UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Cardiologicum Hamburg, Standort Wandsbek

Professor Dr. med. Martin W. Bergmann

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Professor Dr. med. Dirk Westermann

Vergleich periprozeduraler und klinischer Ergebnisse der Edwards SAPIEN 3 und der Medtronic EVOLUT R/PRO Transkatheter-Herzklappe bis 12 Monate nach Implantation.

Dissertation

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

vorgelegt von:

Anna Karoline Grüning, geb. Thelemann

aus Frankfurt am Main

Hamburg 2021

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.06.2021

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: **Prof. Dr. Lenard Conradi**

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: **Prof. Dr. Martin W. Bergmann**

Inhaltsverzeichnis

1. Ziel der Arbeit ..... - 1 -

2. Einleitung ..... - 2 -

2.1 Definition ..... - 2 -

2.2 Pathophysiologie ..... - 2 -

2.3 Epidemiologie ..... - 3 -

2.4 Ätiologie ..... - 4 -

2.5 Historischer Kontext ..... - 5 -

3. Symptome und Prognose ..... - 6 -

4. Diagnostik ..... - 7 -

4.1 Internistische Basisdiagnostik ..... - 7 -

4.2 Laborchemische Diagnostik ..... - 7 -

4.3 Echokardiographie ..... - 8 -

4.4 Radiologische Diagnostik ..... - 11 -

5. Therapie ..... - 13 -

5.1 Medikamentöse Therapie ..... - 13 -

5.2 Ballon-Aortovalvuloplastie ..... - 13 -

5.3 Chirurgische Therapie ..... - 14 -

5.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation ..... - 15 -

5.4.1 Leitlinien-konforme Behandlungsstrategie ..... - 15 -

5.4.2 Aktuelle Studienlage ..... - 17 -

5.4.3 Implantationsverfahren ..... - 18 -

5.4.4 Komplikationen ..... - 20 -

6. Material und Methoden ..... - 23 -

6.1 Patientenauswahl ..... - 23 -

6.2 Methodik der Datenerhebung ..... - 23 -

6.3 Implantierte Prothesen ..... - 24 -

6.3.1 SAPIEN 3 ..... - 24 -

6.3.2 EVOLUT R/PRO ..... - 24 -
6.3.3 Anulusberechnungen ..... - 26 -
6.4 Echokardiographische Evaluation ..... - 26 -
6.5 Statistische Analyse ..... - 27 -
6.6 Erhebung der Lebensqualität ..... - 27 -

7. Ergebnisse ..... - 29 -
7.1 Patientenkollektiv ..... - 29 -
7.2 Prozedurdaten ..... - 31 -
7.3 Implantierte Prothesen ..... - 32 -
7.4 Komplikationen ..... - 33 -
7.4.1 Periprozedurale Komplikationen ..... - 33 -
7.4.2 Schrittmacher-Implantationen ..... - 34 -
7.4.3 Mortalität ..... - 35 -
7.4.4 Schlaganfall ..... - 37 -
7.4.5 Ungeplante erneute Interventionen ..... - 37 -
7.4.6 Weitere VARC-2 definierte Komplikationen ..... - 37 -
7.5 Subgruppen-Analyse ..... - 39 -
7.6 Echokardiographische Ergebnisse ..... - 41 -
7.6.1 Transvalvulärer Gradient ..... - 41 -
7.6.2 Paravalvuläre Lecks ..... - 42 -
7.6.3 Klappenthrombosen ..... - 42 -
7.6.4 Interindividuelle Variabilität ..... - 43 -
7.7 Klinische Belastbarkeit und Lebensqualität ..... - 44 -

8. Diskussion ..... - 47 -
8.1 Prozedur ..... - 47 -
8.2 Komplikationen ..... - 48 -
8.2.1 Periprozedurale Komplikationen ..... - 48 -
8.2.2 Schrittmacher-Implantationen ..... - 49 -
8.2.3 Mortalität ..... - 51 -
8.2.4 Schlaganfall ..... - 52 -
8.3 Subgruppen-Analyse ..... - 53 -
8.4 Echokardiographie ..... - 54 -
8.4.1 Transvalvulärer Gradient ..... - 54 -

8.4.2 Paravalvuläre Lecks ..... - 55 -
8.4.3 Klappenthrombosen ..... - 56 -
8.5 Klinische Belastbarkeit und Lebensqualität ..... - 58 -

9. Zusammenfassung ..... - 59 -

10. Anhang ..... - 61 -
10.1 Abkürzungsverzeichnis ..... - 61 -
10.2 Abbildungsverzeichnis ..... - 62 -
10.3 Tabellenverzeichnis ..... - 63 -
10.4 Formelverzeichnis ..... - 63 -

11. Literaturverzeichnis ..... - 64 -

12. Danksagung ..... - 82 -

13. Lebenslauf ..... - 83 -

14. Eidesstattliche Erklärung ..... - 84 -

1. Ziel der Arbeit

Diese Promotionsarbeit vergleicht retrospektiv die Daten zur Prozedur, Outcome sowie Lebensqualität nach Wechsel der Implantationsprothesenart von einer ballon-expandierbaren auf eine selbstexpandierende Prothese bei Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose (AS) und hohem operativen Risiko in einem mittel-großen Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)-Programm.
Folgende spezifische Hypothesen wurden geprüft:

1. Weist die Implantation einer selbstexpandierenden im Vergleich zur ballonexpandierbaren Klappe aufgrund der Implantationstechnik eine höhere Kontrastmittelmenge, Strahlungsmenge sowie eine verlängerte Operationszeit auf?
2. Ist eine erhöhte Rate an Schrittmacher (SM)-Implantationen bei der EVOLUT R/PRO Prothese als Folge der theoretischen Manipulation am AV-Knoten mit möglicherweise resultierenden AV-Blockierungen zu erwarten?
3. Sind in Folgeuntersuchungen im 1-Jahresverlauf Unterschiede zwischen den beiden Klappensystemen hinsichtlich der Mortalität und der klappenassoziierten Komplikationen zu beobachten?
4. Geht der Wechsel von der ballonexpandierbaren zur selbstexpandierenden Klappe in einem etablierten TAVI-Programm mit einer Lernkurve einher? Dazu vergleicht diese Arbeit die prozeduralen und klinischen Daten der frühen (die ersten 6 Monate nach dem Wechsel) und späteren (6 Monate nach dem Wechsel) Implantationen der EVOLUT R/PRO Klappe.
5. Wie verhalten sich die beiden Prothesen echokardiographisch hinsichtlich des transvalvulären Gradienten und der Rate an paravalvulären Lecks (PVL)?
6. Wie hoch ist die interindividuelle Variabilität der echokardiographischen Messungen?
7. Kann die Lebensqualität, Belastbarkeit sowie Selbstständigkeit der Patienten nach Implantation einer TAVI Prothese positiv beeinflusst werden?

2. Einleitung

2.1 Definition

Die AS ist ein Herzklappenfehler unterschiedlicher Genese, einhergehend mit einer Stenose des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). Je nach Lokalisation der Obstruktion werden die valvuläre, subvalvuläre und supravalvuläre AS unterschieden. Die bei Weitem häufigste und in dieser Arbeit betrachtete Form ist die valvuläre AS, die in einer zunehmend reduzierten Klappenöffnungsfläche (KÖF) resultiert. Ursächlich sind hierbei meist degenerativ-kalzifizierende Klappenveränderungen mit zunehmendem Lebensalter (Iung, Baron et al. 2003).

2.2 Pathophysiologie

Es können vier mögliche hämodynamische Situationen der schweren valvulären AS unterschieden werden: die „*high-gradient“* AS mit erhaltener linksventrikulärer (LV) Funktion oder LV-Dysfunktion, die „*low-flow, low-gradient“* AS mit erhaltener LV-Funktion (paradoxe AS), die „*low-flow, low-gradient“* AS mit LV-Dysfunktion und die „*normal-flow, low-gradient“* AS (Monin, Monchi et al. 2001, Baumgartner, Hung et al. 2009, Baumgartner, Falk et al. 2017). Diese Arbeit beschränkt sich auf die symptomatische „*high-gradient“* AS.

Durch Abnahme der KÖF entsteht ab einer KÖF <1.5 cm^2 ein Gradient zwischen der Aorta und dem linken Ventrikel (Nkomo, Gardin et al. 2006). Die AS fordert zur Überwindung des erhöhten transvalvulären Druckgradienten einen erhöhten LV-Druck. Der linke Ventrikel reagiert auf den chronisch pathologisch erhöhten Druckgradienten über der Aortenklappe (AK) mit der Entwicklung einer zunächst konzentrischen Hypertrophie (Luscher, Camm et al. 2018). Somit kann der Druckgradient zunächst bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen (HZV) überwunden werden (Bonow, Carabello et al. 2006).

Bei Progredienz und Dauer der Erkrankung kommt es zu einer Abnahme der Ejektionsfraktion (EF) und ggfs. zu einem reduzierten HZV. Durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards und eine geringere koronare Durchblutung kann eine *Angina pectoris* (AP) ausgelöst werden (Luscher, Camm et al. 2018). Bei Ausschöpfung der Kompensationsmechanismen kann eine systolische sowie diastolische Dysfunktion mit

möglichem Vor- bzw. Rückwärtsversagen des linken Herzens resultieren (Braunwald and Bonow 2012). Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann eine sekundäre pulmonale Hypertonie resultieren, die ihrerseits eine Rechtsherzbelastung mit Rechtsherzinsuffizienz bis zum Rechtsherzversagen verursachen kann (Luscher, Camm et al. 2018).

Ohne eine adäquate Therapie ist eine durchschnittliche jährliche Zunahme des mittleren Gradienten um 7 mm Hg, eine Abnahme der KÖF um ca. 0.1 cm^2 oder ein Anstieg der Flussgeschwindigkeit von 0.3 m/s zu erwarten (Freeman and Otto 2005). Die Progredienz ist individuell sehr unterschiedlich (Otto, Burwash et al. 1997, Bonow, Carabello et al. 2006).

2.3 Epidemiologie

In Europa und Nordamerika stellt die AS mit 43 % die häufigste behandlungsbedürftige valvuläre Erkrankung dar (Lindroos, Kupari et al. 1993, Iung, Baron et al. 2003, Daniel, Baumgartner et al. 2006). Epidemiologisch steigt die Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter an (Nkomo, Gardin et al. 2006). Hiermit erklärt sich die kontinuierlich steigende Anzahl von therapiebedürftigen AS, bedingt durch die aktuellen demografischen Entwicklungen mit steigender Lebenserwartung (Iung, Baron et al. 2003). In den westlichen Industrienationen sind je nach Quelle bis zu 7 % der über 65-Jährigen betroffen (Iung, Baron et al. 2003, Vahanian, Alfieri et al. 2012). Zudem lässt sich eine AK-Kalzifikation als Frühstadium in der Entwicklung einer Stenose bei bis zu 25-30 % der über 65-Jährigen echokardiographisch bzw. bei bis zu 48 % der über 85-Jährigen in CT-Untersuchungen nachweisen (Stewart, Siscovick et al. 1997, Otto, Lind et al. 1999). Bei der Altersgruppe über 75 Jahre steigt die Prävalenz auf bis zu 12.4 % einer AS bzw. bis zu 3.4 % einer schweren AS an (Osnabrugge, Mylotte et al. 2013).

Seit Conformité Européenne (CE)-Zertifizierung 2007 hat die Anzahl der TAVIs enorm zugenommen und allein 2018 wurde ein Anstieg an transfemoral (TF) implantierten TAVIs von 6.6 % im Vergleich zum Jahr 2017 verzeichnet. Das „Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen“ (IQTIG) dokumentierte 2018 über 29.000 Eingriffe an der AK in Deutschland, wovon 21.059 als isolierte TAVI-Eingriffe erfolgten (Kuck, Bleiziffer et al. 2020). Sowohl die Anzahl der isolierten chirurgischen Aortenklappenersätze (AKE) als auch der transapikalen TAVI (Stand 2018:

isolierte AKE 9.829; transapikale TAVI 1.619) haben hingegen über die Jahre kontinuierlich abgenommen. Im Jahr 2018 erfolgten die meisten AKEs in der Altersgruppe der 70-80 Jährigen mit 38.3 %, wohingegen die TF-TAVI zumeist beim Patientenkollektiv zwischen 80 und 90 Jahren implantiert wurde (59.7 %) (Andresen, Möllmann et al. 2019).

2.4 Ätiologie

Zu differenzieren sind angeborene sowie erworbene Formen der valvulären AS.

Die häufigste Ursache einer AS, insbesondere in industrialisierten Ländern, ist in >80 % die primär degenerativ-kalzifizierte AS (Iung, Baron et al. 2003, Vahanian and Iung 2012). Die Degeneration erfolgt über eine Fibrosierungs-Kalzifizierungs-Sequenz ähnlich den Prozessen einer Atherosklerose (Selzer 1987). Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem das Lebensalter, genetische Faktoren, die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, ein Diabetes mellitus, das männliche Geschlecht sowie ein Nikotinabusus (Peltier, Trojette et al. 2003, Nathaniel, Saligram et al. 2010).

Eine weitere Ursache der erworbenen AS ist ein vorausgegangenes rheumatisches Fieber im Rahmen einer Infektion durch Streptokokken der Gruppe A. In der westlichen Welt konnte ein deutlicher Rückgang durch rechtzeitige Prophylaxe sowie gezielte Therapie beobachtet werden, wohingegen in Entwicklungsländern die rheumatisch bedingte Klappendegeneration als Genese persistiert (Nkomo, Gardin et al. 2006, Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Die bikuspide AK ist das häufigste klinisch relevante kongenitale Vitium mit einer Inzidenz von 0.5-2 % aller Neugeborenen (Robicsek, Thubrikar et al. 2004). Eine familiäre Häufung wird beschrieben, was die Theorie eines autosomal-dominanten Erbgangs mit unvollständiger Penetranz als Ursache nahelegt (Wang, Ming Wang et al. 2016). Aufgrund ihrer Anatomie ist die bikuspide AK anfälliger und neigt zu einer früheren Kalzifizierung, die bereits in der 4. Lebensdekade nachweisbar ist (Michelena, Prakash et al. 2014). Die kongenitale bikuspide AK ist insbesondere bei Patienten mit frühem Manifestationsalter als Ursache für die AS anzunehmen. Das mittlere Patientenalter bei Symptombeginn beträgt ca. 48 Jahre (Horstkotte and Loogen 1988). Etwa 20-50 % entwickeln während

ihres Lebens klinisch relevante Komplikationen, jedoch ist auch ein asymptomatischer Verlauf möglich (Wang, Ming Wang et al. 2016).

2.5 Historischer Kontext

Durch die Einführung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) im Jahr 1953 durch John Gibbon konnte 1956 die erste Operation am Menschen unter Einsatz der HLM erfolgen (Belmonte, Birnstingl et al. 1956, Chaikof 2007). Der erste AKE mittels mechanischer Prothese erfolgte 1960 durch Dwight E. Harken (Harken, Soroff et al. 1960). Weitere fünf Jahr später wurde der erste AKE mittels biologischer Prothese durchgeführt (Carpentier 1989). Die 1967 durch Donald Ross entwickelte und bis heute angewandte Ross-Operation ermöglicht den Ersatz der AK durch die Pulmonalklappe des Patienten, welche wiederum durch ein Homograft ersetzt wird (Bloomfield 2002).
Durch Alain Cribier wurde 1986 erstmalig eine AS durch eine Ballonvalvuloplastie (BVP) therapiert (Cribier, Savin et al. 1987). 2002 folgte durch Cribier die erste perkutane AK-Implantation. Bei schweren Komorbiditäten und einem reduzierten Allgemeinzustand stellte eine interventionelle Implantation ohne den Einsatz der HLM die einzige Therapieoption dar (Cribier, Eltchaninoff et al. 2002). Im Anschluss an die Intervention besserte sich der transvalvuläre Druckgradient, doch der Patient verstarb an einer nicht-interventionsbedingten Erkrankung nach 17 Wochen (Cribier, Eltchaninoff et al. 2002).
2005 konnte erstmals in Deutschland durch Sack et al. eine ballonexpandierbare TAVI implantiert werden (Sack, Naber et al. 2005).

Im Januar 2014 wurde die in dieser Arbeit betrachtete SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) in der EU zugelassen, 2015 folgte die EVOLUT R (Medtronic, Dublin Irland) und weitere zwei Jahre später die EVOLUT PRO (Medtronic, Dublin Irland) Prothese. 2017 erhielt Medtronic die CE-Zulassung für die 34 mm Klappe, welche die derzeit größte auf dem Markt verfügbare TAVI-Prothese ist.

3. Symptome und Prognose

Eine AS bleibt oftmals lange asymptomatisch, insbesondere wenn sich die Patienten aus einer Schutzhaltung heraus körperlich schonen und oftmals treten erste Symptome nach Reduktion der KÖF <1.5 cm^2 auf (Carabello and Paulus 2009). Sobald Symptome auftreten, verändert sich die Prognose drastisch und die 2- und 5-Jahres-Mortalität beträgt über 50 % mit einer signifikanten Erhöhung des plötzlichen Herztodes (Otto, Lind et al. 1999).
Die Symptomatik ist individuell sehr unterschiedlich. Ab einer KÖF von <1.0 cm^2 oder einem mittleren Gradienten von >40 mm Hg steigt das Risiko eines plötzlichen Herztodes aufgrund von ventrikulären Rhythmusstörungen; in diesem Fall ist daher auch bei asymptomatischen Patienten ein Ersatz der Klappe nach Leitlinien medizinisch indiziert. Gleiches gilt für Patienten bei mittlerem Gradienten und neu aufgetretenen Vorhofflimmern (VHF); dies signalisiert den Beginn einer hämodynamischen Signifikanz.

Symptomatisch klagen viele Patienten über Müdigkeit und eine zunehmende Minderung der Leistung. Später manifestiert sich die AS durch Dyspnoe, Schwindel, eine AP sowie Synkopen durch zerebrale Minderperfusion, insbesondere bei oder kurz nach körperlicher Belastung (Ross and Braunwald 1968, Bloomfield 2002, Bonow, Carabello et al. 2006). Eine AP-Symptomatik kann jedoch auch auf eine koronare Herzkrankheit (KHK) als Komorbidität hinweisen, die es auszuschließen gilt. Im Verlauf können auch im Rahmen einer Progredienz der AS Zeichen einer Herzinsuffizienz auftreten (Daniel, Baumgartner et al. 2006). Ebenso können neurologische Symptome durch zerebrale Mikroembolisationen bei Ablösung von Kalzifikationen auftreten (Martin, Moran et al. 1981).

