mit dem Fisher's Exact Test ausgewertet, kontinuierliche Variablen mit dem t-Test. P-Werte wurden ohne multiple Testung errechnet und ein p-Wert  $< 0,05$  gilt als signifikant.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Präoperative Daten des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 32 Patienten mittels TAVI bei interventionsbedürftiger AI versorgt. Das versorgte Patientenkollektiv entspricht einem typischen Hoch-Risiko-Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von  $71,6 \pm 10,9$  Jahren und einem Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (log EuroSCORE I) von  $13,1 \pm 10,5\%$ , sowie einen Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS PROM) von  $4,1 \pm 2,0\%$ . Der überwiegende Anteil der Patienten war männlichen Geschlechts mit 56,2%. Eine Mehrzahl der Patienten litt zudem an schwerwiegenden Nebenerkrankungen. So hatten 50,0% eine arterielle Hypertonie, 53,1% eine koronare Herzerkrankung, 34,4% eine schwere Lungengerüsterkrankung und 31,3% der Patienten eine arterielle Verschlusskrankheit. Zudem war ein über ein Drittel (34,4%) der Patienten kardial voroperiert. Da es sich hierbei um ein schwer symptomatisches und somit behandlungsbedürftiges Patientenkollektiv handelte, wird nochmals durch die New York Heart Association (NYHA) Klasse klar, welche bei über 80% der Patienten bei  $\geq$  III lag. Die genaue Auflistung der präoperativen Daten können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1. Präoperative Patientencharakteristika

	Studiengruppe (n = 32)
Alter, Jahre	71,6 ± 10,9
Männliches Geschlecht, % (n)	56,2 (18)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,3 ± 5,2
logEuroSCORE I, %	13,1 ± 10,5
logEuroSCORE II, %	5,4 ± 4,4
STS PROM, %	4,1 ± 2,0
Diabetes mellitus, % (n)	15,6 (5)
Arterielle Hypertension, % (n)	50,0 (16)
Z.n. Apoplex, % (n)	15,6 (5)
Koronare Herzerkrankung, % (n)	53,1 (17)
Z.n. Sternotomie, % (n)	34,4 (11)
Arterielle Verschlusskrankheit, % (n)	31,3 (10)
Vorhofflimmern, % (n)	28,1 (9)
Z.n. Schrittmacher Implantation, % (n)	6,3 (2)
COPD <sup>∞</sup> > Gold II, % (n)	34,4 (11)
Kreatinin, mg/dl	1,6 ± 1,9
NYHA ≥ III, % (n)	81,3 (26)

BMI Body Mass Index, logEuroSCORE Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS-PROM Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, COPD Chronic obstructive pulmonary disease, NYHA New York Heart Association; <sup>∞</sup>COPD nach EuroSCORE Definitionen.

Die präoperativ gewonnenen Echokardiographieparameter zeigen, dass zwei Drittel (68,8%) der Patienten eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz aufwiesen und ein Drittel (31,2%) eine mindestens mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz. Der mittlere

Druckgradient über der Aortenklappe war nicht erhöht und die Ejektionsfraktion mit im Mittel  $50,2 \pm 11,9\%$  leichtgradig eingeschränkt. 28,1% der Patienten hatten eine begleitende höhergradige Mitralklappeninsuffizienz, sowie 31,2% eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Bei 50,0% bestand noch eine zusätzliche pulmonalarterielle Hypertonie. Detaillierte Echokardiographieparameter können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2. Präprozedurale Echokardiographieparameter

	Studiengruppe (n = 32)
Aortenklappeninsuffizienz Grad III, % (n)	68,8 (22)
Aortenklappeninsuffizienz Grad II, % (n)	31,2 (10)
AÖF vor Behandlung, cm <sup>2</sup>	2,2 ± 0,7
Maximaler Druckgradient (TTE), mmHg	17,4 ± 9,2
Mittlerer Druckgradient (TTE), mmHg	8,5 ± 4,7
Geschwindigkeitszeitintegral der Aortenklappe, cm	41,6 ± 13,5
Geschwindigkeitszeitintegral des LVOT, cm	22,9 ± 5,8
Mitralklappeninsuffizienz ≥ Grad II	28,1 (9)
Trikuspidalklappeninsuffizienz ≥ Grad II	31,2 (10)
Pulmonalarterielle Hypertonie*, % (n)	50,0 (16)
LVEF, %	50,2 ± 11,9

AÖF Aortenklappenöffnungsfläche, TTE Transthorakale Echokardiographie, LVOT Linksventrikulärer Ausflusstrakt, LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; \* nach EuroSCORE Definitionen.

#### 4.2 Perioperative Datenauswertung

Die Bestimmung des Aortenklappenannulus erfolgt mittels Computertomographie (multi-slice CT, MSCT). Hier wird der native Aortenklappenannulus bestimmt. Dieser Betrag im Mittel 24,9mm. Bei den Patienten die mit einer JenaValve versorgt wurden 25,3 mm, bei der Acurate Neo 23,1 mm, bei der Sapien 3 / Ultra 27,4 mm und bei der

Direct Flow 26,1 mm. Das bestimmte „Oversizing“ betrug 3,3%, 12.1%, 11.2% und 11.3% respektive (vgl. hierzu Tabelle3).

Tabelle 3. Oversizing gegliedert nach den verschiedenen THV

	Diameter des Aortenklappenanulus*, mm	Oversizing, %
Jena Valve (n=19)	25,3 ± 1,9	3,3 ± 2,9
Acurate Neo (n=9)	23,1 ± 1,3	12,1 ± 2,4
Sapien 3 (n=2)	27,4 ± 1,7	11,2 ± 1,0
Direct Flow (n=3)	26,1 ± 1,3	11,3 ± 5,4

\* nach Mehrschicht Computertomographie

Die Größen der verwendeten THV können Tabelle 4 entnommen werden. Etwa zu gleichen Teilen wurden ein transfemoraler (43,8%) und ein transapikaler (56,3%) Zugangsweg gewählt. Die Prozedurzeit lag im Mittel bei  $96,3 \pm 72,8$ min und die Durchleuchtungszeit betrug durchschnittlich  $15,1 \pm 11,1$ min. Je Prozedur wurde im Mittel  $205,1 \pm 90,6$ ml Kontrastmittel verbraucht. Bei einem Patienten mit bikuspider Aortenklappe wurde eine Ballon-Prädilatation vorgenommen. Bei drei Patienten (9,4%) war eine Nachdilatation notwendig. 71.8% (23/32 Patienten) der Patienten erhielt eine Intubationsnarkose. Weitere Daten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4. Intraprozedurale Daten