4. Diagnostik

4.1 Internistische Basisdiagnostik

Zur allgemeinen Erstdiagnostik zählt unter anderem eine einführende, ausführliche Anamnese, um oben genannte Symptome zu erfragen und den Schweregrad der *New York Heart Association* (NYHA)-Klassifikation festzustellen. Des Weiteren sollte eine klinische Untersuchung erfolgen. Bei der klinischen Untersuchung hört man bei der Auskultation ein rauhes *crescendo-decrescendo* Systolikum mit Punctum maximum über dem 2. rechten parasternalen Interkostalraum und einer Fortleitung in die Karotiden beidseitig (Bonow, Carabello et al. 2006, Vahanian and Iung 2012). Peripher ist ein *pulsus parvus et tardus* und im Rahmen einer Myokardhypertrophie ist der Herzspitzenstoß hebend und nach links lateralisiert palpierbar (Abrams 2001, Luscher, Camm et al. 2018).
Eine Einschätzung des Schweregrades ist jedoch durch alleinige Anamnese und körperliche Untersuchung nicht möglich (Franke and Kuhl 2006).
Im Elektrokardiogramm (EKG) zeigen sich oftmals Anzeichen einer Linksherzhypertrophie wie ein Linkslagetyp und ein positiver Sokolow-Lyon-Index (Luscher, Camm et al. 2018). Bei Progredienz können in Röntgenaufnahmen des Thorax eine Kardiomegalie sowie eine dilatierte *Aorta ascendens* sichtbar werden (Luscher, Camm et al. 2018).

4.2 Laborchemische Diagnostik

Laborchemische Untersuchungen des Biomarkers *brain natriuretic peptide* (BNP) bzw. NT-proBNP dienen als Parameter für eine atriale Druckbelastung und damit als Hinweis auf eine Herzinsuffizienz. Im Rahmen einer Herzinsuffizienz wird BNP durch Dehnung des Vorhofmyokards vermehrt freigesetzt. Erhöhte Werte korrelieren mit dem Schweregrad der AS und sind assoziiert mit einer höheren operativen Mortalität sowie einem schlechteren postoperativen Outcome (Pedrazzini, Masson et al. 2008, Clavel, Malouf et al. 2014). Insbesondere bei der Entscheidung des optimalen Therapiezeitpunkts einer schweren asymptomatischen AS kann dieser Parameter herangezogen werden (Baumgartner, Falk et al. 2017).

Präoperativ erfolgen zusätzliche laborchemische Untersuchungen (Kreatinin, Blutbild, C-reaktives Protein, TSH, etc.) zur Einschätzung des Allgemeinzustandes sowie der Nierenfunktion.

4.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) gilt als Goldstandard der Diagnosestellung sowie Verlaufskontrolle der AS mit Vorteil einer nicht-invasiven, beliebig oft wiederholbaren Diagnostik (Bonow, Carabello et al. 2006, Baumgartner, Falk et al. 2017).

Hinweisend auf eine AS ist zunächst die Morphologie im 2D-Modus in der parasternalen kurzen und langen Achse. Es zeigt sich eine echoreiche, in der Regel kalzifizierte und verdickte Herzklappe (siehe Abb. 1A), die in der Bewegung eingeschränkt ist.
Wichtige Parameter sind zudem der transvalvuläre Druckgradient, die KÖF, das Geschwindigkeitszeitintegral unter der Kurve (VTI) und die maximale Flussgeschwindigkeit durch die AK (Daniel, Baumgartner et al. 2006, Baumgartner, Hung et al. 2009, Vahanian, Alfieri et al. 2012). Diese werden im Doppler-Modus bestimmt. Die Geschwindigkeit des Jets über der AK sowie das VTI werden mithilfe des „*continuous-wave“* Dopplers gemessen (siehe Abb. 1B). Mittels dieser Messung kann durch die Bernoulli-Gleichung der transvalvuläre Druckgradient berechnet werden. Wie in Abb. 1C und 1D dargestellt, werden der Durchmesser des LVOT im 2D-Modus, die Geschwindigkeit des LVOT und das LVOT VTI mithilfe des „*pulsed-wave“* Dopplers gemessen. Die gemessenen Werte dienen der Berechnung der KÖF nach der Kontinuitätsgleichung (Baumgartner, Hung et al. 2017).
Bei Progredienz kann zunächst eine konzentrische, später eine exzentrische LV-Hypertrophie und verminderte LV-EF beobachtet werden. Die EF kann im 2D-Modus (4- oder 2-Kammerblick) unter anderem mit Hilfe der Simpson Methode evaluiert werden.

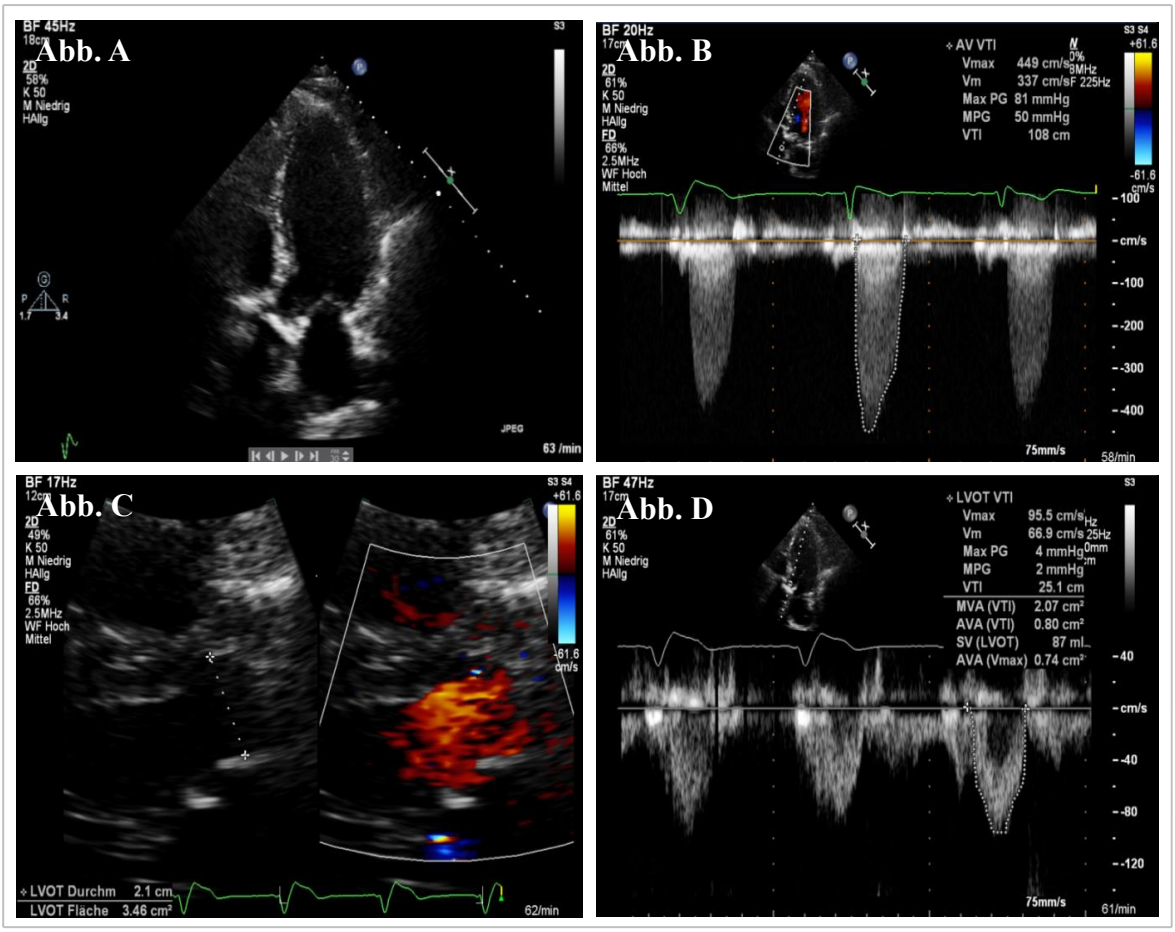

Abbildung 1 Echokardiographische Beispielbilder der Diagnostik 5-Kammerblick (Abb. A), Continuous-wave Doppler-Aufnahme (Abb. B), Ausmessung des linksventrikulären Ausflusstraktes (Abb. C), Pulsed-wave Doppler-Aufnahme (Abb. D)

Die Kriterien der echokardiographischen Einteilung der Schweregrade sind in Tbl. 1 dargestellt.

	Aortic sclerosis	Mild aortic stenosis	Moderate aortic stenosis	Severe aortic stenosis
Peak velocity (m/s)	≤2.5	2.6–2.9	3.0–4.0	>4.0
Mean Gradient (mm Hg)		<20[b] (<30[a])	20–40[b] (30-50[a])	>40
Aortic valve area (cm^2)		>1.5	1.0-1.5	<1.0
Indexed Aortic valve area (cm^2/m^2)		>0.85	0.60-0.85	<0.6
Velocity ratio		>0.50	0.25-0.50	<0.25

Tabelle 1 Echokardiographische Quantifizierung der Aortenklappenstenose nach ESC(a)- und AHA/ACC(b)-Leitlinien (modifiziert nach (Baumgartner, Hung et al. 2009, Nishimura, Otto et al. 2014, Baumgartner, Hung et al. 2017)).

Im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen ermöglicht die TTE eine Betrachtung der Prothesenlage (siehe Abb. 2A, 2B) sowie deren Funktion. Insbesondere die Messung des transvalvulären Gradienten (siehe Abb. 2C, 2D) dient postoperativ als Parameter für den Therapieerfolg. Weiterhin lassen sich Komplikationen wie ein PVL oder eine Klappenthrombose erkennen.

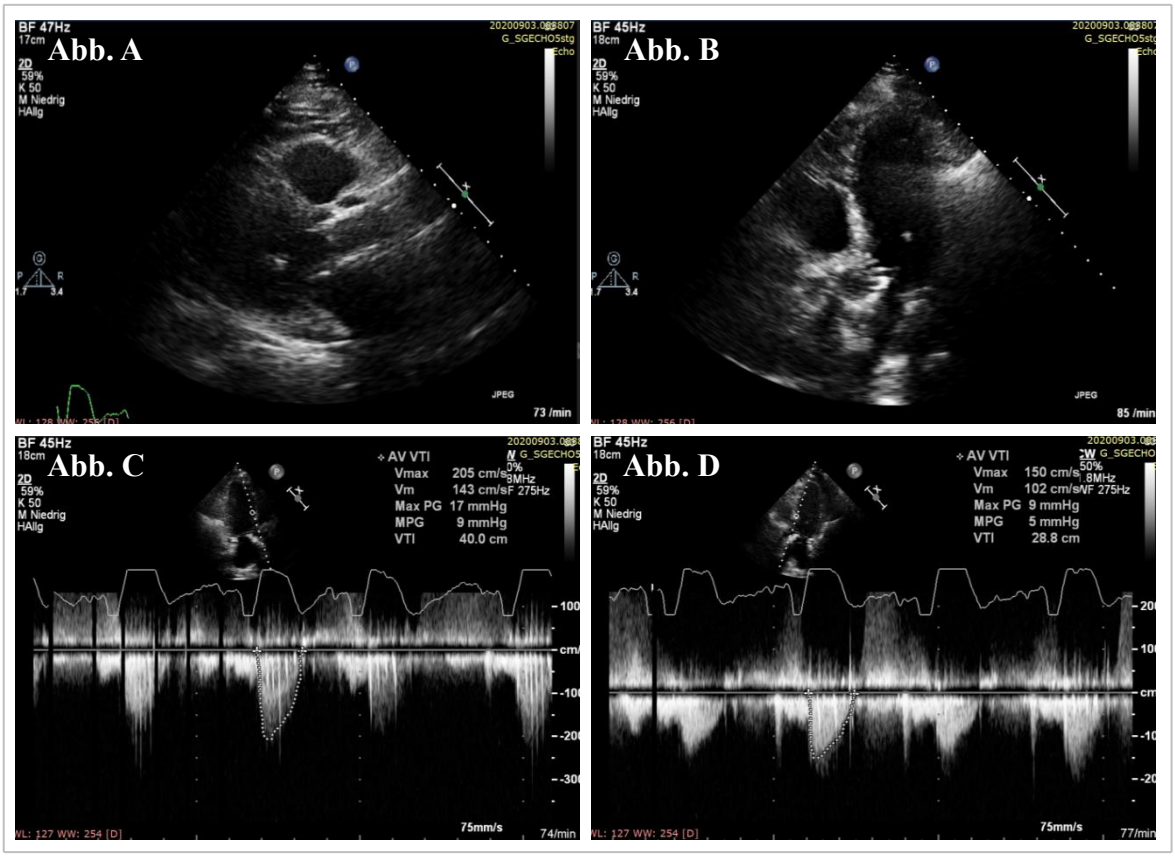

Abbildung 2 Postprozedurale echokardiographische Beispielbilder der Aortenklappe nach TAVI Typ EVOLUT in der parasternalen langen Achse (Abb. A), im 5-Kammerblick (Abb. B) und des postprozeduralen Gradienten im 3-Kammerblick (Abb. C) und im 5-Kammerblick (Abb. D)

Die Differenzierung zwischen der oben genannten „*low-flow, low-gradient"* AS und einer Pseudo-AS stellt eine Herausforderung dar. Es können die Dobutamin-Stress-Echokardiographie oder eine Kalzium-Scoring Messung in einer Herz-CT-Untersuchung angewandt werden. (Baumgartner, Falk et al. 2017).

Abb. 3 zeigt die echokardiographische Differenzierung der AS.

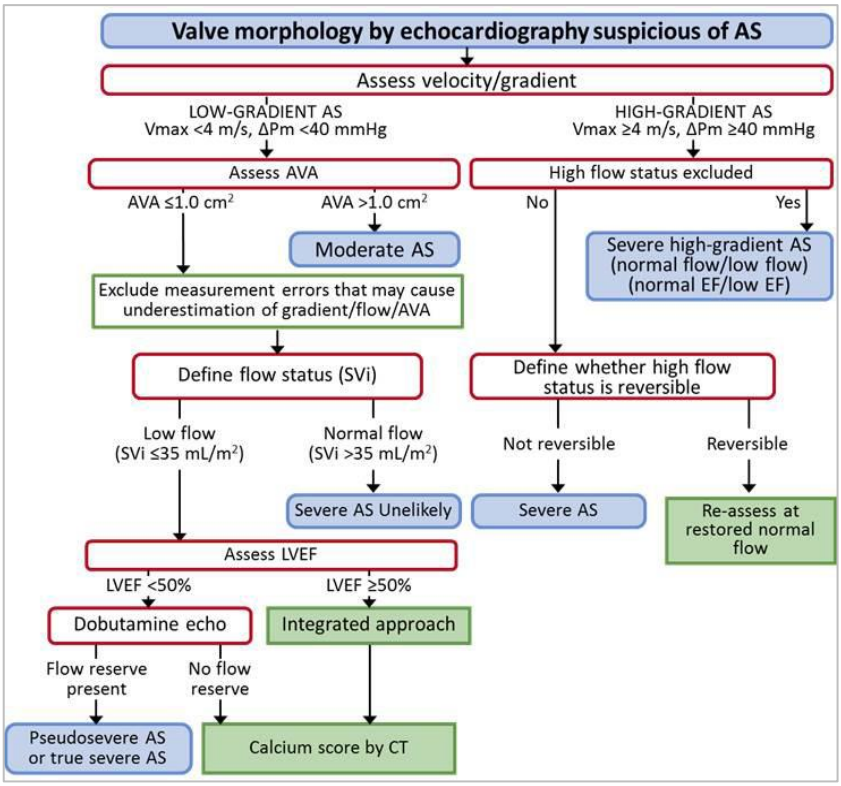

Abbildung 3 Flussdiagramm der echokardiographischen Differenzierung (modifiziert nach (Baumgartner, Hung et al. 2017)).

Als weiterführende Diagnostik steht die transoesophageale Echokardiographie (TEE) zur Verfügung. Die Indikation besteht insbesondere bei transthorakal suboptimaler Bildqualität, mangelhaftem Schallfenster (z.B. bei Adipositas permagna, dem Bestehen eines Lungenemphysems oder stark verkalkten Taschen) sowie präinterventionell als Standarduntersuchung in Ergänzung zur Computertomographie (CT) (Lang, Bierig et al. 2006, McMurray, Adamopoulos et al. 2012). Von Nachteil sind hierbei die Invasivität und die Belastung für den Patienten, weshalb eine Kurznarkose individuell notwendig sein kann.

4.4 Radiologische Diagnostik

Präinterventionell dient eine kardiale Multislice-CT (MSCT) der Erfassung und Ausmessung der anatomischen Strukturen (siehe Abb. 4) (Cueff, Serfaty et al. 2011, Clavel, Messika-Zeitoun et al. 2013). Die Messungen und die anschließende Auswahl der Klappengröße erfolgten in diesem Register mithilfe der *Osirix-MD-based aortic* CT Evaluation.

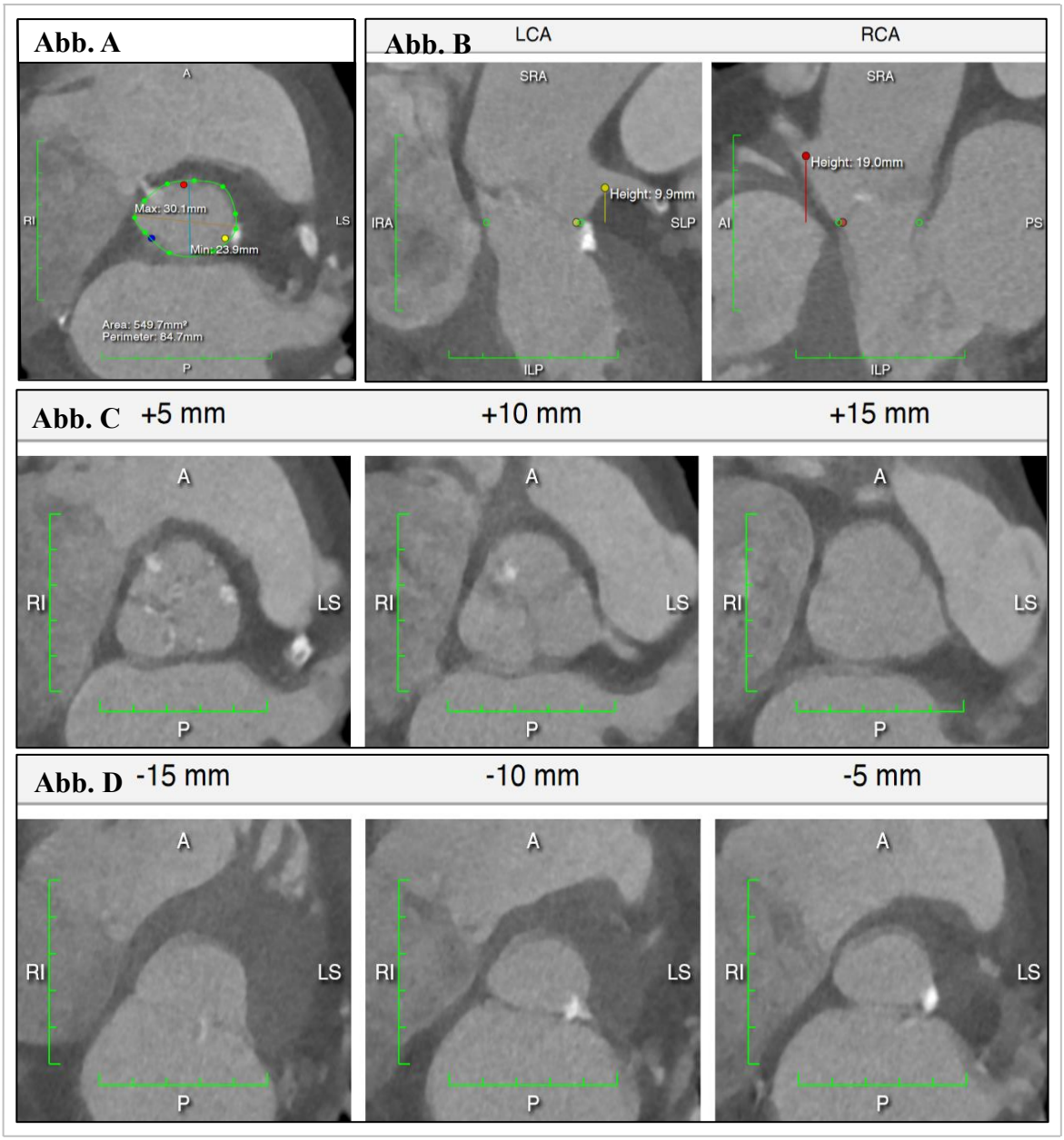

Abbildung 4 Computertomographische Ausmessung: der Anulusgeometrie (Abb. A), des Abstandes der Koronararterien zum Anulus (Abb. 4B), des Ausmaßes sowie Verteilung der Kalzifikationen (Abb. 4C) und des linksventrikulären Ausflusstraktes (Abb. 4D)

Darüber hinaus erlaubt sie eine Beurteilung des TF-Zugangswegs durch Evaluation des Diameters und der Kalzifikation der *Aa. femorales*. In der Messung des nativen Anulus ist die MSCT der TEE überlegen (Cerillo, Mariani et al. 2012).

Eine präprozedurale Koronarangiographie gehört in dem klassischen TAVI Patientenkollektiv zum präoperativen Standard und erfolgt zur Diagnosestellung bzw. Ausschluss einer KHK. Sie dient zusätzlich der Messung von Druckgradienten und der LV-Funktion, wenn die oben genannten nicht-invasiven diagnostischen Maßnahmen nicht ausreichend sind.

5. Therapie

5.1 Medikamentöse Therapie

Alternativ zur operativen Therapie oder zur TAVI bietet eine medikamentöse Therapie keine Verbesserung der Prognose (Baumgartner, Falk et al. 2017). Bereits 2009 zeigten die Ergebnisse der PARTNER 1B Studie eine signifikante Unterlegenheit der konservativen Therapie bei inoperablen Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS gegenüber einer kathetergestützten Therapie (Leon, Smith et al. 2010). Ebenso ist der AKE hinsichtlich des 3-Jahresüberlebens von 87 % zu 21 % gegenüber der medikamentösen Therapie deutlich überlegen (Schwarz, Baumann et al. 1982, Pai, Varadarajan et al. 2008).
Eine früher empfohlene Therapie mit Statinen konnte keine prognostisch bedeutsamen Effekte erzielen und Studien wie die SEAS-, SALTIRE- und ASTRONOMER-Studie konnten weder eine Regression noch eine verlangsamte Progression der AS nachweisen (Cowell, Newby et al. 2005, Newby, Cowell et al. 2006, Rossebo, Gerdts et al. 2009, Chan, Teo et al. 2010). Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko zeigen unter medikamentös-konservativer Therapie der sonstigen Komorbiditäten eine 1-Jahres-Mortalität von 50-60 % (Leon, Smith et al. 2010, Figulla, Neumann et al. 2011).
Bei asymptomatischen Patienten mit Kontraindikationen für einen Klappenersatz oder Palliativpatienten mit deutlich reduzierter Lebenserwartung wird eine Therapie der Begleiterkrankung angestrebt. Ebenfalls kann eine optimierte medikamentöse Therapie der Komorbiditäten als „*bridge to TAVI/bridge to surgery*“ dienen. Diese setzt sich zusammen aus ACE-Hemmer bzw. bei Unverträglichkeit AT_1-Rezeptorantagonisten zur optimalen Blutdruckeinstellung, Digitalisglykosiden zur Frequenzkontrolle bei VHF und ggfs. Diuretika bei kardialer Dekompensation mit Ödemen oder pulmonaler Stauung (Nishimura, Otto et al. 2014, Ponikowski, Voors et al. 2016).

5.2 Ballon-Aortovalvuloplastie

Eine BVP kann bei „*no-option-patients*“ als palliative Maßnahme, bei pädiatrischen Patienten oder im Sinne einer „*bridge to TAVI/bridge to surgery*“ erwogen werden (**Empfehlungsgrad IIb, C)** (Vahanian, Alfieri et al. 2012, Falk, Baumgartner et al. 2017). Im Vergleich zur operativen/interventionellen Therapie stellt die BVP keine prognostisch relevante Option dar (Leon, Smith et al. 2010, Makkar, Fontana et al. 2012). Nach ca. 6-12 Monaten tritt eine erneute Stenose auf und die Intervention müsste wiederholt werden

(Tissot, Attias et al. 2011). In bis zu 30 % der Fälle lässt sich jedoch durch einen deutlichen verbesserten Allgemeinzustand im Anschluss eine TAVI/ein AKE durchführen (Reynolds, Magnuson et al. 2011, Smith, Leon et al. 2011).

5.3 Chirurgische Therapie

Zu unterscheiden sind die Ansätze der Rekonstruktion und des Ersatzes der AK, wobei die Rekonstruktion von geringer praktischer Relevanz ist. Die Indikation zur Rekonstruktion beschränkt sich heutzutage hauptsächlich auf kongenitale Vitien bei Kindern und Jugendlichen (Yacoub and Cohn 2004).

Der operative Ersatz erfolgt entweder nach einer kompletten Sternotomie oder über einen alternativen „minimal-invasiven“ Zugang unter Einsatz einer HLM und eines Herzstillstandes. Zu wählen ist zwischen biologischen und mechanischen Klappenprothesen. Die Implantation biologischer Prothesen wird präferiert und das IQTIG verzeichnete im Jahr 2018 einen Anteil >89 % aller isolierten AKE (Andresen, Möllmann et al. 2019). Als Vorteil biologischer Klappen ist eine fehlende Indikation zur lebenslangen oralen Antikoagulation (OAK) zu nennen, jedoch ist die Haltbarkeit aufgrund zahlreicher Faktoren eingeschränkt. Mechanische Klappen hingegen bedürfen einer lebenslangen OAK und es besteht ein erhöhtes Risiko der damit verbundenen Komplikationen. Als positiver Aspekt ist eine deutlich längere Haltbarkeit zu nennen (Andresen, Möllmann et al. 2019). Daher sollte die Wahl der Prothese individuell je nach Alter und Risikoprofil getroffen werden.

Die Indikation zum AKE bei hochgradiger AS wird insbesondere bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko sowie bei Kontraindikation zur TAVI gestellt. Zu den Kontraindikationen für eine TAVI zählen Folgende: eine aktive Endokarditis, eine inadäquate, „*out of range*“ Anulusgröße, unbehandelte signifikante Koronarstenosen, kurze Distanz zwischen den Koronarostien und dem Anulus, Thromben im linken Ventrikel/in der Aorta, begleitende kardiale Erkrankungen, die einer Intervention bedürfen (z.B. ein Aneurysma der *Aorta ascendens*, eine schwere Mitral-/Trikuspidalklappeninsuffizienz oder eine schwere KHK) (Vahanian and Iung 2012, Baumgartner, Falk et al. 2017, Kuck, Bleiziffer et al. 2020).

Einen Sonderfall stellen Patienten mit einer bikuspiden AS dar. Aufgrund des oftmals jungen Manifestationsalter und eines großen, asymmetrischen Anulus erfolgte in der Vergangenheit meist ein Ausschluss von TAVI-Studien (Baumgartner, Falk et al. 2017).

5.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

5.4.1 Leitlinien-konforme Behandlungsstrategie

Zu unterscheiden sind die amerikanischen, deutschen und europäischen Leitlinien. Die Indikationsstellung in diesem Register erfolgte anhand der Leitlinien der „*European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery"* (ESC/EACTS) (Baumgartner, Falk et al. 2017).

Die individuelle Auswahl der optimalen Therapie für einen Patienten soll durch ein interdisziplinäres *Heart-Team* getroffen werden (Kuck, Eggebrecht et al. 2016, Baumgartner, Falk et al. 2017, Kuck, Bleiziffer et al. 2020). Dabei werden anatomische und technische Faktoren sowie klinische Faktoren wie Risiko-Scoring-Systeme berücksichtigt und Kosten sowie Nutzen abgewogen (**Empfehlungsklasse I C)** (Baumgartner, Falk et al. 2017). Es wird weiterhin empfohlen, dass die Implantation einer TAVI in Zentren stattfindet, die über eine kardiologische sowie herzchirurgische Abteilung bzw. über ein herzchirurgisches Stand-by durch ein kooperierendes herzchirurgisches Zentrum verfügen (**Empfehlungsklasse I C**) (Baumgartner, Falk et al. 2017).

Das Operationsrisiko wird durch den „*Society of Thoracic Surgeons"* (STS)-Score bzw. „*logistischen EuroSCORE"* berechnet, die bei herzchirurgischen Eingriffen anhand verschiedener Faktoren das Risiko angeben, an der Operation zu versterben (Roques, Nashef et al. 1999). Diese Scoring-Systeme sollen jedoch lediglich zur Entscheidungsfindung neben der Beurteilung der klinischen Situation herangezogen werden, da sie als alleinige Grundlage nicht ausreichend sind (Rosenhek, Iung et al. 2012, Vahanian and Iung 2012).

Folgende Umstände stellen eine Kontraindikation für einen AKE und somit eine Favorisierung der TAVI dar: ein STS-Score >4 % bzw. ein *logistischer EuroSCORE* I >10 %, Gebrechlichkeit, eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), eine Porzellanaorta, schwere Skoliose/schwere Thoraxdeformation, eine zu erwartende *Patient-*

Prothesis-mismatch (PPM) oder ein Zustand nach Bestrahlung/ kardiochirurgischer Operation (Bouma, van Den Brink et al. 1999, Iung, Baron et al. 2003, Iung, Cachier et al. 2005, Bach, Siao et al. 2009, Baumgartner, Falk et al. 2017, Falk, Baumgartner et al. 2017).

Für die folgenden Konstellationen bei hochgradiger symptomatischer „*high-gradient*" AS existieren nach der aktuellen ESC/EACTS Leitlinie von 2017 eindeutige Empfehlungen (Baumgartner, Falk et al. 2017):

- Bei Patienten ohne die oben genannten Risikofaktoren sowie mit einem niedrigen Operationsrisiko (*STS/EuroSCORE* II <4 % oder *logistischer EuroSCORE* I <10 %) sollte nach aktueller Leitlinie eine chirurgische Therapie erfolgen (**Empfehlungsklasse I B**) (Baumgartner, Falk et al. 2017, Kuck, Bleiziffer et al. 2020).
- Bei den Patienten mit einem der oben genannten Risikofaktoren oder einem erhöhten operativen Risiko (*STS*/*EuroSCORE* II >4 % oder *logistischer EuroSCORE* >10 %) wird die TAVI favorisiert. Dies gilt insbesondere bei älteren Menschen, die für den TF-Zugang geeignet sind (**Empfehlungsklasse I B**) (Baumgartner, Falk et al. 2017, Kuck, Bleiziffer et al. 2020).
- Eine TAVI wird für Patienten empfohlen, die für einen AKE als nicht geeignet angesehen werden durch das *Heart Team;* jedoch sollen jegliche Interventionen vermieden werden, wenn aufgrund von schweren Komorbiditäten einer Verbesserung der Lebensqualität unwahrscheinlich ist (**Empfehlungsklasse I B**) (Vahanian, Alfieri et al. 2012, Baumgartner, Falk et al. 2017).

Die Indikation zur Intervention wird bei symptomatischer hochgradiger „*low-flow, low-gradient"* AS, die eine reduzierte EF aufweist, gestellt (**Empfehlungsklasse I C**), wohingegen bei normaler EF nur nach sorgfältiger Diagnostik eine Intervention erwogen werden sollte (**Empfehlungsklasse IIa, C**) (Baumgartner, Falk et al. 2017).

Bei einer asymptomatischen hochgradiger AS wird ein AKE bei systolischer LV-Dysfunktion (LV-EF <50 %) oder einem abnormen Belastungstest empfohlen (**Empfehlungsklasse I C**) (Baumgartner, Falk et al. 2017).
Bei Patienten mit normaler EF sowie normalem Belastungstest ist die Indikation zum AKE umstritten und kann bei asymptomatischer hochgradiger AS in folgenden Situationen

erwogen werden: Verdreifachung des alters- und geschlechtskorrigierten BNP-/NT-pro BNP Wertes (**Empfehlungsklasse IIa, C**), schwere pulmonale Hypertension (>60 mm Hg systolisch) ohne andere Erklärung (**Empfehlungsklasse IIa, C**), max. Fluss-geschwindigkeit >5.5 m/s (**Empfehlungsklasse IIa, C**) bzw. eine Progression von >0.3 m/s pro Jahr (**Empfehlungsklasse IIa, C**) (Baumgartner, Falk et al. 2017). In der Literatur wird eine signifikante Verringerung der Langzeitmortalität als Resultat einer frühen Intervention bei hochgradiger asymptomatischer AS beschrieben (Gahl, Celik et al. 2020).

5.4.2 Aktuelle Studienlage

Nach wie vor wird die endgültige Indikationsstellung und Entscheidung zwischen TAVI und AKE diskutiert, doch aufgrund der aktuellen Studienergebnisse ist eine Überarbeitung der ESC-Leitlinie erforderlich (Frerker and Möllmann 2020).

In der NOTION-Studie konnte erstmalig bei Patienten mit geringem chirurgischem Risiko eine Gleichwertigkeit bzw. sogar ein statistisch nicht signifikanter Vorteil in der Mortalität sowie der Schlaganfallrate der TAVI im Vergleich zum chirurgischen Ansatz belegt werden (Thyregod, Steinbruchel et al. 2015). Lediglich die Rate an moderaten oder schweren PVLs war nach TAVI signifikant höher (Sondergaard, Steinbruchel et al. 2016).

Die EVOLUT-*Low-Risk* Studie betrachtete ein Niedrig-Risiko-Kollektiv und zeigte eine Nicht-Unterlegenheit der selbstexpandierenden Klappen im Vergleich zum AKE hinsichtlich Mortalität und *disabling strokes* nach 24 Monaten. Die Inzidenz an neu aufgetretenem VHF, ANV und Blutungsereignissen war signifikant geringer im TAVI-Arm, jedoch war die Notwendigkeit einer SM-Implantation statistisch signifikant erhöht. Ähnlich der NOTION-Studie traten häufiger relevante PVLs auf (Popma, Deeb et al. 2019).

Es konnte bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv in der PARTNER 3 Studie eine Überlegenheit der SAPIEN 3 gegenüber dem AKE gezeigt werden in Hinsicht auf Mortalität, Re-Hospitalisation und Schlaganfallrate nach einem Jahr. Zudem profitierten die Patienten durch geringere Raten an neu aufgetretenem VHF in den ersten 30 Tagen, kürzere Hospitalisationsdauer und raschere Rekonvaleszenz (Mack, Leon et al. 2019).

Ein Konsensuspapier der „Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ (DGK) und der „Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie“ (DGTHG) von 2020 erweiterte aufgrund der Studienergebnisse die Indikation zur TAVI um Patienten >75 Jahre mit niedrigem operativen Risiko (*STS-Score* <4 %, *logistischer EuroSCORE* <10 %) und einer geeigneten Anatomie nach Entscheidung des *Heart-Teams* (Kuck, Bleiziffer et al. 2020).

5.4.3 Implantationsverfahren

Mögliche Zugangswege sind transfemoral, transapikal, subklavikulär, transaortal und transaxillär. Mittlerweile erfolgen über 90 % aller Eingriffe über die *Arteria femoralis communis*, während die Nutzung alternativer Zugänge zunehmend rückläufig ist (Gaede, Blumenstein et al. 2017, Beckmann, Meyer et al. 2019). Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), limitiertem Durchmesser der Zugangsgefäße bzw. einem ausgeprägten *Kinking* der Aorta/Beinstrombahn haben allerdings aufgrund inadäquater Gefäße eine Kontraindikation für einen TF-Zugang und profitieren von dem transapikalen Zugang.
Diese Arbeit beschränkt sich auf den TF-Zugang.

Die TAVI erfolgt in einem Hybrid-Operationssaal, um bei Auftreten von Komplikationen chirurgisch intervenieren zu können (**Empfehlungsklasse I C**) (Falk, Baumgartner et al. 2017). Im Gegensatz zum AKE wird bei der TAVI auf eine Vollnarkose, den Einsatz einer HLM und eine Thorakotomie verzichtet. Die Implantation erfolgt meist unter Lokalanästhesie sowie Analgosedierung. Die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter wird durch eine 12-Kanal-EKG-Ableitung, eine Pulsoxymetrie und eine Punktion der *A. radialis* zur invasiven Blutdruckmessung gewährleistet. Die Kontrolle der Prothesenlage sowie deren Funktion erfolgt durch eine TEE und/oder Angiografie. Alle Patienten erhalten einen passageren SM, dessen Elektrode in den rechten Ventrikel eingebracht wird. Durch die Durchführung eines „*rapid pacing*s“ wird bei Bedarf ein funktioneller Herzstillstand erzeugt.
Nach Punktion der *Arteria femoralis communis* wird mittels Seldinger-Technik die die TAVI-Implantationsschleuse eingebracht (siehe Abb. 5A). Auf der kontralateralen Seite wird ein diagnostischer *Pigtail*-Katheter zur Durchführung von Angiographien eingeschwemmt.

Zunächst erfolgt nach Sondierung des LV bei Notwendigkeit die Vordehnung der kalzifizierten, nativen AK (siehe Abb. 5B), um die AK vereinfacht mit der Prothese zu passieren. Die Durchführung einer Dilatation, wie in Abb. 5C demonstriert, erfolgt mittels Ballonkatheter. Anschließend wird die „*gecrimpte*“ Prothese in der *Aorta descendens* geladen. Die Positionierung sowie Entfaltung der Prothese erfolgt je nach Klappenimplantationsart entweder mittels Ballons oder selbstständig intra- oder supraanulär. Die native AK verbleibt in-situ und wird durch die Entfaltung der Prothese an die Aortenwand gedrängt. Abb. 5D und 5E zeigen die Klappenimplantation sowie die AK postinterventionell.

Es wird eine sofortige Wiederherstellung des Sinusrhythmus angestrebt und eine echokardiographische sowie angiografische Kontrolle durchgeführt. Es wird der regelrechte Klappensitz geprüft und Zeichen einer Insuffizienz sowie ein Perikarderguss ausgeschlossen. Beim Auftreten eines PVL kann eine Postdilatation erfolgen.

Der Verschluss der Punktionsstelle der *Arteria femoralis* nach Entfernung des Klappenkatheters und der Schleuse erfolgt mittels vorgelegter *ProGlide* Nähte. Durch angiografische Darstellung der Beckenstrombahn (siehe Abb. 5F) werden Komplikationen wie Dissektionen, Stenosen oder Extravasate ausgeschlossen. Kontralateral wird die *Arteria femoralis* mittels *AngioSeal* verschlossen.

Postoperativ wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) mit ASS (100 mg) und Clopidogrel (75 mg) für 3-6 Monate mit anschließender Deeskalation auf eine ASS-Monotherapie angeordnet, sofern keine Gründe für eine OAK vorliegen (**Empfehlungsklasse IIa C**) (Falk, Baumgartner et al. 2017).