	Studiengruppe (n = 32)
Diameter des Aortenklappenanulus*, mm	24,9 ± 2,2
Verwendete Klappentypen, % (n)	
Jenavalve	56,3 (18)
23 mm	9,4 (3)
25 mm	9,4 (3)
27 mm	37,5 (12)
Direct Flow (29 mm)	9,4 (3)
Sapien 3 (29 mm)	6,3 (2)
Acurate neo	28,1 (9)
Größe S	3,1 (1)
Größe M	9,4 (3)
Größe L	15,6 (5)
Transfemoraler Zugang	43,8 (14)
Transapikaler Zugang	56,3 (18)
Prozedurzeit, min	96,3 ± 72,8
Fluoroskopiezeit, min	15,1 ± 11,1
Kontrastmittel, ml	205,1 ± 90,6
Predilatation, % (n)	3,1 (1)
Postdilataion, % (n)	9,4 (3)
Valve-in-valve intraprozedural, % (n)	9,4 (3)
Anästhesie, % (n)	
Intubationsnarkose	71,8 (23)

Transapikal	56,3 (18)
Transfemoral	15,6 (5)
Lokale Anästhesie/ Sedierung	28,2 (9)

\* nach Mehrschicht Computertomographie

Nachfolgend sind die Messungen der invasiven prozeduralen Druckmessungen aufgelistet. Hier zeigt sich ein deutlicher Anstieg der post-implantationem aortal gemessen diastolischen und mittleren arteriellen Druckwerten.

Die präprozedural und postprozedural gemessene Werte sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5. Intraprozedurale invasive Druckmessungen

	Studiengruppe (n = 32)
Prä-Implantation	
Invasiver maximaler Druckgradient, mmHg	5,8 ± 6,1
Invasiver mittlerer Druckgradient, mmHg	11,5 ± 7,8
LV systolisch, mmHg	117,9 ± 25,5
LV enddiastolisch, mmHg	17,7 ± 8,7
Aorta systolisch, mmHg	111,1 ± 28,7
Aorta enddiastolisch, mmHg	56,7 ± 17,1
Aorta mittlerer Druck, mmHg	63,4 ± 26,6
Herzfrequenz, x/min	73,1 ± 17,4
Post-Implantation	
Invasiver maximaler Druckgradient mmHg	2,6 ± 2,5
Invasiver mittlerer Druckgradient mmHg	6,9 ± 44
LV systolisch, mmHg	133,7 ± 23,7
LV enddiastolisch, mmHg	19,5 ± 14,5
Aorta systolisch, mmHg	129,4 ± 26,2
Aorta enddiastolisch, mmHg	70,5 ± 23,1
Aorta mittlerer Druck, mmHg	77,6 ± 23,9
Herzfrequenz, x/min	82,3 ± 18,8

LV Linksventrikulär

Zur besseren Veranschaulichung sind die Ergebnisse aus Tabelle 5 hier noch einmal graphisch dargestellt. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Anstieg der invasiv gemessenen Werte.

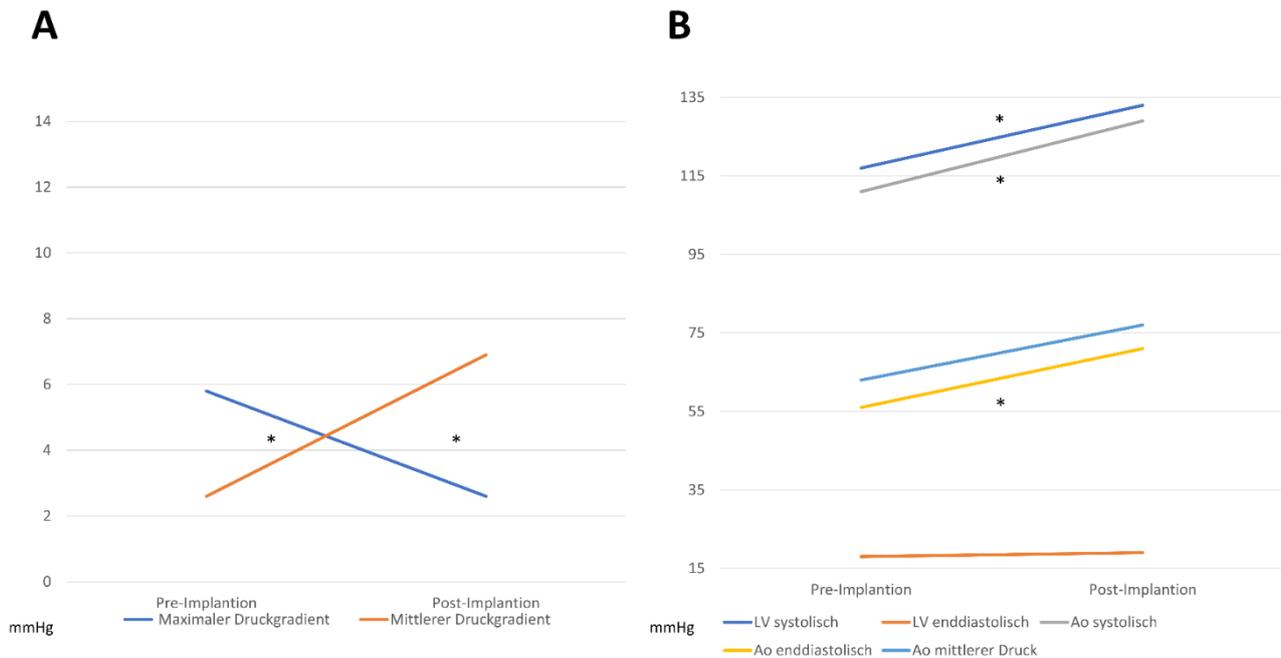


Abbildung 12. Vergleich der invasiven intraprozeduralen Druckmessungen vor und nach katheterinterventioneller Aortenklappenimplantation bei Aortenklappeninsuffizienz

Verlauf der invasiv gemessenen Druckgradienten vor und nach TAVI (A) sowie dokumentierter Anstieg der linksventrikulär und aortal gemessenen Drücke (B)

LV- Linker Ventrikel, Ao- Aorta; \*  $p < 0.01$

#### 4.3 Postprozedurale Daten des Patientenkollektivs

Die Auswertung der 30-Tages Ereignisse erfolgt entsprechend der VARC-2 Kriterien. Die Gesamtmortalität im Patientenkollektiv nach 30 Tagen betrug 9,4%, davon erlagen 6,3% einer kardiovaskulären oder ungeklärten Todesursache. Ein Patient erlitt einen Schlaganfall, 18,8% mussten wegen einer lebensbedrohlichen Blutungskomplikation behandelt werden. 12,5% der Patienten erlitten eine Komplikation am Zugangsweg (4/32 Patienten; 1/32 bei TA TAVI, 3/32 bei TF TAVI), ebenso viele entwickelten ein akutes Nierenversagen und 6.3% der Patienten benötigten nach der Prozedur einen permanenten Herzschrittmacher. Durchschnittlich verbrachten die Patienten  $2,1 \pm 1,5$  Tage auf der Intensivstation und  $10,6 \pm 7,1$  Tage im Krankenhaus. Der prozedurale

Erfolg (Device Success) in der Kohorte betrug 87,5%. Der prozedurale Erfolg ist zum einen durch zu erklären, dass bei zwei JenaValve Klappen auf Grund einer hochgradigen residuellen AI eine zweite THV implantiert werden musste, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen und dass zwei Patienten wegen der Dislokation einer bereits implantierten Klappe (eine JenaValve und eine Direct Flow Klappe) zur offenen Chirurgie konvertiert werden mussten. Die frühe Sicherheit (Early Safety) betrug 75%. Diese setzt sich zusammen aus einem verstorbenen Patienten, einen Schlaganfall und Ereignissen von Nierenversagen, sowie Blutungskomplikationen und Schrittmacherimplantation. Die Ergebnisse sind nochmal Tabelle 6 zu entnehmen.