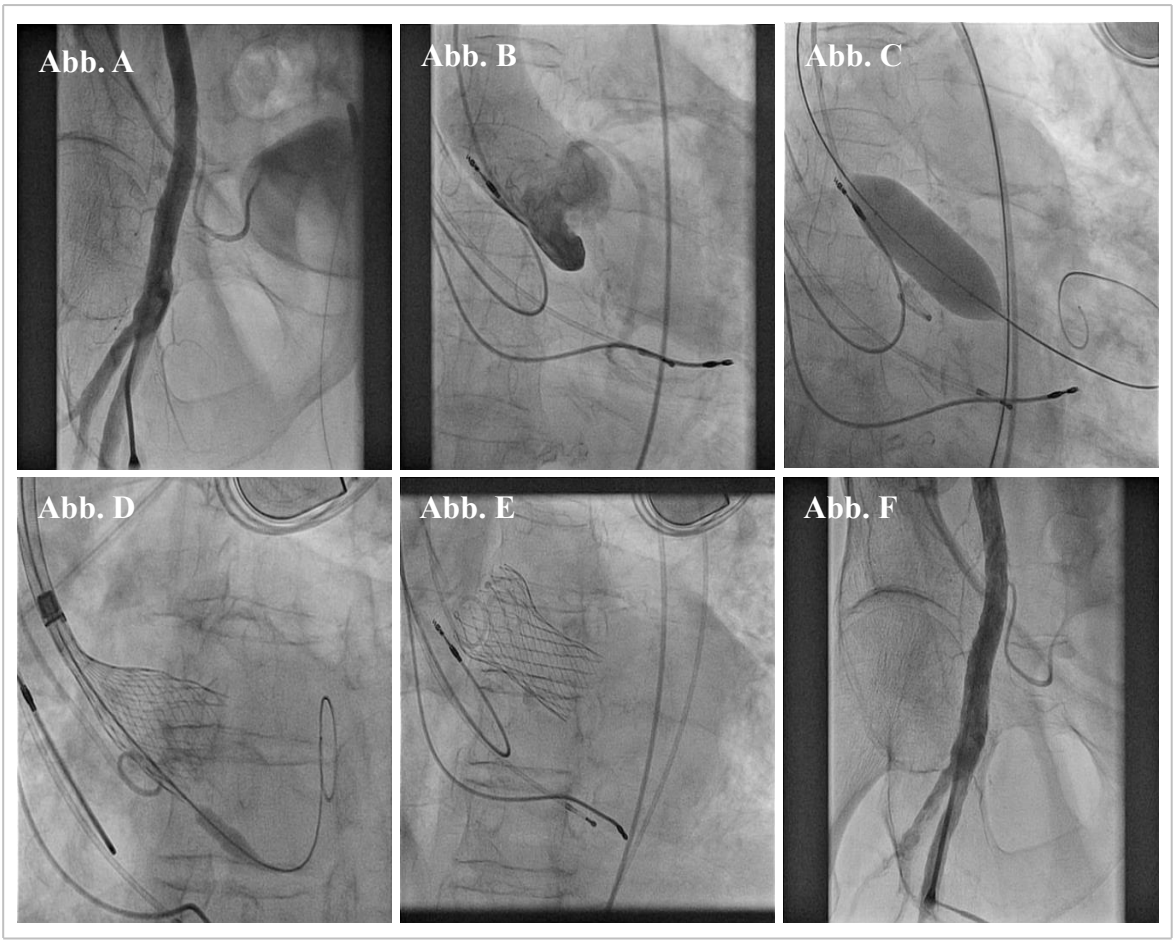

Abbildung 5 Angiografische Beispielbilder des Implantationsverfahrens: Die Arteria femoralis communis prä- (Abb. A) und postinterventionell (Abb. F), Darstellung der Aorta ascendens und Höhe der Koronarabgänge (Abb. B), Prädilataion mit Ballon sichtbar (Abb. C), der Klappenimplantation (Abb. D) und des Ergebnisses (Abb. E).

5.4.4 Komplikationen

In TAVI-Studien ermöglicht das *Valve Academic Research Consortium 2* (VARC) eine standardisierte Einteilung der Komplikationen (Kappetein, Head et al. 2012).

Es werden *minor* und *major vascular complications* unterschieden (Kappetein, Head et al. 2012). Zu den häufigsten vaskulären Komplikationen zählen Komplikationen im Bereich des Gefäßzugangs. Dazu gehören unter anderem Rupturen, Dissektionen, Pseudo-Aneurysma-Ausbildung sowie Stenosen bis hin zur Okklusion (Kahlert, Al-Rashid et al. 2009, Vahanian, Alfieri et al. 2012).

Blutungen werden unterteilt in *minor*, *major* und *life-threatening bleedings* nach der *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) (Mehran, Rao et al. 2011).

Seltene Komplikationen wie Anulusrupturen, ventrikuläre Perforationen, Verlegung der Koronarostien oder Verletzungen der Aorta können eine notfallmäßige herzchirurgische Operation erfordern. Herzchirurgische Notfall-Operationen im Rahmen einer TAVI weisen eine hohe Mortalitätsrate auf (Krankenhaus-Mortalität: 46 %) (Eggebrecht, Vaquerizo et al. 2018).

Durch die anatomische Nähe der AK zum AV-Knoten können durch Expansion der TAVI Reizleitungsstörungen resultieren, die eine permanente SM-Implantation erfordern. Hierbei handelt es sich oftmals um einen höhergradigen AV-Block.

Periprozedural können sich bei Implantation oder Prä-/Postdilatationen Partikel des kalzifizierten Klappenapparates ablösen und zu einer kardioembolischen Komplikation führen. Zu differenzieren sind *disabling* und *non-disabling strokes* nach der modifizierten Rankin Skala (Kappetein, Head et al. 2012).

Ebenfalls von höherer Inzidenz nach TAVI als AKE ist das akute Nierenversagen (ANV) (Webb, Altwegg et al. 2009). Die Einteilung erfolgt nach dem „*Acute Kidney Injury Network"*-System (Kappetein, Head et al. 2012). Ursächlich könnten die verwendete Kontrastmittelmenge, eine bereits vorbestehende chronische Nierenfunktionseinschränkung sowie das erhöhte operative Risiko bei vermehrten Komorbiditäten sein (Sinning, Ghanem et al. 2010).

Eine weitere Komplikation sind PVLs, die als prognostischer Parameter dienen (Skupin, Klepzig et al. 1988). Kalzifikationen der nativen AK, eine elliptische Anulusgeometrie oder ein „*Undersizing*" der Prothese begünstigen das Auftreten von Lücken zwischen Prothese und Aortenwurzel (Kuck, Bleiziffer et al. 2020).

Im weiteren Verlauf können seltene Komplikationen auftreten, die ggfs. eine erneute ungeplante Intervention erfordern. Hierzu zählen unter anderem Klappenthrombosen. Nach den *VARC*-2 Kriterien wird eine Klappenthrombose definiert als ein Thrombus nicht-infektiöser Genese, der an den Klappensegeln oder dem Gerüst anhaftet, den Blutfluss behindert, die Klappenfunktion beeinträchtigt oder aufgrund der Größe einer Therapie bedarf (Kappetein, Head et al. 2012). Eine subklinische Klappenthrombose hingegen ist eine verdickte bzw. „*hypoattenuated leaflet thickenig*" und/oder in der Bewegung

eingeschränkte bzw. „*restricted leaflet motion*“ Prothese in der Herz-CT bei einem asymptomatischen Patienten (Chakravarty, Sondergaard et al. 2017, Makkar, Blanke et al. 2020).
Bei fehlender Diagnose und Therapie könnten sie eine Inflammation auslösen, resultierend in der Kalzifizierung der Klappe mit dauerhaft eingeschränkter Klappenfunktion. Entsprechend der aktuellen Leitlinie wird eine OAK angestrebt, bevor eine Reintervention erwogen wird (**Empfehlungsklasse I C**) (Falk, Baumgartner et al. 2017).

Es sollte jedoch unbedingt unterschieden werden zwischen der Klappenthrombose und der Klappendegeneration, da bei Klappenthrombosen eine Klappendysfunktion potenziell reversibel ist (Capodanno, Petronio et al. 2017). Ursächlich für eine Klappendegeneration können beispielsweise Thromben, PVLs, *PPM* oder eine Endokarditis sein (Kuck, Bleiziffer et al. 2020).
Klappendegenerationen können sowohl als Zufallsbefund in echokardiographischen Untersuchungen diagnostiziert werden im Sinne morphologischer Veränderung als auch durch a-/symptomatisch Klappendysfunktionen (Capodanno, Petronio et al. 2017). Nach folgenden Kriterien definiert die „*European Association of Cardiovascular Imaging Guidelines“* eine Klappendegeneration, wobei das Auftreten eines Merkmals bereits ausreichend zur Diagnosestellung ist: 1) Anstieg des mittleren transvalvulären Gradienten >10 mm Hg (moderat) oder >20 mm Hg (schwer) im Vergleich zur Entlassungsuntersuchung, 2) Mittlerer Gradient über der Bioprothese ≥20 mm Hg und <40 mm Hg (moderat) oder ≥40 mm Hg (schwer) und/oder 3) neu aufgetretene/ Zunahme einer intraprothetische AK-Insuffizienz (Lancellotti, Pibarot et al. 2016, Abdelghani, Allali et al. 2019, Kuck, Bleiziffer et al. 2020).

6. Material und Methoden

6.1 Patientenauswahl

Eingeschlossen in diese retrospektive „*All-Comers*"-Studie, durchgeführt von November 2014 bis einschließlich Dezember 2018, wurde eine Patientengruppe von 253 Patienten (n=129 SAPIEN 3, n=124 EVOLUT R/PRO), die über einen TF-Zugang eine TAVI erhielten. Patienten, die einen anderen Klappentyp, transapikale oder „*Valve-in-Valve"*-Implantationen erhielten, wurden aus dem Register ausgeschlossen.
Bei allen Patienten wurde nach aktuellen ESC-Leitlinien eine schwere AS (KÖF ≤1.0 cm^2 und/oder transvalvulärer Gradient ≥40 mm Hg) echokardiographisch durch erfahrene Kardiologen diagnostiziert. Zudem wurden Zeichen einer Herzinsuffizienz mit NYHA Klasse ≥II Symptomen beobachtet und ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko (*logistischer EuroSCORE* >20 %) durch ein *Heart-Team* evaluiert.
Zwischen November 2014 und März 2017 erhielten die Patienten ausschließlich (zu 100 %) die SAPIEN 3, während nach einem Anbieterwechsel aus wirtschaftlichen Gründen zur Optimierung der Kosteneffektivität der TAVI Prozedur in der Klinik den Patienten von April 2017 bis Dezember 2018 hauptsächlich (>95 %) die EVOLUT R/PRO Klappe implantiert wurde. Aus logistischen Gründen wurde in wenigen Fällen (4 %) nach dem Anbieterwechsel eine andere Klappe als EVOLUT R/PRO (i.e. SAPIEN 3 oder ACURATE *Neo Valve*) eingesetzt.

Um zu evaluieren, ob ein Wechsel von einer ballonexpandierbaren zu einer selbstexpandierenden Prothese mit einer Lernkurve einhergeht, wurden die anfänglichen (<6 Monate, n=30) mit den späteren Implantationen (>6 Monate, n=94) der EVOLUT R/PRO nach dem Klappenwechsel des TAVI Programms verglichen.

6.2 Methodik der Datenerhebung

Die Daten des Patientenkollektivs, des Prozedurverlaufs und der implantierten Prothesen wurden retrospektiv aus der elektronischen Krankenhausakte und den Entlassungsberichten gesammelt. Folgeuntersuchungen erfolgten 30 Tage, 6 und 12 Monate nach Implantation hauptsächlich bei den Hausärzten, niedergelassenen Fachärzten für Kardiologie bzw. im Krankenhaus.

Sie umfassen den Allgemeinzustand, die NYHA-Klasse und das Auftreten folgender Komplikationen: SM-Implantationen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz, Endokarditis, ANV, akuter Myokardinfarkt und Notwendigkeit erneuter Interventionen an der Klappe.
Wenn möglich erfolgte eine TTE zur Beurteilung der EF, Hypertrophie und Prothesenfunktion hinsichtlich des transvalvulären Gradienten, PVLs und möglicher Klappenthrombosen.

6.3 Implantierte Prothesen

6.3.1 SAPIEN 3

Die SAPIEN 3 Prothese (siehe Abb. 6A) besteht aus einem Kobalt-Chrom-Stent mit einer eingenähten Klappe aus bovinem Perikard. Durch eine äußere Abdichtung („*outer skirt*“) aus Polyethylen-Terephthalat soll eine Reduktion von PVLs erreicht werden. Um die Prothese im Aortenanulus zu verankern, wird mittels „*rapid-pacing*” ein funktioneller Herzstillstand erzeugt. Der Metallstent ist auf einem Ballon fixiert, der sich zur Verankerung aufblasen kann. Die SAPIEN 3 ist für die transapikale und die TF-Implantation in vier Größen CE-zertifiziert: 20 mm, 23mm, 26mm und 29mm. Je nach Prothesengröße wird ein Einführungskatheter in 14 oder 16 French verwendet (Tchetche and Van Mieghem 2014, Wendler, Schymik et al. 2017). Die jeweils implantierte Klappengröße richtet sich vorrangig nach der Anulus-Fläche, die präprozedural in der CT gemessen wird (siehe Tbl. 2).

	20mm	**23mm**	**26mm**	**29mm**
Anulus diameter (mm)	16-19	18-22	21-25	24-28
Anulus area (mm^2)	273-345	338-430	430-546	540-680
Expanded length (mm)	15.5	18	20	22.5

Tabelle 2 Anulusmessungen der SAPIEN 3 Prothese (modifiziert nach https://www.edwards.com) ([Stand 17:30, 12.01.2021]).

6.3.2 EVOLUT R/PRO

Im Vergleich dazu verfügt die Medtronic EVOLUT R (siehe Abb. 6B) über einen selbstexpandierenden, röntgendichten Nitinol Stützkorpus. Die Bioprothese besteht aus Schweineperikard. Die ebenfalls verwendete EVOLUT PRO (siehe Abb. 6C) hingegen verfügt eine zusätzliche äußere Schicht aus porcinem Perikard, um eine bessere anuläre

Abdichtung zu garantieren und die Inzidenz von PVLs zu reduzieren (Pagnesi, Kim et al. 2019). Die Implantation erfolgt nach der Positionierung durch Freisetzung und eigenständige Entfaltung in supraanulärer Position. Zudem besteht im Gegensatz zur SAPIEN 3 die Möglichkeit des „*recapture*“, um die Prothese erneut zu positionieren. Die EVOLUT R/PRO behandelt die größte Spannweite an Anulusgrößen und kann über Einführungskatheter zwischen 14-18 French in folgenden Größen implantiert werden: 23mm, 26mm, 29mm und 34mm (Grube, Van Mieghem et al. 2017). In den präprozeduralen CT-Messungen dient insbesondere der Anulusperimeter als Maß für die Klappengröße (siehe Tbl. 3).

	23mm	**26mm**	**29mm**	**34mm**
Anulus diameter (mm)	18-20	20-23	23-26	26-30
Anulus perimeter (mm)	56.5-62.8	62.8-72.3	72.3-81.7	81.7-94.2
Sinus of valsalva diamter (mean) (mm)	≥25	≥27	≥29	≥31
Sinus of valsalva height (mean) (mm)	≥15	≥15	≥15	≥16

Tabelle 3 Anulusmessungen der EVOLUT R/PRO Prothese (modifiziert nach https://www.medtronic.com) ([Stand 17:30, 12.01.2021]).

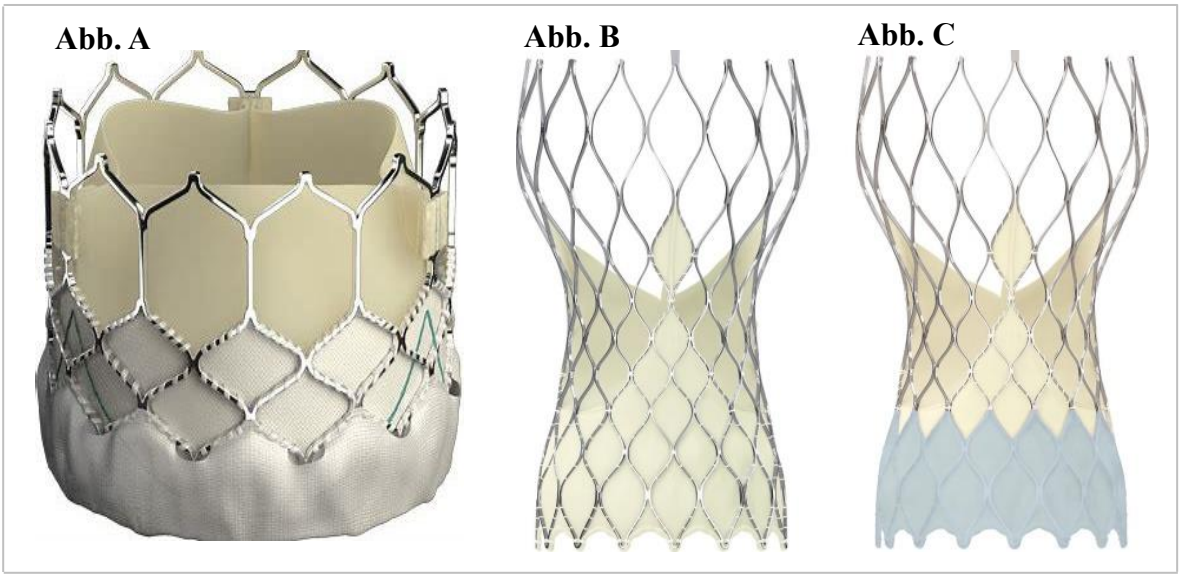

Abbildung 6 Darstellung der SAPIEN 3 (modifiziert nach www.edwards.com ([Stand 17:30, 12.01.2021]), (Abb. A), der EVOLUT R (Abb. B) und EVOLUT PRO Prothese (Abb. C) (modifiziert nach www.medtronic.com ([Stand 17:30, 12.01.2021]).

6.3.3 Anulusberechnungen

Der Aortenanulus ist eine komplexe dreidimensionale Struktur. Der Exzentrizitäts-Index (EI) dient hierbei zu einer Einschätzung der Konfiguration des Anulus. Ein EI >0.25 ist in der Literatur mit PVLs assoziiert (Wong, Bertaso et al. 2013). Zur Berechnung des EI werden der kleinste (D_{min}) und größte (D_{max}) orthogonale Durchmesser des Aortenanulus benötigt und daher wie in Formel 1 und 2 berechnet mittels o.g. CT-Aufnahme (Wong, Bertaso et al. 2013).

$$D1 = 2 \times \sqrt{A/\pi}$$

Formel 1 Berechnung D1, A=Fläche

$$D2 = U/\pi$$

Formel 2 Berechnung D2, U=Umfang.

Anschließend kann der EI gemäß Formel 3 berechnet werden (Wong, Bertaso et al. 2013).

$$EI = 1 - Dmin/Dmax$$

Formel 3 Berechnung des Exzentrizitätsindex.