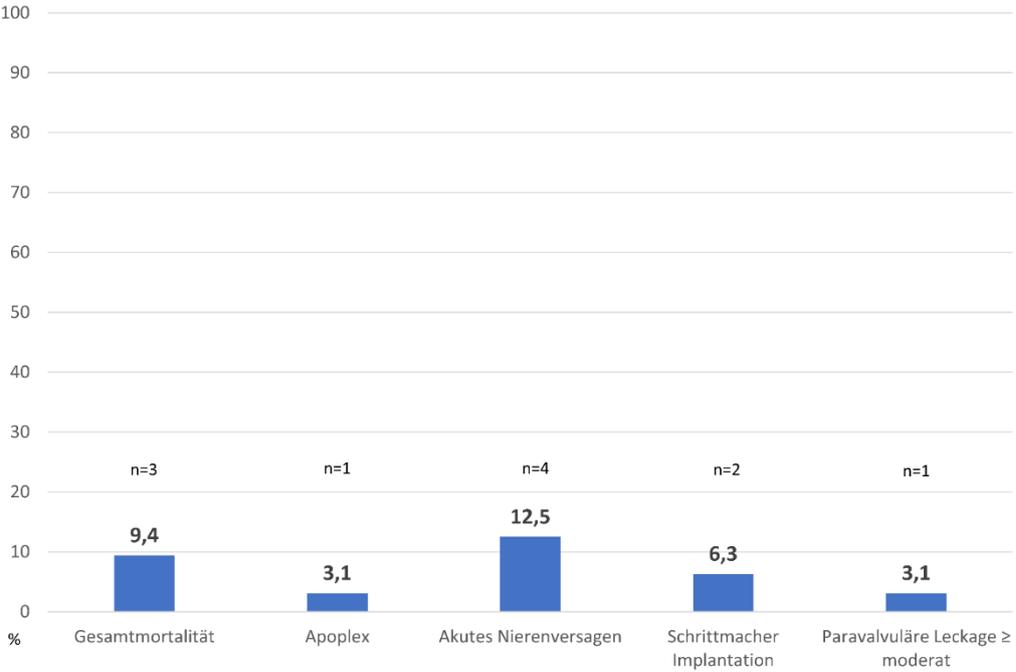
Tabelle 6. Klinische Ergebnisse nach 30 Tagen

	Studiengruppe (n = 32)
Gesamtmortalität, % (n)	9,4 (3)
Kardiovaskuläre/ unbekannte Todesursache, % (n)	6,3 (2)
Apoplex, % (n)	3,1 (1)
Myokardinfarkt, % (n)	0,0 (0)
Blutung (lebensbedrohend), % (n)	18,8 (6)
Zugangswegassoziierte Komplikationen, % (n)	12,5 (4)
Akute Nierenschädigung (AKIN* 2, 3), % (n)	12,5 (4)
Implantation permanenter Schrittmacher, % (n)	6,3 (2)
Device success <sup>†</sup> , % (n)	87,5 (28)
Early safety <sup>‡</sup> , % (n)	75,0 (24)
Verweildauer Intensivstation, Tage	2,1 ± 1,5
Verweildauer Krankenhaus, Tage	10,6 ± 7,1

\*AKIN Acute Kidney Injury Network; VARC-2 Definitionen: <sup>†</sup>Device success: Abwesenheit von prozeduraler Mortalität, korrekte Positionierung einer transkatheter Herzklappe in adäquater anatomischer Position, adäquate Hämodynamik der THV (kein Patienten-Prothesen-Mismatch, mittlerer transvalvulärer Druckgradient < 20 mmHg oder maximaler Geschwindigkeit über der Klappe < 3 m/s und keine moderate oder schwere Klappeninsuffizienz), <sup>‡</sup>Early safety nach 30 Tagen: Gesamtmortalität, Schlaganfall, lebensbedrohliche Blutung, AKIN Stadium 2 oder 3 (beinhaltet Nierenersatzverfahren), Koronarobstruktion mit Indikation zur Koronarintervention, signifikante vaskuläre Komplikationen, Klappen-assoziierte Dysfunktionen mit Indikation zur Reintervention (Ballonvalvuloplastie, Transkatheter Aortenklappenimplantation, Chirurgischer Aortenklappenersatz)

Die wichtigsten postprozeduralen Ereignisse sind nachfolgend einmal graphisch dargestellt.

Abbildung 14. Zentrale Ergebnisse nach Transkatheter Aortenklappen Implantation bei Aortenklappeninsuffizienz



In der postoperative Echokardiographie zeigt sich lediglich bei einem Patienten eine PVL größer als moderat. Bei einem weiteren Patienten konnte eine leichtgradige PVL festgestellt werden. Weitere Parameter sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7. Postprozedurale Echokardiographieparameter

	Studiengruppe (n = 32)
PVL $\geq$ moderat, % (n)	3,1 (1)
Leichtgradige PVL, % (n)	3,1 (1)
AÖF nach Behandlung, cm <sup>2</sup>	2,2 $\pm$ 0,5
Maximaler Druckgradient (TTE), mmHg	10,7 $\pm$ 4,6
Mittlerer Druckgradient (TTE), mmHg	5,4 $\pm$ 2,3
Geschwindigkeitszeitintegral der Aortenklappe, cm	37,2 $\pm$ 10,1
Geschwindigkeitszeitintegral des LVOT, cm	19,4 $\pm$ 5,1
Mitralklappeninsuffizienz $\geq$ Grad II	12,5 (4)
Trikuspidalklappeninsuffizienz $\geq$ Grad II	21,9 (7)
LVEF, %	46,3 $\pm$ 11,5

AÖF Aortenklappenöffnungsfläche, TTE Transthorakale Echokardiographie, LVOT Linksventrikulärer Ausflusstrakt, LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Wenn nun prä- und postinterventionelle Echokardiographieparameter verglichen werden, zeigen sich einige signifikante Unterschiede. Der maximale und mittlere Druckgradient über der Aortenklappe fallen nach der Prozedur signifikant ab, auch das Geschwindigkeitszeitintegral im linksventrikulären Ausflusstrakt, welches das Pendelvolumen beschreibt, nimmt signifikant ab. Detaillierte Unterschiede sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8. Vergleich prä- und postprozeduraler Echokardiographieparameter und invasiver Druckmessungen

	Studiengruppe, präprozedural (n = 32)	Studiengruppe, postprozedural (n = 32)	p-Wert
Echokardiographie			
AÖF, cm <sup>2</sup>	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,5	1,0
Maximaler Druckgradient, mmHg	17,4 ± 9,2	10,7 ± 4,6	<0,001
Mittlerer Druckgradient, mmHg	8,5 ± 4,7	5,4 ± 2,3	<0,01
Geschwindigkeitszeitintegral der Aortenklappe, cm	41,6 ± 13,5	37,2 ± 10,1	0,14
Geschwindigkeitszeitintegral des LVOT, cm	22,9 ± 5,8	19,4 ± 5,1	0,01
Mitralklappeninsuffizienz ≥ Grad II	28,1 (9)	12,5 (4)	0,21
Trikuspidalklappeninsuffizienz ≥ Grad II	31,2 (10)	21,9 (7)	0,57
LVEF, %	50,2 ± 11,9	46,3 ± 11,5	0,19
Invasive Druckmessungen			
Invasiver maximaler Druckgradient, mmHg	5,8 ± 6,1	2,6 ± 2,5	<0,01
Invasiver mittlerer Druckgradient, mmHg	11,5 ± 7,8	6,9 ± 4,4	<0,01
LV systolisch, mmHg	117,9 ± 25,5	133,7 ± 23,7	0,01
LV enddiastolisch, mmHg	17,7 ± 8,7	19,5 ± 14,5	0,55
Aorta systolisch, mmHg	111,1 ± 28,7	129,4 ± 26,2	<0,01
Aorta enddiastolisch, mmHg	56,7 ± 17,1	70,5 ± 23,1	<0,01
Aorta mittlerer Druck, mmHg	63,4 ± 26,6	77,6 ± 23,9	0,03

AÖF Aortenklappenöffnungsfläche, LVOT Linksventrikulärer Ausflusstrakt, LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV

Linksventrikulär

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Die Erkrankungen der Aortenklappe stellen einen nicht unwesentlichen Anteil der kardiovaskulären Erkrankungen des Erwachsenenalters dar (1, 2). Für die Behandlung der AS sind entsprechend internationaler Leitlinien die TAVI und der chirurgische AKE sich ergänzende Verfahren, deren Einsatz nach Beschluss im interdisziplinären Heart Team nach Risiko-Stratifizierung der Patienten getroffen werden (48).

Bei der AI präsentieren die Pathologien an der Klappe und den angrenzenden Strukturen eine Vielzahl an Morphologien (7- 9) und bedürfen einer genauen präoperativen Aufarbeitung eben dieser, um das richtige Vorgehen planen zu können (12,13). In den aktuellen Leitlinien der EACTS und ESC wird ein rein operatives Vorgehen empfohlen. Für Hoch-Risiko Patienten fehlt es an Empfehlungen und Therapieoptionen mittels THV werden komplett ausgespart (48). So bleibt nur der „Off-Label“ Einsatz der TAVI für das Hoch-Risiko Patientenkollektiv mit AI.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine kleine Serie von Hoch-Risiko Patienten untersucht, welche bei nicht-kalzifizierender AI mittels TAVI versorgt wurden. Im Folgenden sollen noch einmal die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit zusammengefasst werden.

- Die Patienten, welche bei AI mittels TAVI versorgt werden, machen insgesamt nur einen geringen Teil am Gesamtkollektiv der TAVI-Patienten aus. In dem beschriebenen Kollektiv waren es 0,9%. Zudem handelt es sich hier um ein Hoch-Risiko Kollektiv mit zahlreichen Komorbiditäten und/oder kardialen Voroperationen.
- In der vorliegenden Arbeit handelt sich um Erfahrungen aus einem klinischen Zentrum bei inoperablen Patienten und zufriedenstellenden klinischen Ergebnissen, wenn die Gesamtmortalität, die echokardiographischen, sowie hämodynamischen als auch die Klappen-bezogenen Endpunkte herangezogen werden.
- Aktuell sind noch keine verlässlichen Daten zur Wahl der adäquaten Prothesengröße vorhanden. So muss weiterhin auf empirische Daten

zurückgegriffen werden. Das beschriebene „Oversizing“ in der vorliegenden Arbeit von  $3,3 \pm 2,9\%$  für die JenaValve und  $11,2 \pm 1,0\%$  bis  $12,1 \pm 2,4\%$  für die restlichen Klappen scheint eine adäquate Strategie mit zufriedenstellenden hämodynamischen Ergebnissen zu sein.

- Das Komplikationsprofil ist ein anderes als bei Patienten mit AS. So sind die Schrittmacherraten mit 6,3% niedriger und auch die Raten an schwerwiegenden PVL sind mit 3,1% deutlich geringer. Dies könnte der zu Grunde liegenden Pathologie geschuldet sein.
- Nach Separation der Daten in Erst-Generations- und Zweit-, bzw. Dritt-Generations-Klappen, zeigen sich, den prozedurale Erfolg und die frühe Sicherheit betrachtet, möglicherweise bessere Ergebnisse bei den neueren Klappen. Höchstwahrscheinlich sind bessere Ergebnisse mit späteren Generationen von THV mit gesteigener Operateurerfahrung mit TAVI bei AI zu begründen.
- Die echokardiographischen Verlaufsdaten und die invasiv gemessenen Hämodynamik-Daten bestätigen eine adäquate Korrektur der AI.

Dies sind vielversprechende Ergebnisse, jedoch sind größere Patientenkollektive notwendig, um diese zu bestätigen und ausgereifte Behandlungsstrategien für dieses Patientenkollektiv zu etablieren.

## 5.2 Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext

Die TAVI hat die Behandlung der AS tiefgreifend verändert (52). So wurde die TAVI schnell zum Goldstandard der Behandlung der Hoch-Risiko Patienten mit AS. In weiteren großen randomisierten Studien, wie der Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER 2)-Studie und der Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients (SURTAVI)-Studie konnte gezeigt werden, dass die TAVI dem chirurgischen AKE nicht unterlegen ist und sogar überlegen, wenn ein transfemorale Zugangsweg gewählt wird (53, 54). Und auch die erweiterte

Indikation für die Anwendung der TAVI in Niedrig-Risiko-Patienten konnte bereits eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen AKE zeigen (55, 56). Aufgrund der fehlenden Leitlinienempfehlungen zum interventionellen Vorgehen bei AI sind hier große, randomisierte Studien nicht verfügbar. Dies liegt zum einem am „Off-Label“ Einsatz der THV für diese Indikation und zum anderen am Verankerungsmechanismus der THV, der auf der Befestigung der THV im Kalk der nativen Aortenklappe fundiert, der bei der nicht-kalzifizierenden AI nicht vorhanden ist (57).