Mithilfe der errechneten Durchmesser kann zudem der arithmetische Diameter nach Formel 4 berechnet werden (Wong, Bertaso et al. 2013).

$$D(mean) = \frac{(Dmin + Dmax)}{2}$$

Formel 4 Berechnung des mittleren Diameters

6.4 Echokardiographische Evaluation

Um eine interindividuelle Variabilität der echokardiographischen Daten in diesem Register einzuschätzen und die Reproduzierbarkeit der echokardiographischen Werte zu garantieren, wurden retrospektiv echokardiographische Daten vor sowie 12 Monate nach der Prozedur analysiert.

Evaluiert wurden die LV-Funktion (EF nach Simpson im apikalen 4-Kammerblick), die LV-Hypertrophie (enddiastolische Septumdicke in mm im parasternalen Längsschnitt), der transvalvuläre Gradient und ein mögliches PVL.
Es wurden von zwei in der Echokardiographie erfahrenen Untersuchern zusätzlich nachträgliche Messungen an 50 gespeicherten echokardiographischen Untersuchungen zu den o.g. Parametern von Patienten mit Zustand nach TAVI (>90% EVOLUT R/PRO) durchgeführt.

6.5 Statistische Analyse

Kontinuierliche Parameter wurden als Mittelwert ± *Standard error of the mean* (SEM) angegeben. Das Signifikanzniveau zwischen den Gruppen wurde mittels t-Test oder Mann-Whitney-U Test berechnet. Kategorische Variablen wurden als Prozentsatz des Gesamtkollektivs angegeben und mittels Pearson $\chi 2$ Test oder dem Exakten Test nach Fisher verglichen, wenn angebracht. Ein p-Wert von $p<0.05$ wurde als statistisch hochsignifikant festgelegt. Die statistische Signifikanz innerhalb einer Gruppe wurde durch den Kolmogorov-Smirnov-Test bestimmt, gefolgt durch den Einstichproben-t-Test oder den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit fehlender Änderung („*no change*“ $\Delta=0$) als hypothetischen Wert (H0) angenommen. Aufgetretene Ereignisse wurden bei Erstauftreten in die Berechnung übernommen.
Um die interindividuelle Variabilität der echokardiographischen Ergebnisse zu berechnen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.
Die Mortalitätsrate wurde durch die Kaplan-Meier-Methode berechnet und grafisch als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.
Die statistische Analyse erfolgte mit GraphPad Prism Version 8 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

6.6 Erhebung der Lebensqualität

In diesem Register erfolgte eine retrospektive Befragung der Patienten hinsichtlich deren subjektiv empfundenen Gesundheitszustands mithilfe des EQ-5D-5L, einem standardisierten Fragebogen zur Lebensqualität (Brooks 1996). Der Fragebogen wurde telefonisch erfragt.

Folgende fünf Dimensionen werden erfasst: Beweglichkeit/Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; alltägliche Tätigkeiten; Schmerzen/körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit. Für jede der Dimensionen existieren fünf Ausprägungen: keine, leichte, moderate, schwere, extreme Probleme/ Schmerzen/ Angst (Herdman, Gudex et al. 2011). Somit existieren 3125 (5^5) mögliche Gesundheitszustände. Die Berechnung des 5Q-5D-5L-Index erfolgte mittels eines Algorithmus in einer Kalkulationstabelle anhand deutscher Referenzwerte (Foundation 2019). Ein 5Q-5D-5L-Index von 0 spiegelt den schlechtmöglichsten und ein Index von 1 den bestmöglichen Allgemeinzustand wider.

Außerdem schätzen die Patienten ihren Allgemeinzustand anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 ein. Hierbei stellt ein Wert von 0 den Schlecht-möglichsten und ein Wert von 100 den bestmöglichen Allgemeinzustand wieder. (Brooks 1996).

7. Ergebnisse

7.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in diese Analyse wurden von November 2014 bis Dezember 2018 N=129 Patienten mit der SAPIEN 3 und n=124 (n=117 EVOLUT R, n=7 EVOLUT PRO 29 mm) Patienten mit einer EVOLUT R/PRO.

Follow-Up-Daten bis zum 1-Jahreszeitpunkt waren vorhanden für n=122 (94 %; 17 verstorben, 7 kein *Follow-Up* vorhanden) Patienten nach SAPIEN 3 und n=112 (90 %; 19 verstorben, 12 kein *Follow-Up* vorhanden) EVOLUT R/PRO Klappenimplantation (siehe Abb. 7).

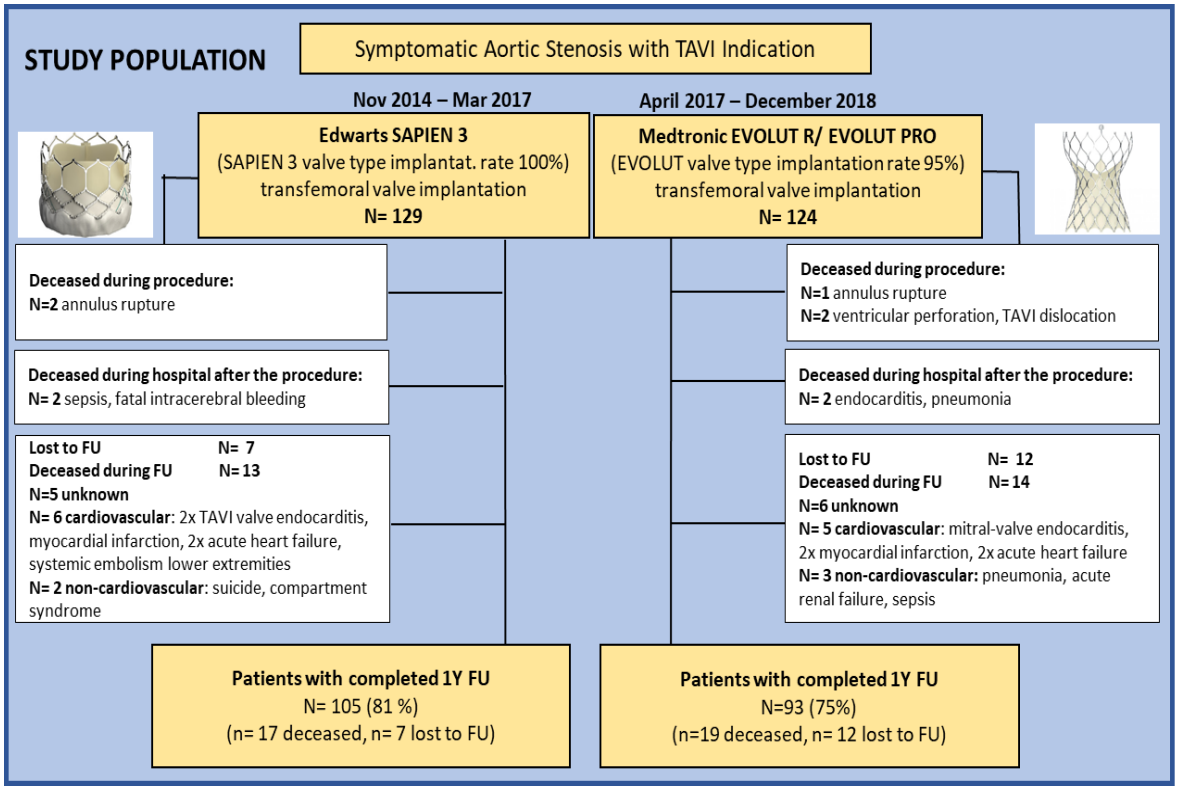

Abbildung 7 Flussdiagramm des Patientenkollektivs, FU=Follow-Up.

Die Basis-Charakteristika (siehe Tbl. 4) der zwei Gruppen waren vergleichbar und zeigten ein multimorbides Patientenkollektiv.

Der *EuroSCORE* (SAPIEN 3 21.8 ± 0.9 % vs. EVOLUT R/PRO 22.5 ± 0.8 %, p=0.2) zeigte in beiden Gruppen ein hohes, vergleichbares errechnetes perioperatives Risiko.

Das mittlere Alter (SAPIEN 3 82.2 ± 0.5 Jahre vs. EVOLUT R/PRO 81.9 ± 0.5 Jahre, p=0.8) und das Geschlecht (weiblich: SAPIEN 3 51.2 % vs. EVOLUT R/PRO 50.0 %, p=0.9) waren ähnlich verteilt.

Beide Gruppen zeigten einen erhöhten Body-Mass-Index im Präadipositas-Bereich (BMI-Referenzbereich: 25.0-29.9 kg/m^2) ohne signifikante Unterschiede (SAPIEN 3 26.5 kg/m^2 vs. EVOLUT R/PRO 26.3 kg/m^2, p=0.8).

Zufälligerweise wies die Patientengruppe, die eine SAPIEN 3 Klappe erhielten, eine signifikant niedrigere Rate an KHK (SAPIEN 3 48.8 % vs. EVOLUT R/PRO 62.9 %, p=0.03) in der medizinischen Vorgeschichte auf. In beiden Gruppen war die KHK die häufigste Komorbidität und die arterielle Hypertonie (SAPIEN 3 94.6 % vs. EVOLUT R/PRO 88.7 %, p=0.07) der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor. Ursächlich hierfür können die in der Einleitung beschriebenen Risikofaktoren sein, die überwiegend übereinstimmen zwischen AS und KHK.

Der kardiovaskuläre Risikofaktor Hyperlipidämie (SAPIEN 3 72.1 % vs. EVOLUT R/PRO 69.4 %, p=0.3) und die Komorbidität VHF (SAPIEN 3 40.0 % vs. EVOLUT R/PRO 43.5 %, p=0.6) zeigten eine ähnliche hohe Verteilung in beiden Patientengruppen.

Der Biomarker NT-proBNP war in beiden Kollektiven als laborchemischer Parameter für eine Herzinsuffizienz erhöht (SAPIEN 3 2488.0 ± 409 pg/ml vs. EVOLUT R/PRO 2040.0 ± 226 pg/ml, p=0.7).

Echokardiographisch waren präprozedural die LV-EF (SAPIEN 3 54.0 ± 1.2 % vs. EVOLUT R/PRO 54.0 ± 0.9 %, p=0.6) sowie der maximale und der mittlere transvalvuläre Gradient (maximale/mittlere: SAPIEN 3 65.4 ± 1.7/39.8 ± 1.1 mm Hg vs. EVOLUT R/PRO 62.2 ± 2.0/39.1 ± 1.3 mm Hg, p=0.08/0.5) vergleichbar.

	SAPIEN 3 n=129	EVOLUT R/PRO n=124*	p-Wert
Alter (Jahre)	82.2 ± 0.5	81.9 ± 0.5	0.8
Weibliches Geschlecht, n (%)	66 (51.2)	62 (50)	0.9
Body-mass-index (kg/m^2)	26.5 ± 0.4	26.3 ± 0.4	0.8
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertension, n (%)	122 (94.6)	110 (88.7)	0.07
Hyperlipidämie, n (%)	93 (72.1)	86 (69.4)	0.3
Diabetes mellitus II, n (%)	30 (23.3)	30 (24.2)	0.3
Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten			
Schrittmacher-Implantationen, n (%)	18 (13.5)	10 (8.1)	0.1
Myokardinfarkt, n (%)	21 (16.3)	24 (19.4)	0.5
Aortokoronarer Bypass, n (%)	22 (17.1)	17 (13.7)	0.5
Schlaganfall, n (%)	20 (15.5)	22 (17.7)	0.7
Pulmonale Hypertonie, n (%)	25 (19.4)	31 (25.0)	0.2
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n (%)	23 (17.8)	19 (15.3)	0.4
Koronare Herzkrankheit, n (%)	63 (48.8)	78 (62.9)	0.03*
Vorhofflimmern, n (%)	52 (40)	54 (43.5)	0.6
Laborwerte			
Kreatinin (mg/dl)	1.2 ± 0.09	1.3 ± 0.08	0.5
NT-proBNP (pg/ml)	2488.0 ± 409	2040 ± 226	0.7
Echokardiographische Parameter			
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	54.0 ± 1.2	54.0 ± 0.9	0.6
Max. transvalvulärer Gradient (mm Hg)	65.3 ± 1.7	62.2 ± 2.0	0.08
Mittlerer transvalvulärer Gradient (mm Hg)	39.8 ± 1.1	39.1 ± 1.3	0.5
Risiko Score			
Logistischer EuroSCORE (%)	21.8 ± 0.9	22.5 ± 0.8	0.2
Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%) *n=117 EVOLUT R und n=7 EVOLUT PRO			

Tabelle 4 Basis-Charakteristika

7.2 Prozedurdaten

Die Implantation von EVOLUT R/PRO Prothesen ist assoziiert mit einem höheren Strahlenflächendosisprodukt (SAPIEN 3 35770 ± 2345 mGy*cm^2 vs. EVOLUT R/PRO 85072 ± 8202 mGy*cm^2, p<0.0001).

Die Operateure entschieden sich in 25.6/17.1 % der SAPIEN 3 Patienten und in 51.6/37.1 % der EVOLUT R/PRO Patienten (p<0.0001/0.0004) für eine Dilatation bzw. nach der Klappenimplantation.

Sowohl für die Prozedurzeit (SAPIEN 3 75.2 ± 3.8 min. vs. EVOLUT R/PRO 74.6 ± 3.0 min, p=0.3) als auch für die verwendete Kontrastmittelmenge (SAPIEN 3 159.7 ± 5.8 ml vs. EVOLUT R/PRO 162.2 ± 4.8 ml, p=0.5) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tbl. 5 zeigt die Prozedurdaten.

	SAPIEN 3 n=129	**EVOLUT R/PRO n=124***	**p-Wert**
Prozedurzeit (min)	75.2 ± 3.8	74.6 ± 3.0	0.3
Kontrastmittelmenge (ml)	159.7 ± 5.8	162.2 ± 4.8	0.5
Flächendosisprodukt (mGy*cm^2)	35770 ± 2345	85072 ± 8202	<0.0001*
Prädilatationen, n (%)	33 (25.6)	64 (51.6)	<0.0001*
Postdilatationen, n (%)	22 (17.1)	46 (37.1)	0.0004*
Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%) *n=117 EVOLUT R und n=7 EVOLUT PRO			

Tabelle 5 Prozedurdaten

7.3 Implantierte Prothesen

Bei allen Patienten wurde primär ein TF-Zugang gewählt. Klappen wurden in folgenden Größen implantiert (siehe Abb.8A und B): 28.7 % in 23 mm, 51.9 % in 26 mm und 19.4 % in 29 mm in der SAPIEN 3 Gruppe und 5.6 % in 23 mm, 20.2 % in 26 mm, 49.2 % in 29 mm und 25 % in 34 mm in der EVOLUT R/PRO Gruppe. Sieben Patienten der EVOLUT Gruppe wurden mit einer 29 mm EVOLUT PRO Klappe behandelt.

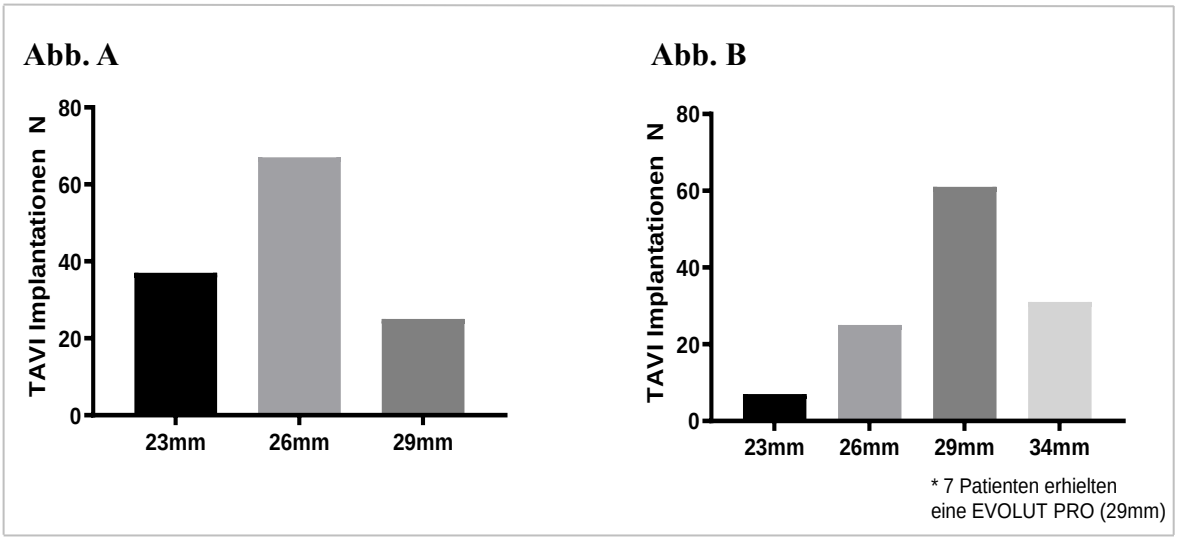

Abbildung 8 Implantierte Klappengrößen der SAPIEN 3 (Abb. A) und EVOLUT R/PRO (Abb. B)

Die CT-Anulusmessungen der implantierten Prothesen sind in Tbl. 6 dargestellt.

	SAPIEN 3 n=129	EVOLUT R/PRO n=124*
Klappengröße 23mm, n (%)	**37 (28.7)**	**7 (5.6)**
Mittlerer Anulusdiameter (mm)	22.2 ± 0.2	19.9 ± 1.1
Anulusfläche (mm^2)	389.1 ± 7.0	na
Anulusperimeter (mm)	na	62.6 ± 3.4
EI (% der Patienten mit EI >0.25)	0.1 ± 0.01 (5.4)	0.1 ± 0.03 (0)
Klappengröße 26 mm, n (%)	**67 (51.9)**	**25 (20.2)**
Mittlerer Anulusdiameter (mm)	24.8 ± 0.1	21.8 ± 0.4
Anulusfläche (mm^2)	486.8 ± 5.9	na
Anulusperimeter (mm)	na	68 ± 1.4
EI (% der Patienten mit EI >0.25)	0.19 ± 0.01 (45.4)	0.12 ± 0.02 (12)
Klappengröße 29 mm, n (%)	**25 (19.4)**	**61 (49.2)**
Mittlerer Anulusdiameter (mm)	27.1 ± 0.2	23.5 ± 0.2
Anulusfläche (mm^2)	588.4 ± 9.4	na
Anulusperimeter (mm)	na	74 ± 0.6
EI (% der Patienten mit EI >0.25)	0.29 ± 0.01 (88)	0.15 ± 0.01 (21.3)
Klappengröße 34 mm, n (%)	**na**	**31 (25)**
Mittlerer Anulusdiameter (mm)	na	26.5 ± 0.3
Anulusfläche (mm^2)	na	na
Anulusperimeter (mm)	na	83.3 ± 1.1
EI (% der Patienten mit EI >0.25)	na	0.34 ± 0.01 (80)

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%)
*n=117 EVOLUT R und n=7 EVOLUT PRO
CT=Computertomographie, EI=Exzentrizitätsindex, na= non available

Tabelle 6 CT-Daten und Anulusberechnugen

7.4 Komplikationen

7.4.1 Periprozedurale Komplikationen

Komplikationen durch den Gefäßzugang (inkl. kleine Blutungen *BARC* 1-2, Dissektionen, Perforationen und periphere Embolisationen) waren mit 7 peripheren Dissektionen in der SAPIEN 3 Gruppe und fünf Dissektionen in der EVOLUT R/PRO Gruppe in beiden Gruppen (SAPIEN 3 12.4 % vs. EVOLUT R/PRO 11.3 %, p>0.9) vergleichbar.