Im Folgenden sollen beschriebene Serien zu TAVI bei AI mit unseren Ergebnissen verglichen werden:

Anwaruddin und Kollegen beschreiben in einer 2019 veröffentlichten Studie den Einsatz der SE-expandierbaren CoreValve/Evolut R Prothese bei 230 Patienten mit AI. Ein prozeduraler Erfolg wurde bei 81,7% der Patienten gesehen. Die 30-Tages Mortalität betrug 13,3%, die Schlaganfallrate 3,7%, die PPM Implantationsrate 19,4% und 10,5% der Patienten litten nach 30 Tagen an einer PVL  $\geq$  moderat. In dieser Studie wurde jedoch bei 81 Patienten die Erstgenerationsklappe CoreValve eingesetzt. Hier zeigt sich bei Durchsicht der Studie eine hohe Rate an sequentiell eingebrachten THV bei Versagen der CoreValve. Diese Klappe wurde in unserer Studie bei keinem Patienten zur Behandlung einer AI eingesetzt. Auch wenn unsere Studie deutlich bessere klinische und hämodynamische Ergebnisse zeigt, ist die Vergleichbarkeit auf Grund des THV Typs eingeschränkt (58).

Purita und Kollegen beschreiben in einer Serie von 24 Patienten, bei denen bei AI eine Acurate neo implantiert wurde, ein ähnliches Risikoprofil der Patienten sowie vergleichbare Ergebnisse: eine prozedurale Erfolgsrate von 87,5%, eine Mortalität von 4,1%, eine PPM Implantationsrate von 21,1% sowie eine Rate signifikanter PVL von 8,3%. Trotz der bei uns verwendeten leicht aggressiveren Strategie zur größeren Klappenwahl von  $12,1 \pm 2,4\%$  Oversizing für die Acurate neo (verglichen mit 10% in der beschriebenen Studie) sind sowohl unsere PPM Raten als auch Raten signifikanter PVL niedriger. Die Gründe hierfür sind spekulativ, könnten aber mit der Implantationshöhe der Klappen zusammenhängen oder der deutlich anders gewählten

Klappengröße. Des Weiteren wurden in unserer Arbeit verschiedene Klappen mit unterschiedlichen Risiken für bestimmte Komplikationen verwendet (59).

Für die einzig für AI zertifizierte THV, die JenaValve liegt ebenfalls eine publizierte Studie vor: hier wurden bei 31 Patienten ein prozeduraler Erfolg von 96,8% bei einer 30-Tages Mortalität von 12,9% erzielt. Die PPM Rate lag bei 6,4% und bei keinem Patienten wurde eine signifikante PVL innerhalb der ersten 30 Tage dokumentiert (60). Diese exzellenten Ergebnisse sind höchstwahrscheinlich des einzigartigen Expansionsmechanismus der JenaValve geschuldet, der letztendlich auch zur Zulassung zur Behandlung der AI führte. Die Klappe ist allerdings aktuell kommerziell nicht verfügbar.

Schofer und Kollegen beschreiben eine Serie von elf Patienten, welche bei nicht-kalzifizierender AI mittels Direct Flow behandelt wurden. Hier zeigt sich ein ähnliches Risikoprofil, wie in unserer Kohorte. Das mittlere Patientenalter lag bei  $74,7 \pm 12,9$  mit einem mittleren STS-Score von  $8,84 \pm 8,9$ . Die prozedurale Erfolgsrate wird mit 100% beschrieben und die frühe Sicherheit mit 91%. Bei drei Patienten wurde echokardiographisch eine PVL > moderat gesehen. Die guten 30-Tages Ergebnisse sind vermutlich dem Expansionsmechanismus der Direct Flow geschuldet, der nicht auf der Verankerung im Kalk der nativen Aortenklappe fußt (61).

Eine der größten verfügbaren Studien zu TAVI bei AI ist eine multizentrische Untersuchung von 2017. Yoon und Kollegen beschreiben hier die Ergebnisse von 331 Patienten, die eine TAVI bei AI erhalten haben. Vergleichbar zu unserer Studie wurden verschiedenste THV Systeme bei einem Hoch-Risiko Patientenkollektiv implantiert. Die Autoren konnten zeigen, dass bei den Zweitgenerationsklappen deutliche bessere Ergebnisse erzielt wurden. Insgesamt wurde ein prozeduraler Erfolg von 74,3%, eine 30-Tages Mortalität von 10,9%, eine PPM Rate von 18,2% und eine Rate residueller signifikanter PVL von 9,6% dokumentiert. Die in der Arbeit gezeigte Lernkurve mit deutlich gebesserten Werten für Zweitgenerationsklappen („Device success“ 81,1%, Mortalität 9,4%, PVL 4,2%) suggeriert einen möglichen Einfluss neuer TAVI Technik auf die Ergebnisse nach TAVI bei AI, allerdings auch eine Erfahrungskurve seitens der Anwender (62).

Über die Anwendung der Sapien 3/Sapien 3 Ultra bei AI wurde bisher in keinen größeren Arbeiten berichtet.

Im Vergleich zu Übersichtsarbeiten zeigt sich folgendes Bild: Bob-Manuel und Kollegen beschreiben ein Hoch-Risiko Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von  $70.1 \pm 2.6$  Jahren, einem logEuroSCORE I von  $21,8\% \pm 4,5\%$  und einem STS PROM von  $8,0\% \pm 1,8\%$  (63). Dies entspricht auch in etwa dem an unserem Zentrum versorgten Patientenkollektiv.

Der beschriebene prozeduraler Erfolg in den Übersichtsarbeiten bewegt sich zwischen 80,4% und 86,3%, was auch dem von 87,5% dieser Arbeit entspricht (57, 60). Daraus lässt sich schließen, dass dies eine Prozedur ist, welche in diesem inoperablen Hoch-Risiko-Patientenkollektiv technisch gut durchführbar ist, mit adäquaten postoperativen Ergebnissen vergesellschaftet ist.

Die 30-Tagesmortalität in diesen Übersichtsarbeiten wird mit 9,5% und 9,6% beschrieben (63, 64). Die in unserer Arbeit beschriebene 30-Tagesmortalität von 9,4% entspricht der in der Literatur beschriebenen Rate.

In Bezug auf die postprozeduralen Schrittmacherimplantationen zeigt sich folgendes Bild. Die Raten werden in den Übersichtsarbeiten von 9,3% bis 11,6 % angegeben (57, 63). Die von uns gesehene Schrittmacherrate liegt bei 6,3%. Diese doch niedrigere Schrittmacherrate kann eventuell mit der nicht so aggressiven Strategie zur Klappenwahl erklärt werden. So wird in der Literatur ein „Oversizing“ von 15 - 20% beschrieben, welches wir deutlich unterschritten haben (50). Zur Untermauerung dieser Theorie sei noch einmal die Studie Purita und Kollegen angeführt, welche eine Schrittmacherrate von 21,1% mit der ACURATE neo zeigt. Im Mittel lag das beschriebene „Oversizing“ bei 10,9% allerdings mit einer Variabilität von 5–20%. Die Kollegen beschreiben in ihrer Arbeit das eine aggressivere Strategie der Klappenwahl von >10% mit einer erhöhten Rate an Schrittmacher einhergeht (59).