Ebenfalls vergleichbar war die Rate an größeren Blutungen (SAPIEN 3 6.2 % vs. EVOLUT R/PRO 4.0 %, p=0.5) während des Krankenhausaufenthaltes. Es wurden acht Blutungen in der SAPIEN 3 Gruppe (n=3 *BARC* 5B intrazerebrale Blutung, Anulusruptur; n=2 *BARC* 3A gastrointestinale Blutung, M. Moscowitch; n=2 *BARC* 3B Hämatothorax, Perikardtamponade aufgrund von Perforation durch SM-Kabel; n=1 *BARC* 3C Subarachnoidalblutung) und fünf Blutungen in der EVOLUT R/PRO Gruppe (n=1 *BARC*

5B Ventrikelperforation; n=3 *BARC* 3A-B Hämoglobin Abfall/Transfusion, inguinale Blutung; n=1 *BARC* 3C Subduralhämatom) registriert.
Periprozedural traten in der SAPIEN 3 Gruppe zwei (1.6 %) und in der EVOLUT R/PRO Gruppe eine letale Anulusruptur (0.8 %) nach einer Postdilatation auf (p>0.9). Des Weiteren war eine letale TAVI-Dislokation im EVOLUT R/PRO-Kollektiv zu beklagen.

Die perioperativen Daten sind in Tbl. 7 zusammengefasst.

	SAPIEN 3 n=129	**EVOLUT R/PRO n=124***	**p-Wert**	**HR (95%KI)**
Krankenhausaufenthalt (Tage)	10.7 ± 0.4	10.1 ± 0.3	0.9	
Anulusruptur, n (%)	2 (1.6)	1 (0.8)	>0.9	1.4 (0.60-8.02)
Vaskuläre Komplikationen (VARC-2), n (%)	16 (12.4)	14 (11.3)	>0.9	1.03 (0.73-1.63)
Periphere arterielle Dissektion, n (%)	7 (5.2)	5 (4.0)	0.7	1.18 (0.70-2.57)
Klinisch relevante Blutungen während der Hospitalisierung, n (%)	8 (6.2)	5 (4.0)	0.5	1.28 (0.75-2.82)
Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%) *n=117 EVOLUT R und n=7 EVOLUT PRO VARC=*Valve Academic Research Consortium*, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall				

Tabelle 7 Perioperative Daten

7.4.2 Schrittmacher-Implantationen

Insgesamt vergleichbar war die Rate der SM-Implantationen nach einem Jahr (SAPIEN 3 13.2 % vs. EVOLUT R/PRO 18.5 %, p=0.3) (siehe Tbl. 8, Abb. 9). Ein Großteil der Implantationen erfolgte bereits während des initialen Krankenhausaufenthaltes nach TAVI aufgrund eines AV-Blocks III° (SAPIEN 3 12.4 % vs. EVOLUT R/PRO 16.1 %, p=0.4).
Eine Evaluation von EKGs vor der Implantation zeigte bei einer Mehrheit der Patienten eine Prädisposition. 64.7 % der SAPIEN 3 und 69.2 % der EVOLUT R/PRO Patienten (p>0.9) hatten präinterventionell eine Prädisposition im Sinne eines AV-Blocks I° oder eines Schenkelblocks (SAPIEN 3 100 % RSB vs. EVOLUT R/PRO 83 % RSB, 17 % LSB).

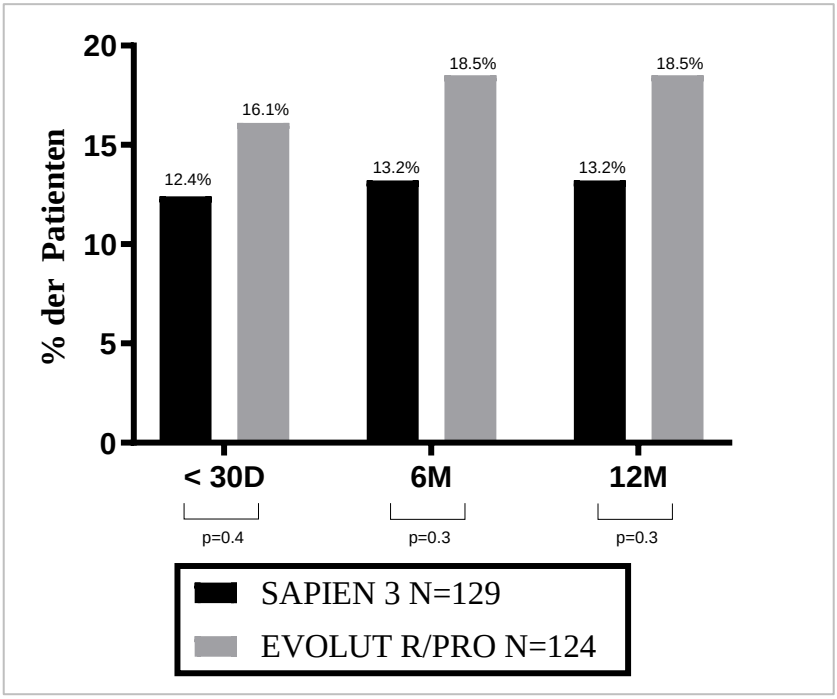

Abbildung 9 Postprozedurale, permanente Schrittmacher-Implantationen im 1-Jahresverlauf

	SAPIEN 3 n=129	**EVOLUT R/PRO n=124***	**p-Wert**	**HR (95%KI)**
SM-Implantationen während der Hospitalisierung, n (%)	16 (12.4)	20 (16.1)	0.4	1.24 (0.80-2.17)
SM-Implantationen im 1-Jahresverlauf n (%)	17 (13.2)	23 (18.5)	0.3	0.82 (0.62-1.15)
Präprozedurale EKG-Prädisposition bei Patienten mit SM-Implantation (SAPIEN 3 n=17/17 EKG vorhanden, EVOLUT R/PRO n=13/23 EKG vorhanden)				
AV-Block I°, n (%)	7 (41.2)	6 (46.2)	>0.9	0.89 (0.39-2.04)
Rechts-/Links-schenkelblock, n (%)	9 (52.9)	6 (46.2)	>0.9	1.16 (0.51-2.69)
AV-Block und/oder Schenkelblock, n (%)	11 (64.7)	9 (69.2)	>0.9	0.88 (0.33-2.0)
Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%) *n=117 EVOLUT R und n=7 EVOLUT PRO SM=Schrittmacher, EKG=Elektrokardiogramm, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall				

Tabelle 8 Postprozedurale, permanente Schrittmacher-Implantationen und EKG-Prädisposition

7.4.3 Mortalität

Die Krankenhaus-Mortalität war in beiden Kollektiven insgesamt (SAPIEN 3 3.1 % vs. EVOLUT R/PRO 4.0 %, p=0.7) und kardiovaskulär-bedingt (SAPIEN 3 2.3 % vs. EVOLUT R/PRO 3.2 %, p=0.7) vergleichbar.

Die Krankenhaus-Mortalität in dem SAPIEN 3 Kollektiv war bedingt durch Anulusrupturen (n=2), multiples Organversagen/Sepsis (n=1) und eine tödliche intrazerebrale Blutung (n=1). Ursächlich für die Krankenhaus-Mortalität in dem EVOLUT R/PRO-Kollektiv waren eine Endokarditis (n=1), Pneumonie (n=1), Ventrikelperforation (n=1), Anulusruptur (n=1) und eine TAVI-Dislokation mit Okklusion der Koronarostien (n=1).

Es konnten keine statistisch relevanten Unterschiede in der 6-Monats-Mortalität (SAPIEN 3 11.2 % vs. EVOLUT R/PRO 10.4 %, p=0.9) sowie der 12-Monats-Mortalität (SAPIEN 3 13.2 % vs. EVOLUT R/PRO 15.3 %, p=0.7) nach Implantation gefunden werden. Die häufigsten Todesursachen in beiden Kollektiven waren kardiovaskulärer Genese (SAPIEN 3 8.5 % (n=11) vs. EVOLUT R/PRO 7.2 % (n=9), p=0.8).

In Abb. 10 ist eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

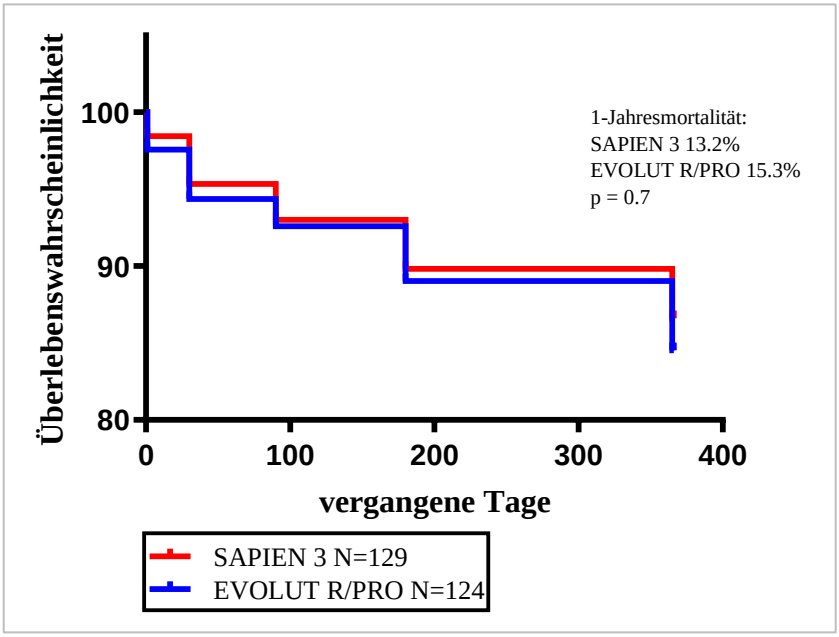

Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve der 1-Jahres-Überlebensrate

	Day	Day 1	Day 30	Day 90	Day 180	Day 365
SAPIEN 3	129	127	122	117	112	105
EVOLUT R/PRO	124	121	111	108	103	93

Tabelle 9 Kaplan-Meier-Kurve: Numbers at risk

7.4.4 Schlaganfall

Sowohl die Rate der *disabling strokes* als auch der insgesamten Schlaganfälle im 1-Jahresverlauf ist im EVOLUT R/PRO Kollektiv numerisch höher, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede (SAPIEN 3 0.8/1.5 % vs. EVOLUT R/PRO 3.2/6.5 %, p=0.2/0.05) (siehe Abb. 11). Zudem konnten im EVOLUT R/PRO Kollektiv zwei transitorische ischämische Attacken beobachtet werden.

7.4.5 Ungeplante erneute Interventionen

Ein Patient der SAPIEN 3 Gruppe wurde aufgrund eines höhergradigen PVLs nach fünf Monaten mit einer BVP behandelt und ein Patient der EVOLUT R/PRO Gruppe benötigte 10 Monate nach Implantation eine erneute operative Klappenintervention aufgrund einer Endokarditis der TAVI-Prothese (SAPIEN 3 0.8 % vs. EVOLUT R/PRO 0.8 %, p>0.9) (siehe Abb. 11). In beiden Fällen konnte durch die Intervention ein gutes postoperatives Ergebnis erzielt werden.

7.4.6 Weitere VARC-2 definierte Komplikationen

Ebenfalls ohne signifikante Unterschiede waren in beiden Gruppen Komplikationen wie Myokardinfarkte (SAPIEN 3 1.6 % vs. EVOLUT R/PRO 0.8 %, p>0.9), ANV (SAPIEN 3 4.7 % vs. EVOLUT R/PRO 3.2 %, p=0.7) und Hospitalisierung aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz (SAPIEN 3 11.6 % vs. EVOLUT R/PRO 12.9 %, p=0.8) (siehe Abb. 11).

Tbl. 10 fasst die Mortalität und VARC-2 definierte Komplikationen im 1-Jahresverlauf zusammen.

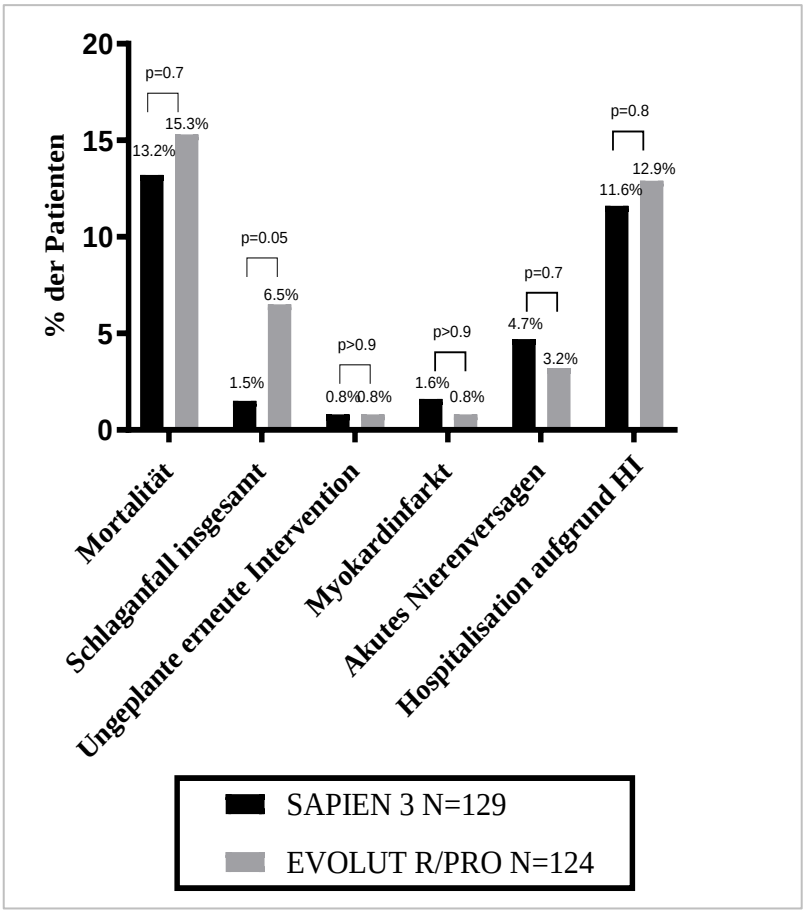

Abbildung 11 Mortalität und VARC-2 definierte Komplikationen im 1-Jahresverlauf, HI=Herzinsuffizienz

	SAPIEN 3 n=129	EVOLUT R/PRO n=124*[1]	p-Wert	HR (95%KI)
Prozedurale Mortalität (am OP-Tag), n (%)	2 (1.6)	3 (2.4)	0.6	0.81 (0.53-2.12)
Mortalität insgesamt während der Hospitalisierung, n (%)	4 (3.1)	5 (4.0)	0.7	0.87 (0.58-1.84)
Kardiovaskuläre Mortalität während der Hospitalisierung, n (%)	3 (2.3)	4 (3.2)	0.7	0.85 (0.55-1.93)
Mortalität insgesamt*[2], n (%)	17 (13.2)	19 (15.3)	0.7	0.91 (0.68-1.33)
Kardiovaskuläre Mortalität*[2], n (%)	11 (8.5)	9 (7.2)	0.8	1.09 (0.72-1.93)
*Non-disabling stroke**[2], n (%)	1 (0.8)	(4.8) n=2 TIA	0.06	0.55 (0.45-0.99)
*Disabling stroke**[2], n (%)	1 (0.8)	4 (3.2)	0.2	0.60 (0.47-1.29)
Schlaganfälle insgesamt*[2], n (%)	2 (1.5)	8 (6.5)	0.05	0.59 (0.46-0.97)
Ungeplante erneute Interventionen*[2], n (%)	1 (0.8)	1 (0.8)	>0.9	0.98 (0.52-5.2)
Myokardinfarkt*[2], n (%)	2 (1.6)	1 (0.8)	>0.9	1.46 (0.6-8.02)
Akutes Nierenversagen*[2], n (%)	6 (4.7)	4 (3.2)	0.7	1.23 (0.70-2.95)
Hospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz*[2], n (%)	15 (11.6)	16 (12.9)	0.8	0.94 (0.68-1.42)

Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%)
*[1] n=117 EVOLUT R und n=7 EVOLUT PRO
*[2] im 1-Jahresverlauf, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

Tabelle 10 Mortalität und VARC-2 definierte Komplikationen im 1-Jahresverlauf

7.5 Subgruppen-Analyse

Sowohl das Flächendosisprodukt (<6 Monate 104042 ± 24859 mGy*cm^2 vs. >6 Monate 77869 ± 5988 mGy*cm^2, p=0.5) als auch die Kontrastmittelmenge (<6 Monate 160.5 ± 8.9 ml vs. >6 Monate 162 ± 5.8 ml, p=0.6) waren während der ersten 6 Monate höher. Die Anzahl der Prädilatationen (<6 Monate 66.7 % vs. >6 Monate 46.8 %, p=0.06) und Postdilatationen (<6 Monate 40 % vs. >6 Monate 36.2 % p=0.8) sowie die Rate an SM-Implantationen waren numerisch höher (<6 Monate 26.7 % vs. >6 Monate 16 %, p=0.2), jedoch war der Unterschied nicht signifikant im Vergleich zu den EVOLUT R/PRO Patienten nach einer 6-monatigen Lernperiode oder dem SAPIEN 3 Kollektiv (siehe Abb. 12). Darüber hinaus konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den weiteren Komplikationen beobachtet werden (siehe Abb. 13).

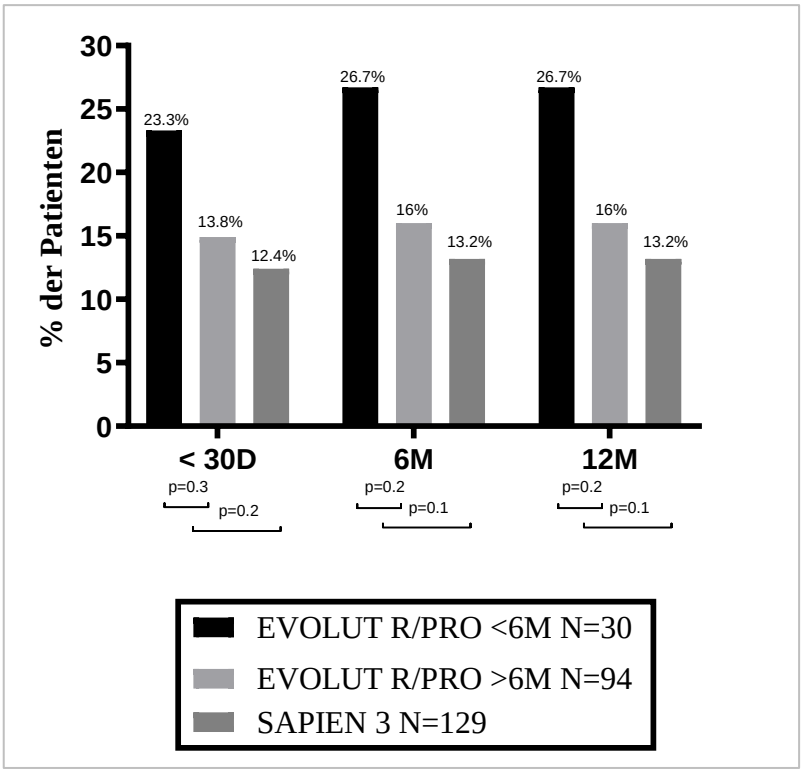

Abbildung 12 Subgruppen-Analyse: Postprozedurale, permanente Schrittmacher-Implantationen im 1-Jahresverlauf

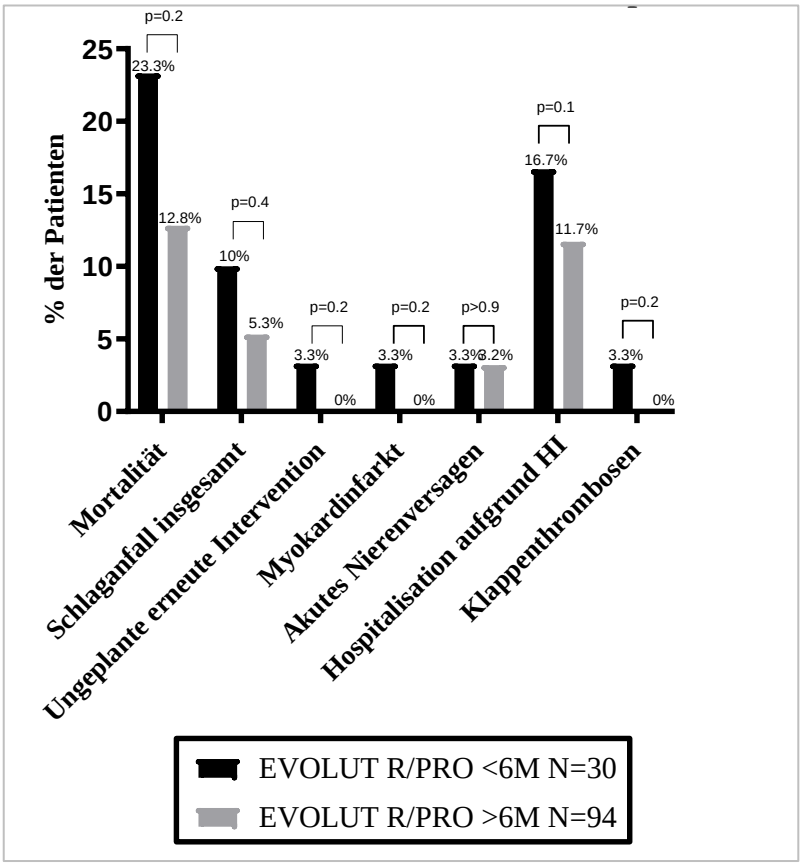

Abbildung 13 Subgruppen-Analyse: Mortalität und VARC-2 definierte Komplikationen im 1-Jahresverlauf, HI=Herzinsuffizienz

	EVOLUT R/PRO ersten 6 Monate n=30	EVOLUT R/PRO nach 6 Monaten n=94	p-Wert	HR (95%KI)
Prozedur				
Prozedurzeit (min)	76.3 ± 4.5	70.8 ± 3.8	0.2	
Kontrastmittelmenge (ml)	160.5 ± 8.9	162 ± 5.8	0.6	
Strahlenflächendosis-produkt (mGy*cm^2)	104042 ± 24859	77869 ± 5988	0.5	
Prädilatationen, n (%)	20 (66.7)	44 (46.8)	0.06	
Postdilatationen, n (%)	12 (40)	34 (36.2)	0.8	
Outcome				
Schrittmacher-Implantation*, n (%)	8 (26.7)	15 (16.0)	0.2	0.62 (0.33-1.26)
Mortalität insgesamt*, n (%)	7 (23.3)	12 (12.8)	0.2	0.59 (0.31-1.24)
Schlaganfall insgesamt*, n (%)	3 (10)	5 (5.3)	0.4	0.6 (0.29-1.77)
Ungeplante erneute Intervention*, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	0.2	0.23 (0.16-1.23)
Myokardinfarkt*, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	0.2	0.23 (0.16-1.16)
Akutes Nierenversagen*, n (%)	1 (3.3)	3 (3.2)	>0.9	0.96 (0.31-5.4)
Hospitalisation aufgrund Herzinsuffizienz*, n (%)	5 (16.7)	11 (11.7)	0.1	0.53 (0.28-1.42)
Klappenthrombosen*, n (%)	1 (3.3)	0 (0)	0.2	0.23 (0.16-1.23)
Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%) *im 1-Jahresverlauf, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall				

Tabelle 11 EVOLUT R/PRO Subgruppen-Analyse: peri- und postprozedurale Daten im 1-Jahresverlauf.

7.6 Echokardiographische Ergebnisse

7.6.1 Transvalvulärer Gradient

Der echokardiographisch gemessene maximale bzw. mittlere transvalvuläre Gradient war in der EVOLUT R/PRO Gruppe postprozedural (SAPIEN 3 19.6/11.1 ± 0.6/0.3 mm Hg vs. EVOLUT R/PRO 14.3/8.0 ± 0.6/0.3 mm Hg, p<0.0001/<0.0001), und nach einem Jahr (SAPIEN 3 22.1/12.2 ± 0.8/0.5 mm Hg vs. EVOLUT R/PRO 13.9/7.5 ± 0.8/0.4 mm Hg, p<0.0001/<0.0001) signifikant niedriger (siehe Tbl. 12).

Abb. 14 zeigt die transvalvulären Gradienten im 1-Jahresverlauf.

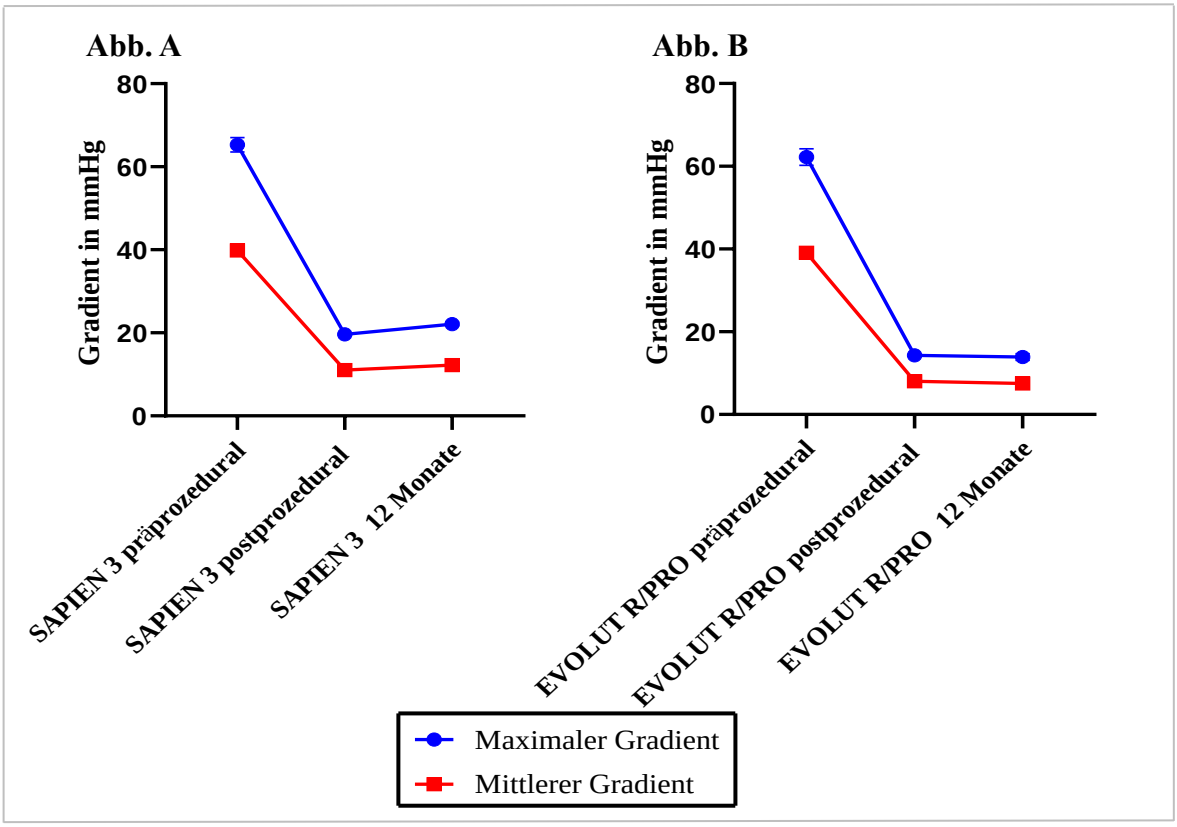

Abbildung 14 Maximaler und mittlerer transvalvulärer Gradient der SAPIEN 3 (Abb. A) und der EVOLUT R/PRO (Abb. B) Patienten im 1-Jahresverlauf

7.6.2 Paravalvuläre Lecks

Die Rate höhergradiger PVLs (≥Grad II) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen der SAPIEN 3 Gruppe und der EVOLUT R/PRO Gruppe nach einem Jahr (siehe Tbl. 12). Im 1-Jahresverlauf entwickelten zwei Patienten der SAPIEN 3 Gruppe höhergradige PVLs. Ein Patient wurde mittels BVP therapiert, wohingegen beim anderen Patienten eine konservative Therapie angestrebt wurde.

7.6.3 Klappenthrombosen

Drei SAPIEN 3 und ein EVOLUT R Patienten (SAPIEN 3 2.3 % vs. EVOLUT R/PRO 0.8 %, p=0.6) (siehe Tbl. 12) zeigten im Verlauf eine Klappenthrombose mit einem Anstieg des transvalvulären Gradienten, gemessen durch eine TTE im Rahmen der Folgeuntersuchungen.

Während die Klappenthrombosen im SAPIEN 3 Kollektiv innerhalb der ersten zwei Monate diagnostiziert wurden, erfolgte die Erstdiagnose des EVOLUT R Patienten nach fünf Monaten.

Eine OAK mit Dabigatran wurde in allen Fällen initiiert. Hierdurch konnte bei vier Patienten ein Rückgang des transvalvulären Gradienten beobachtet werden. In einem Fall war ein Absetzen der OAK nach acht Monaten möglich. Drei Patienten benötigten eine Fortführung der OAK bei neu aufgetretenem VHF und ein Patient erlitt während der Behandlung einen Thalamus-Infarkt unter OAK.

	SAPIEN 3 n=129	**EVOLUT R/PRO n=124***	**p-Wert**
Postprozedural	**n=120**	**n=112**	
Max. transvalvulärer Gradient (mm Hg)	19.6 ± 0.6	14.3 ± 0.6	<0.0001*
Mittlerer transvalvulärer Gradient (mm Hg)	11.0 ± 0.3	8.0 ± 0.3	<0.0001*
Nach 12 Monaten	**n=89**	**n=57**	
Max. transvalvulärer Gradient (mm Hg)	22.1 ± 0.8	13.9 ± 0.8	<0.0001*
Mittlerer transvalvulärer Gradient (mm Hg)	12.2 ± 0.5	7.5 ± 0.4	<0.0001*
postprozedural	**n=120**	**n=112**	
PVL Grad II-III, n (%)	1 (1.1)	0 (0)	>0.9
Nach 12 Monaten	**n=93**	**n=51**	
PVL Grad II-III, n (%)	2 (1.5)	0 (0)	0.4
Klappenthrombosen, n (%)	**3 (2.3)**	**1 (0.8)**	0.6
Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%) *n=117 EVOLUT R und n=7 EVOLUT PRO PVL=Paravalvuläres Leck			

Tabelle 12 Echokardiographische Ergebnisse

7.6.4 Interindividuelle Variabilität

Die retrospektiven Messungen zeigten bei der LV-EF in 48/50 (96 %, ICC r 0.87, 95 % KI 0.78-0.92), der LV-Hypertrophie in 43/50 (86 %, ICC r 0.68, 95 % KI 0.49-0.8) und der PVLs in 47/50 (94 %, ICC r 0.93, 95 % KI 0.89-0.96) Übereinstimmungen mit der initialen Messung. Darüber hinaus betrug die ermittelte interindividuelle Differenz der initial und retrospektiv gemessenen maximale transvalvuläre Dopplergeschwindigkeit 21.9 ± 7.1 cm/sek der (ICC r 0.95, 95 % KI 0.9-0.98).

Die Ergebnisse deuten auf eine niedrige interindividuelle Variabilität hin.

7.7 Klinische Belastbarkeit und Lebensqualität

Präprozedural wurden 62.8 % (SAPIEN 3) vs. 57.4 % (EVOLUT R/PRO) (p=0.6) der Patienten in einer NYHA-Klasse ≥III zugeordnet, verglichen mit 29.5 % (SAPIEN 3) vs. 26.4 % (EVOLUT R/PRO) (p=0.6) nach 6 Monaten und 27.9 % (SAPIEN 3) vs. 25.9 % (EVOLUT R/PRO) (p=0.9) nach 12 Monaten (siehe Tbl. 13).
Die in Tbl. 13 dargestellten Ergebnisse zeigen eine signifikante klinische Verbesserung der NYHA-Klasse nach 6 Monaten bzw. einem Jahr im Vergleich zum präprozeduralen Status (p<0.0001/p<0.0001) (siehe Abb.15), jedoch ohne erkennbare statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Klappensystemen (p=0.9/p=0.5).

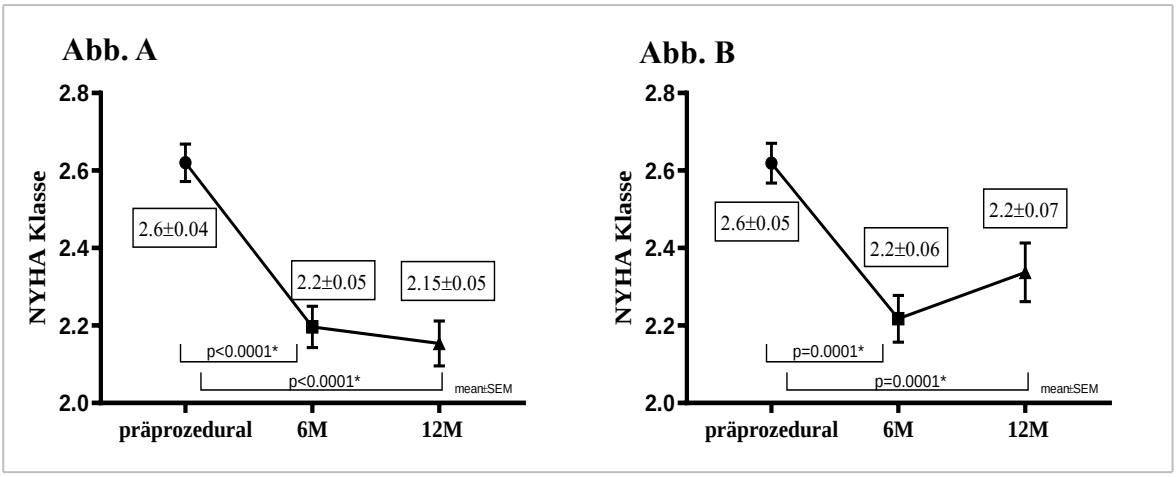

Abbildung 15 NYHA-Klasse der SAPIEN 3 (Abb. A) und der EVOLUT R/PRO (Abb. B) Patienten im 1-Jahresverlauf

In beiden Patientenkollektiven wurde ein statistisch signifikanter Anstieg des präprozeduralen EQ-5D-5L Index Wertes von 0.6 ± 0.03 (SAPIEN 3) vs. 0.63 ± 0.02 (EVOLUT R/PRO) auf 0.8 ± 0.02 (SAPIEN 3) vs. 0.75 ± 0.02 (EVOLUT R/PRO) beobachtet (p<0.0001/p<0.0001) (siehe Abb. 16A und B).

Der präprozedurale VAS-Wert stieg von 45.4 ± 2.0 (SAPIEN 3) vs. 43.4 ± 1.3 (EVOLUT R/PRO) auf 58.7 ± 2.1 (SAPIEN 3) vs. 57.4 ± 2.0 (EVOLUT R/PRO) ein Jahr postprozedural an. Somit ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Prothesen erkennbar (p=0.5/p=0.8), jedoch jeweils ein signifikanter Anstieg (p<0.0001/p<0.0001) in beiden Gruppen (siehe Abb. 16C und D).