Zuletzt sollen noch die Raten an PVL beleuchtet werden. In der Literatur finden sich PVL-Daten, welche eine Leckage > moderat beschreiben, von bis zu 9,5%. Allerdings muss auch hier zwischen Erst- und Letzt-Generations-Devices unterschieden werden. So liegt die PVL-Rate bei Erst-Generation-Devices bei 7,4%, bei den Letzt-Generations-Devices bei nur 3,5% (63). In unserem Patientenkollektiv liegt die Rate der PVL, welche größer als moderat ist in der Nachuntersuchung bei 3,1% und entspricht so dem in der Literatur beschriebenen Werten.

In Übersichtsarbeiten zeigt sich, dass die TAVI Prozedur generell über die letzten Jahre deutliche Verbesserungen bzgl. aller relevanten klinischen und hämodynamischen Endpunkte aufweist. Dies ist durch die gesteigerte Operateurerfahrung, verbesserte Bildgebungsmodalitäten und modernere, einfacher zu bedienende Klappensysteme bedingt, und trifft sicherlich auch für die Behandlung der AI durch TAVI zu, auch wenn hier natürlich die Fallzahlen wesentlich kleiner sind als bei der Aortenklappenstenose (65).

Den veröffentlichten Studien gemein ist, dass es keinerlei Erwähnung der invasiv gemessenen Hämodynamik-Parameter gibt. So können diese ad hoc den Erfolg der Prozedur zeigen. In der vorliegenden Arbeit konnte eindrücklich gezeigt werden, dass es nach Implantation der THV zu einer effektiven Beseitigung der AI kommt mit einem deutlichen Anstieg der post-implantationem aortal gemessenen diastolischen ( $56,7 \pm 17,1$  mmHg vs.  $70,5 \pm 23,1$  mmHg,  $p < 0,01$ ) und mittleren ( $63,4 \pm 26,6$  mmHg vs.  $77,6 \pm 23,9$  mmHg,  $p = 0,03$ ) arteriellen Druckwerten sowie einem deutlichen Abfall der LVOT seitigen VTI Werte ( $22,9 \pm 5,8$  vs.  $19,4 \pm 5,1$ ,  $p = 0,01$ ) in der postinterventionellen echokardiographischen Untersuchung. Die weiteren detaillierten Werte sind Tabelle 8 zu entnehmen.

### 5.3 Limitationen und Ausblick

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Somit fand eine Vorselektion der Patienten statt und diverse Störfaktoren können die Schlussfolgerung der Arbeit beeinflusst haben.

Zudem handelt es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv. Somit lassen sich aus der Arbeit zwar Schlüsse ableiten, diese lassen sich aber nur schwer auf ein großes Kollektiv übertragen.

Darüber hinaus werden mehrere Klappentypen miteinander verglichen, die in ihrer Anwendungsweise, ihrem Expansionsmechanismus und ihrer Implantationsweise grundlegend verschieden sind. Auch werden hier Erst- und Letzt-Generations-Devices miteinander verglichen. Wie zuvor beschrieben, erzielen die Letzt-Generations-Devices vermutlich bessere Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TAVI bei AI in dem beschriebenen Hoch-Risiko Patientenkollektiv zufriedenstellende klinische Ergebnisse zeigt. Die technische Durchführbarkeit bei dieser speziellen Entität konnte gezeigt werden und erscheint sicher. Der prozedurale Erfolg und die frühe Sicherheit zeigen, dass die Patienten, welche inoperabel sind, mit dieser Prozedur gut zu versorgen sind. So sind zukünftig größere randomisierte Studien notwendig, um diese vielversprechenden Ergebnisse zu bestätigen und dieses Verfahren einem breiterem Patientenkollektiv zugänglich zu machen.

## 6. Zusammenfassung

Seit der ersten Implantation einer THV im Jahr 2002 hat diese eine enorme Erfolgsgeschichte erlebt. Nach ihrer Einführung wurde sie bald der Goldstandard zur Behandlung der AS bei Hoch-Risiko Patienten und hat sich zu einem sicheren und zuverlässigen Verfahren entwickelt, welches nun auch intermediär und niedrig Risiko Patienten zugänglich ist. Aufgrund des Implantationsmechanismus lassen sich diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Behandlung der AI übertragen. So gibt es aktuell keine kommerziell verfügbare THV mit einer Zulassung zur Behandlung der AI. In einer Serie von 32 Hoch-Risiko Patienten mit schwerer AI, welche zwischen Januar 2011 und Januar 2020 mittels TAVI versorgt wurden, sollte die Durchführbar- und Machbarkeit der TAVI bei AI evaluiert werden. Die behandelten Patienten waren im Durchschnitt  $71,6 \pm 10,9$  Jahre alt und wiesen ein Hochrisiko-Profil mit einem medianen logEuroSCORE I von  $13,1 \pm 4,2\%$  und einem STS PROM von  $4,1 \pm 2,0$  auf. Die Ergebnisse wurden anhand der VARC-2-Kriterien ausgewertet. Die verwendeten TAVI-Prothesen waren JenaValve (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany), Acurate neo (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Direct Flow (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, CA, USA) und Sapien 3/Ultra (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA). Der prozedurale Erfolg betrug 87,5%, bei 6,3% der Patienten musste bei residueller PVL eine zweite Klappe implantiert werden, weitere 6,3% wurden bei dislozierter Klappe offen chirurgisch behandelt. Die frühe Sicherheit betrug 75%. Die 30-Tagesmortalität lag bei 9,4%, eine PVL > moderat in der Nachverfolgung zeigte sich bei 3,1% und die Schrittmacherrate lag bei 6,3%.

In dieser kleinen Serie von TAVI-Implantationen bei nicht-kalzifizierende AI konnte gezeigt werden, dass dies ein sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung der AI bei Hoch-Risiko Patienten ist. Die 30-Tages-Mortalität, wie auch PVL-Raten und Schrittmacherraten zeigen sich in einem akzeptablen Rahmen für dieses Hoch-Risiko-Kollektiv. Auch verglichen mit größeren Serien oder Übersichtsarbeiten sind diese Ergebnisse vergleichbar. Es sind jedoch größere Studien notwendig, um diese Ergebnisse zu validieren und daraus generelle Handlungsanweisungen, wie z.B. die korrekte Klappenwahl und Klappengröße, ableiten zu können.

## Summary

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is routinely performed in patients with severe aortic stenosis. According to international guidelines it is the standard of care for high and intermediate risk patients. For patients with pure non-calcified aortic regurgitation (AR) who are not suitable for open heart surgery no clear recommendations exist and only off-label use with TAVI has been reported. We herein report a series of patients treated with four different TAVI devices for pure AR. Between 01/2010 and 01/2020, 32 patients (43.8% female,  $71.6 \pm 10.9$  years, median logEuroSCORE I  $13.1 \pm 4.2\%$ , STS PROM  $4.1 \pm 2.0\%$ ) received TF or TA TAVI for pure non-calcified AR. TAVI valves used were JenaValve (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany), Acurate neo (Boston Scientific, MA, USA), Direct Flow (Direct Flow Medical Inc., CA, USA) and Sapien 3/ultra (Edwards Lifesciences Corporation, CA, USA). Data were retrospectively analyzed according to updated Valve Academic Re-search Consortium (VARC-2) definitions. Device success was 87.5% and 6.3% of patients received a second valve. 6.3% of patients were converted to open heart surgery for malpositioning of the implanted device. Early safety was 75%. 30-day mortality was 9.4%, paravalvular leakage (PVL)  $\geq$  moderate was seen 3.1% and 6.3% required a permanent pacemaker (PPM).

In this series of TAVI for pure non-calcified AR, safety and efficacy were demonstrated. 30-day mortality as well as PPM implantation and PVL rate showed acceptable results in this high-risk cohort. Compared to reviews and larger series these results were similar. These results will have to be confirmed in larger patient cohorts but showed first promising results for this high-risk patient population.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
AKE	Aortenklappenersatz
BE	Balloon-expandabel
CE	Conformité Européenne
CT	Computertomographie
EOA	Effective orifice area
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
HLM	Herz-Lungenmaschine
MSCT	Mehrschicht Computertomographie
PISA	Proximale Konvergenzmethode, proximal isovelocity surface area
PPM	Permanent Pacemaker, Herzschrittmacher
PVL	Paravalvuläre Leckage
SE	Selbstexpandabel
TA	Transapikal
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageal Echocardiographie
TF	Transfemoral
THV	Transkatheter Herzklappe
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VARC	Valve Academic Research Consortium

## 8. Literaturverzeichnis

1. W. G. Daniel et al., Klappenvitien im Erwachsenenalter, *Clin Res Cardiol* 95:620–641 (2006) DOI 10.1007/s00392-006-0458-8
2. Lindman BR et al., Calcific aortic stenosis, *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 3;2:16006. doi: 10.1038/nrdp.2016.6.
3. Joseph J et al., Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy., *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):253-263. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.005. Epub 2016 Nov 1., PMID: 27810479 Review.
4. O'Brien KD et al., (1996) Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:523–532
5. Maurer G., Aortic regurgitation., *Heart*. 2006 Jul;92(7):994-1000. doi: 10.1136/hrt.2004.042614.
6. J P Singh et al., Prevalence and Clinical Determinants of Mitral, Tricuspid, and Aortic Regurgitation (The Framingham Heart Study), *Am J Cardiol*, 1999 Mar 15;83(6):897-902. doi: 10.1016/s0002-9149(98)01064-9.
7. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN, Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review, *Curr Probl Cardiol*. 2018 Aug; 43(8):315-334. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.10.004. Epub 2017 Nov 2., PMID: 29174586
8. Flint N et al., Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jun 3;21(7):65. doi: 10.1007/s11886-019-1144-6.PMID: 31161305 Review.
9. Bekeredjian R, Grayburn PA., Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation*. 2005 Jul 5; 112(1):125-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488825., PMID: 15998697 Review.
10. Goldberg SH, Halperin JL., Aortic regurgitation: disease progression and management, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 May;5(5):269-79. doi: 10.1038/ncpcardio1179. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18364707
11. Baumgartner H et al., Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Apr;30(4):372-392. doi: 10.1016/j.echo.2017.02.009.PMID: 28385280
12. Rudolph V, Baldus S., Aortic regurgitation: update 2015, *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Dec;140(24):1828-30. doi: 10.1055/s-0041-103287. Epub 2015 Dec 1, PMID: 26625232 Review
13. Lancellotti P et al., Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611-644

14. Carabello BA, Paulus WJ., Aortic stenosis, *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):956-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60211-7. Epub 2009 Feb 21., PMID: 19232707 Review.
15. Marquis-Gravel G et al. , Medical Treatment of Aortic Stenosis, *Circulation*. 2016 Nov 29;134(22):1766-1784. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997. PMID: 27895025 Review.
16. Ziemer G, Haverich A, Cremer J, Schöttler J. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*, 3. Auflage, 2010. 20; 83 – 106
17. Ziemer G, Haverich A, Cremer J, Schöttler J. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*, 3. Auflage, 2010. 20; 614 – 618
18. Ziemer G, Haverich A, Cremer J, Schöttler J. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*, 3. Auflage, 2010. 20; 672
19. T.E. David, C.M. Feindel, An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103 (1992), pp. 617-621, discussion 622
20. T.E. David, C.M. Feindel, J. Bos, Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 109 (1995), pp. 345-351, discussion 351–2
21. M.A. Sarsam, M. Yacoub, Remodeling of the aortic valve anulus, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105 (1993), pp. 435-438
22. Bentall H. De Bono A., A technique for complete replacement of the ascending aorta, *Thorax*. 1968; 23: 338-339
23. Ziemer G, Haverich A, Cremer J, Schöttler J. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*, 3. Auflage, 2010. 20; 609-611
24. Cribier A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002;106:3006-8.
25. Vahanian A et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496.
26. Nishimura R et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-e185.
27. Leon MB et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
28. Smith CR et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.

29. Mack M et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 6736:1-8.
30. Storz C et al., Role of Imaging in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016 Oct;18(10):59.
31. Greif M et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN XT and Medtronic CoreValve prosthesis under fluoroscopic guidance and local anaesthesia only. *Heart.* 2014 May;100(9):691-5.
32. Garg A et al. Comparison of acute elastic recoil between the SAPIEN-XT and SAPIEN valves in transfemoral-transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 Feb 15;85(3):490-6.
33. Grube E et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005 Dec;66(4):465-9.
34. Marco Francone et al. CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting—a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) *Eur Radiol.* 2020; 30(5): 2627–2650. Published online 2019 Sep 5. doi: 10.1007/s00330-019-06357-8
35. Schaefer A et al. Improving outcomes: case-matched comparison of novel second-generation versus first-generation self-expandable transcatheter heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Aug;50(2):368-73.
36. Ando T et al., Sapien 3 versus Sapien XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 1;220:472-8.
37. Barbanti M et al. Impact of low-profile sheaths on vascular complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention.* 2013 Dec;9(8):929-35.
38. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J.* 1992 May;13(5):704-8.
39. Schäfer A, Conradi L, Schäfer U. Die Therapie der Aortenklappenstenose mit TAVI-Systemen der nächsten Generation. *Aktuel Kardiolog* 2016; 5(01): 52-58
40. Schymik G et al., How to adapt the implantation technique for the new SAPIEN 3 transcatheter heart valve design. *J Interv Cardiol.* 2015 Feb;28(1):82-9.
41. Leon MB et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607.

42. Smith CR et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
43. Kempfert J et al. Transapical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis (ACURATETA™): 6-month outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jan;43(1):52-6; discussion 57.
44. Kim WK et al. Transcatheter aortic valve implantation with the ACURATE neo valve: indications, procedural aspects and clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2020 Apr 3;15(18):e1571-e1579. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00908.
45. Conradi L et al. Prospective Multicentre Evaluation of a Novel, Low-Profile Transapical Delivery System for Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Implantation: 6-month Outcomes doi: 10.1093/ejcts/ezy097
46. Treede H et al., JenaValve, *EuroIntervention*. 2012 Sep;8 Suppl Q:Q88-93. doi: 10.4244/EIJV8SQA16. PMID: 22995119
47. Low RI et al., Direct flow medical percutaneous aortic valve: proof of concept. *EuroIntervention*. 2008 Aug;4(2):256-61. PMID: 19110792
48. Falk V et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Oct 1;52(4):616-664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.
49. Thielmann M et al., Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with aortic regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Sep;6(5):558-560. doi: 10.21037/acs.2017.09.16 PMID: 29062755
50. Arias EA et al, TAVI for Pure Native Aortic Regurgitation: Are We There Yet? *Interv Cardiol*. 2019 Feb;14(1):26-30. doi: 10.15420/icr.2018.37.1. PMID: 30863461
51. Kappetein AP et al., Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;42(5):S45-60. doi: 10.1093/ejcts/ezs533. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23026738
52. Perrin N, Frei A, Noble S. Transcatheter aortic valve implantation: Update in 2018 *Eur J Intern Med*. 2018 Sep;55:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.002. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30180946
53. Leon MB et al., Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27040324
54. Reardon MJ et al., Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1700456. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304219

55. Popma JJ et al., Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706-1715. doi: 10.1056/NEJMoa1816885. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30883053
56. Søndergaard L et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Jun; 9(6):e003665. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003665. PMID: 27296202
57. Bob-Manuel T et al., Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in patients with native aortic valve regurgitation. *Ann Transl Med.* 2018 Jan;6(1):8. doi: 10.21037/atm.2017.09.29. PMID: 29404354
58. Anwaruddin S et al., Self-Expanding Valve System for Treatment of Native Aortic Regurgitation by Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the STS/ACC TVT Registry). *Am J Cardiol.* 2019 Sep 1;124(5):781-788. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.045. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31311661
59. Purita PAM et al., Transcatheter treatment of native aortic valve regurgitation: Results from an international registry using the transfemoral ACURATE neo valve. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Feb 12;27:100480. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100480. eCollection 2020 Apr. PMID: 32083165
60. Seiffert M et al. Initial German experience with transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve for the treatment of aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(10):1168-1174. doi:10.1016/j.jcin.2014.05.014
61. Schofer J et al., Transfemoral Implantation of a Fully Repositionable and Retrievable Transcatheter Valve for Noncalcified Pure Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Dec 21;8(14):1842-9. doi: 10.1016/j.jcin.2015.08.022. Epub 2015 Nov 18.
62. Yoon SH et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Valve Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2752-2763. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.006
63. Takagi H et al., Meta-Analysis and Meta-Regression of Transcatheter Aortic Valve Implantation for Pure Native Aortic Regurgitation. *Heart Lung Circ.* 2020 May;29(5):729-741. doi: 10.1016/j.hlc.2019.04.012. Epub 2019 May 4. PMID: 31133516
64. Yousef A et al., Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Native Aortic Valve Regurgitation - A Systematic Review. *Circ J.* 2018 Feb 23;82(3):895-902. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0672. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29311499
65. Schäfer, A. et al., TAVI für alle. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 33, 155–164 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00398-018-0265-3>

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Baumgartner H et al., Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2017 Apr; 30(4):372-392. doi: 10.1016/j.echo.2017.02.009.PMID: 28385280

Abbildung 2. <http://www.annalscts.com/article/viewFile/1401/2024/5273>, 28.5.2020, 13.20Uhr

Abbildung 3. Tirone E David et al., Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome ,J Am Coll Cardiol. 2015 Sep 29;66(13):1445-53. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.041.

Abbildung 4. Bentall H. De Bono A., A technique for complete replacement of the ascending aorta, Thorax. 1968; 23: 338-339

Abbildung 5. <https://www.edwards.com/gb/devices/heart-valves/transcatheter-SAPIEN-3-Ultra>; 28.05.2020, 13.46Uhr

Abbildung 6. [https://www.bostonscientific.com/en-US/products/transcatheter-heart-valve/acurate-tavi-valve-system/\\_jcr\\_content/maincontent-par/image.img.Acurate\\_valve-design-chart.jpg](https://www.bostonscientific.com/en-US/products/transcatheter-heart-valve/acurate-tavi-valve-system/_jcr_content/maincontent-par/image.img.Acurate_valve-design-chart.jpg), 28.05.2020, 13.48Uhr

Abbildung 7. Treede H et al., JenaValve, EuroIntervention. 2012 Sep;8 Suppl Q:Q88-93. doi: 10.4244/EIJV8SQA16. PMID: 22995119

Abbildung 8. Low RI et al., Direct flow medical percutaneous aortic valve: proof of concept. EuroIntervention. 2008 Aug;4(2):256-61. PMID: 19110792

Abbildung 9. Falk V et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Oct 1;52(4):616-664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.

Abbildung 10. Falk V et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Oct 1;52(4):616-664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.

Abbildung 11. Falk V et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Oct 1;52(4):616-664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.

Abbildung 12. Falk V et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Oct 1;52(4):616-664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.

## **10. Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Lenard Conradi. Er hat frühzeitig mein klinisch-wissenschaftliches Arbeiten entscheidend geprägt, gefördert und unterstützt. Auf dieser Grundlage ist ein großer Teil der dieser Schrift entstanden. Auch hat er wesentlich meinen klinischen Werdegang geprägt und ich möchte mich für die äußerst motivierende und freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

In besonderem Maße danken möchte ich Prof. Dr. Hermann Reichenspurner, der mich sowohl in meiner klinischen als auch wissenschaftlichen Entwicklung in besonderem Maße gefördert und unterstützt hat. Er hat mir die notwendigen Freiräume gegeben, um neben der klinischen Tätigkeit wissenschaftlich arbeiten zu können. Seine stete Unterstützung, sein Vertrauen und seine Geduld haben dies begünstigt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Björn Sill und Dr. Yousuf Al Assar und sowie dem gesamten Team der Herzchirurgie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg für die Unterstützung und exzellente Zusammenarbeit bedanken.

Ganz besonders danken möchte ich meinem Mann, der mich in meinem klinischen wie auch wissenschaftlichen Werdegang stets bedingungslos unterstützt.

Abschließend danke ich noch herzlich meiner Familie, welche mich jederzeit auf meinem Weg begleitet und in außerordentlichem Maße unterstützt hat.

## **11. Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **12. 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: .....