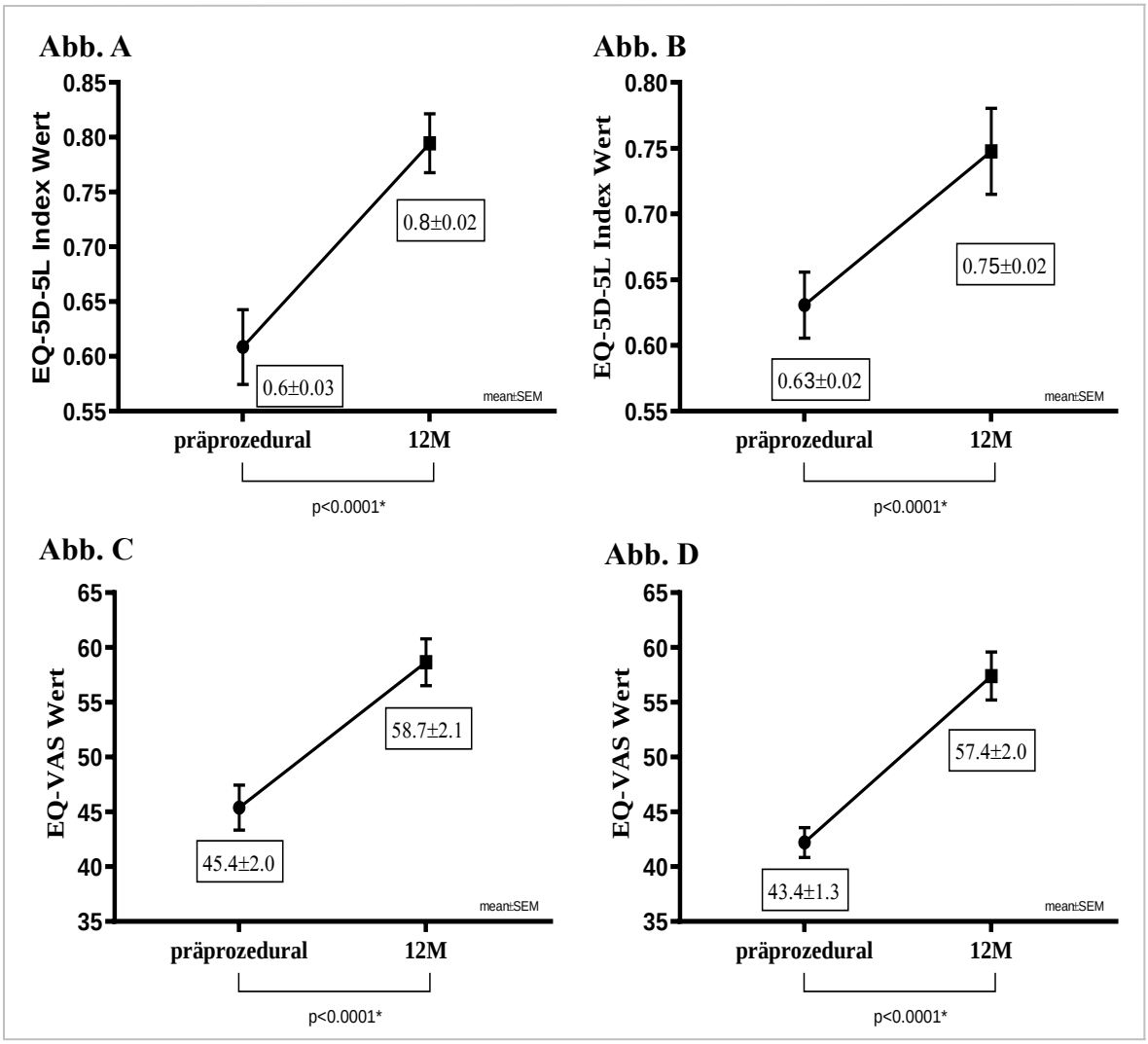

Abbildung 16 Lebensqualität: EQ-5D-5L-Indexwert (Abb. A und B) und Wert der visuellen Analogskala (Abb. C und D) im 1-Jahresverlauf

	SAPIEN 3	EVOLUT R/PRO	p-Wert
NYHA-Klassifikation präprozedural	**n (129)**	**n (122)**	
NYHA-Klasse	2.6 ± 0.04	2.6 ± 0.05	0.9
NYHA I and II, n (%)	48 (37.2)	52 (42.6)	0.4
NYHA III and IV, n (%)	81 (62.8)	70 (57.4)	0.6
NYHA-Klassifikation nach 6 Monaten	**n (112)**	**n (91)**	
NYHA-Klasse	2.2±0.05	2.2 ± 0.06	0.9
NYHA I and II, n (%)	79 (70.5)	67 (73.6)	0.6
NYHA III and IV, n (%)	33 (29.5)	24 (26.4)	0.6
NYHA-Klassifikation nach 12 Monaten	**n (104)**	**n (85)**	
NYHA-Klasse	2.15 ± 0.05	2.2 ± 0.07	0.5
NYHA I and II, n (%)	75 (72.1)	63 (74.1)	0.8
NYHA III and IV, n (%)	29 (27.9)	22 (25.9)	0.9
5Q-5D-5L Fragebogen	**n=63**	**n=80**	
Präprozedural EQ-5D-5L Index Wert	0.6 ± 0.03	0.63 ± 0.02	0.8
Postprozeduraler EQ-5D-5L Index Wert	0.8 ± 0.02	0.75 ± 0.02	0.8
Präprozeduraler EQ VAS Wert	45.4 ± 2.0	43.4 ± 1.3	0.5
Postprozeduraler EQ VAS Wert	58.7 ± 2.1	57.4 ± 2.0	0.8
Angegeben ist der Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) oder die Anzahl n (%) NYHA=*New York Heart Association*, VAS=visuelle Analogskala			

Tabelle 13 NYHA-Klasse und Lebensqualität im 1-Jahresverlauf

8. Diskussion

Diese TAVI-Studie ist ein retrospektives *All-Comers*-Register, das Daten von Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen AS nach einer TF-TAVI betrachtet. Die wesentlichen Resultate können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die Implantation einer EVOLUT R/PRO ist verglichen zur SAPIEN 3 Prothesenimplantation assoziiert mit einem größeren Flächendosisprodukt, einer erhöhten Rate an Prä- und Postdilatationen bei einer ähnlichen Prozedurzeit.
2. SM-Implantationen waren in beiden Gruppen vergleichbar hoch mit vorbestehenden EKG-Prädispositionen bei den meisten Patienten.
3. Ein Wechsel von der ballonexpandierbaren SAPIEN 3 zur selbstexpandierenden EVOLUT R/PRO verursachte keine Unterschiede bezüglich der periprozeduralen Ereignisse sowie des 1-Jahres-Outcomes. Ein nummerisch erhöhtes Flächendosisprodukt sowie Kontrastmittelmenge in den ersten 6 Monaten im Rahmen von EVOLUT Prothesenimplantationen im Vergleich zu späteren Implantationen suggerieren eine Lernkurve nach dem Wechsel von SAPIEN 3 zu EVOLUT R/PRO Klappen.
4. Echokardiographisch zeigten sich keine Unterschiede in der Rate an PVLs; Patienten mit EVOLUT R/PRO Implantation wiesen postprozedural signifikant niedrigere transvalvuläre Gradienten auf im Vergleich zu Patienten mit SAPIEN 3 Implantationen.

8.1 Prozedur

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der SAPIEN 3 und der EVOLUT R/PRO Prothese hinsichtlich der Prozedurzeit (SAPIEN 3 75.2 ± 3.8 min. vs. EVOLUT R/PRO 74.6 ± 3.0 min, p=0.3) oder der verwendeten Kontrastmittelmenge (SAPIEN 3 159.7 ± 5.8 ml vs. EVOLUT R/PRO 162.2 ± 4.8 ml, p=0.5) beobachtet werden. Die Implantation einer SAPIEN 3 ist jedoch assoziiert mit einem signifikant niedrigeren Flächendosisprodukt (SAPIEN 3 35770 ± 2345 mGy*cm^2 vs. EVOLUT R/PRO 85072 ± 8202 mGy*cm^2, p<0.0001) und es erfolgten signifikant weniger Prä- und Postdilatationen (SAPIEN 3 25.6/17.1 % vs. EVOLUT R/PRO 51.6/37.1 %, p<0.0001/0.0004).

Eine GARY-Analyse von Patienten mit einem hohen operativen Risiko aus dem Jahr 2013 verzeichnete im Vergleich eine erhöhte Prozedurzeit (92 ± 51 min) und eine deutlich höhere Rate an Prädilatationen (86.5 %), wohingegen eine spätere Analyse von Niedrig-Risiko-Patienten des GARY-Registers eine vergleichbare Prozedurzeit (77.10 ± 43.42 min), dafür aber eine geringere Kontrastmittelmenge (133.87 ± 70.00 ml) und Ballondilatationen (13.3 %) aufweist (Hamm, Mollmann et al. 2014, Bekeredjian, Szabo et al. 2019). Es werden geringere Prozedurzeiten (58.6 ± 36.50 min), jedoch vermehrte Prädilatationen (Prä-/Postdilatation 57.8/20.9 %) in der PARTNER 3 Studie im Vergleich zur SAPIEN 3 Prothese in diesem Kollektiv beschrieben (Mack, Leon et al. 2019). Dilatationen stellen einen Risikofaktor für das Auftreten von Anulusrupturen, Reizleitungsstörungen sowie Schlaganfällen dar und es besteht die Tendenz die Dilatationsrate zu reduzieren (Barbanti, Yang et al. 2013, van Rosendael, Delgado et al. 2018). Eine erhöhte Kontrastmittel-Exposition birgt das Risiko eines ANV (Sinning, Ghanem et al. 2010). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion ist wiederum assoziiert mit einer erhöhten Mortalität (Ihle 2007). Somit wird empfohlen die präprozedurale und intraprozedurale Kontrastmittelmenge so gering wie möglich (<120 ml) zu halten (Kuck, Bleiziffer et al. 2020).

8.2 Komplikationen

8.2.1 Periprozedurale Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen waren vergleichbar zwischen den beiden Patientenkollektiven (12.4 % vs. 11.3 %, p>0.9). Die IQTIG hat im Jahr 2017 eine vaskuläre Komplikationsrate von 10.3 % verzeichnet (Gaede, Blumenstein et al. 2020). Für beide Prothesen werden in der Literatur vergleichbare Inzidenzen beschrieben (SAPIEN 3 9.3 % vs. EVOLUT R/PRO 8.7 %) (Manoharan, Walton et al. 2015, Pilgrim, Stortecky et al. 2016). Die jüngsten Studienergebnisse bei Niedrig-Risiko-Patienten zeigen hingegen eine deutlich geringere Komplikationsrate (EVOLUT *Low-Risk* 3.8 %; PARTNER 3 2.8 %) in Abhängigkeit vom Gesamtrisiko der Patienten (Mack, Leon et al. 2019, Popma, Deeb et al. 2019).

Durch technische Optimierung und zunehmende Miniaturisierung von anfänglich 24 bis zu mittlerweile verfügbaren 14 French Kathetersystemen konnte seit Einführung der TAVI ein Rückgang der Gefäßkomplikationen erzielt werden (Leon, Smith et al. 2010, Smith, Leon et al. 2011).

Klinisch relevante Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes traten in beiden Kollektiven (SAPIEN 3 6.2 % vs. EVOLUT R/PRO 4.0 %, p=0.5) mit einer ähnlichen Inzidenz auf wie in der PARTNER 3 Studie, die bei TAVI-Patienten im Vergleich zum AKE eine deutlich geringere Inzidenz beobachtet (TAVI 3.6 % vs. AKE 24.5 %) (Mack, Leon et al. 2019). Insbesondere klinisch relevante Blutungen sind ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität (Kodali, Williams et al. 2012).

Sowohl die Inzidenz von Anulusrupturen (SAPIEN 3 1.6 % vs. EVOLUT R/PRO 0.8 %, p>0.9) als auch von Obstruktionen der Koronarostien (SAPIEN 3 0 % vs. EVOLUT R/PRO 0.8 %) ist in diesem Register prozentual nicht signifikant höher als in der Literatur beschrieben. Im IQTIQ aus dem Jahr 2017 sowie in der PARTNER 3 Studie wurden jeweils eine Inzidenz von 0.2 % von Anulusrupturen und koronaren Obstruktionenen dokumentiert (Mack, Leon et al. 2019, Gaede, Blumenstein et al. 2020). Als Risikofaktoren für Anulusrupturen konnten Kalzifikationen des Anulus, „*Oversizing*“ der Prothese sowie Prä- und Postdilatationen identifiziert werden (Barbanti, Yang et al. 2013).
Ventrikuläre Perforationen waren eine seltene Komplikation (SAPIEN 3 0 % vs. EVOLUT R/PRO 0.8 %) und mit der Literatur vergleichbar (1.4 %) (Mack, Leon et al. 2019).

8.2.2 Schrittmacher-Implantationen

In beiden Gruppen war die Notwendigkeit einer Implantation eines permanenten SM vergleichbar hoch (SAPIEN 3 13.2 % vs. EVOLUT R/PRO 18.5 % nach einem Jahr, p=0.3) und erfolgte oftmals bereits während des initialen Krankenhausaufenthaltes aufgrund eines AV-Blocks III°.
In der Literatur schwanken die Raten von SM-Implantationen zwischen 2.3-36.1 % (Lefevre, Kappetein et al. 2011, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014). Es wird eine geringere Inzidenz bei ballonexpandierbaren als bei selbstexpandierenden Klappen angegeben (Gilard, Eltchaninoff et al. 2012, Webb, Gerosa et al. 2014, Murray, Geis et al. 2015, van Rosendael, Delgado et al. 2018). In der SOLVE-TAVI-Studie wiesen die ballonexpandierbaren im Vergleich zu den selbstexpandierenden Klappen nach 30 Tagen ebenfalls eine niedrigere Inzidenz auf (ballonexpandierbare 19.2 % vs. selbstexpandierende Prothese 23.0 %) (Thiele, Kurz et al. 2020). Sowohl die EVOLUT-*Low-Risk* (TAVI 17.4 % vs. AKE 6.1 %) als auch die PARTNER 3 Studie (TAVI 6.5 %

vs. AKE 4.0 %) beobachteten eine erhöhte 30-Tages-Inzidenz nach TAVI im Vergleich zum AKE (Mack, Leon et al. 2019, Popma, Deeb et al. 2019).

Anatomische, elektrische und prozedurale Faktoren konnten als unabhängige Prädiktatoren für SM-Implantationen ausgemacht werden (Siontis, Juni et al. 2014, Nazif, Dizon et al. 2015, van Rosendael, Delgado et al. 2018).

Zu den anatomischen Faktoren zählen Kalzifikationen des LVOT, deren Ausprägung sowie Verteilung präprozedural durch eine CT erhoben werden können (Mauri, Reimann et al. 2016, Maeno, Abramowitz et al. 2017).

Eine retrospektive Analyse von präprozeduralen EKGs der Patienten mit SM-Implantationen nach TAVI. zeigten 64.7 % der SAPIEN 3 Patienten und 69.2 % der EVOLUT R/PRO Patienten eine Prädisposition im Sinne eines AV Blocks I°, eines VHFs oder eines Schenkelblocks. Vorexistierende Reizleitungsstörungen wie ein RSB/LAHB, ein verlängerter RR-Abstand bei einem AV-Block I° sowie VHF erhöhen das Risiko höhergradiger und behandlungsbedürftiger Reizleitungsstörungen postprozedural (Nazif, Dizon et al. 2015, Husser, Pellegrini et al. 2016, Sawaya, Spaziano et al. 2016, Gonska, Seeger et al. 2017).

In diesem Register erfolgten wie oben genannt mehr Prä- und Postdilatationen in dem EVOLUT R/PRO im Vergleich zu dem SAPIEN 3 Kollektiv. Insbesondere bei der EVOLUT-Subgruppe war während der Lernkurve eine erhöhte Rate an Dilatationen (<6 Monate 66.7/40 % vs. >6 Monate 46.8/36.2 %, p=0.8) notwendig. Ballondilatationen und ein „*Oversizing"* können einen direkten Schaden auf das Leitungssystem nehmen (Siontis, Juni et al. 2014, Nazif, Dizon et al. 2015).
Zudem wird Tiefe der Klappenimplantation in den LVOT assoziiert mit einer erhöhten Rate an SM-Implantationen (Mauri, Reimann et al. 2016). Bei Betrachtung der Patienten der EVOLUT R CE-Zulassung waren bei einer höheren Implantationstiefe weniger SM-Implantationen erforderlich (Manoharan, Walton et al. 2015). Daher gibt es die Anregung, die Implantationstechnik anzupassen und eine etwas höhere finale Klappenposition mit geringerer ventrikulärer Implantationstiefe anzustreben (Tarantini, Mojoli et al. 2015).
Bei Implantation von EVOLUT R Prothesen wird in der jüngsten Literatur der „*Cusp-Overlap*"-View diskutiert. Durch eine koplanare Projektion durch Überlappen der rechten

und linken Klappentasche wird eine höhere Implantation sowie ein geringeres „*Oversizing“* erreicht (Tang, Zaid et al. 2018).

Weiterhin besteht die Überlegung, Medikamente periprozedural zu pausieren, die die AV-Übertragung einschränken (Toggweiler and Kobza 2018).

Trotz konstanter Weiterentwicklung der präprozeduralen Diagnostik, Technologie und Prothesen bleiben Reizleitungsstörungen mit Notwendigkeit einer permanenten SM-Implantation weiterhin eine der häufigsten Komplikationen. SM-Implantationen während des initialen Krankenhausaufenthaltes sind assoziiert mit einem längeren Aufenthalt und höheren Kosten (Toggweiler, Stortecky et al. 2016). Im weiteren Verlauf konnte in diesem Kollektiv echokardiographisch eine abnehmende LV-EF sowie ein postprozedurales „LV-*Remodelling“* beobachtet werden (Dvir, Webb et al. 2014, de Freitas Campos Guimaraes, Urena et al. 2018). Darüber hinaus ist die allgemeine, jedoch nicht die kardiovaskuläre Mortalität in diesem Kollektiv höher (Xi, Liu et al. 2019). Insbesondere bei der Überlegung, die TAVI auch Patienten mit niedrigem operativen Risiko zu implantieren, sollte bedacht werden, dass diese Komplikation im Vergleich zur chirurgischen Therapie erhöht ist (Reardon, Van Mieghem et al. 2017, Mack, Leon et al. 2019, Popma, Deeb et al. 2019).

8.2.3 Mortalität

Die Mortalitätsraten während des Krankenhausaufenthaltes zeigten zwischen den beiden Patientenkollektiven keine signifikanten Unterschiede (SAPIEN 3 3.1 % vs. EVOLUT R/PRO 4.0 %, p=0.7).
Es mit anderen TAVI Registern vergleichbar, deren Raten zwischen 3-9.7 % schwanken (Gilard, Eltchaninoff et al. 2012, Hamm, Mollmann et al. 2014, Noble, Stortecky et al. 2017). Obwohl dieses Register *high-risk* Patienten eingeschlossen hat, war die Krankenhaussterblichkeit vergleichbar mit der NOTION-Studie (2.1 %, *intermediate-risk*) und der SOLVE-TAVI-Studie (ballonexpandierbare Klappe 2.3 % vs. selbstexpandierende Klappe 3.2 %) (Thyregod, Steinbruchel et al. 2015, Mack, Leon et al. 2019, Thiele, Kurz et al. 2020). Eine Analyse aller im Jahr 2018 in Deutschland durchgeführten TF-TAVIs zeigt eine niedrigere Krankenhausmortalität im Vergleich zum AKE (TF-TAVI 2.5 % vs. AKE 3.1 %) (Mollmann, Husser et al. 2020).

Die 1-Jahres-Mortalität war in beiden Kollektiven insgesamt (SAPIEN 3 13.2 % vs. EVOLUT R/PRO 15.3 %, p=0.7) sowie kardiovaskulärer Genese (SAPIEN 3 8.5 % vs. EVOLUT R/PRO 7.2 %, p=0.8) vergleichbar.
Ebenfalls war die 1-Jahresmortalität in diesem Register ähnlich der REPRISE III Studie (13.3-17.8 %, *high-risk*), der PARTNER 2 Studie (14.2 %, *intermediate risk*) und sogar geringer als in der PARTNER 1 Studie (24.2 %, *high-risk*) und der FRANCE 2 Studie (21.2 %, *high-risk*) (Smith, Leon et al. 2011, Gilard, Eltchaninoff et al. 2012, Feldman, Reardon et al. 2018).

8.2.4 Schlaganfall

Es wurden nummerisch mehr Schlaganfälle insgesamt in der EVOLUT R/PRO Gruppe erfasst (SAPIEN 3 1.5 % vs. EVOLUT R/PRO 6.5 %, p=0.05), jedoch ohne eine statistische Signifikanz.
Schlaganfälle werden mit einer Inzidenz zwischen 2.5-4 % in der Literatur beschrieben (Webb, Altwegg et al. 2009, Miller, Blackstone et al. 2012). Die CENTER-Studie zeigte eine niedrigere Inzidenz bei ballonexpandierbaren im Vergleich zu selbstexpandierenden Prothesen (Vlastra, Chandrasekhar et al. 2019). In der SOLVE-TAVI-Studie hingegen erlitten im Verlauf der ersten 30 Tage bzw. des ersten Jahres 4.7/6.9 % der Patienten, die eine ballonexpandierbare Klappe erhielten und nur 0.5/1 % der Patienten mit selbstexpandierender Klappe einen Schlaganfall (Thiele, Kurz et al. 2020).
Lange galt das Risiko peri- und postprozeduraler zerebrovaskulärer Komplikationen nach einer TAVI im Vergleich zum AKE als erhöht (Webb, Altwegg et al. 2009, Miller, Blackstone et al. 2012). Die NOTION Studie wies erstmalig eine statistisch nicht signifikante niedrigere Schlaganfall-Inzidenz im 1-Jahresverlauf nach TAVI auf (TAVI 2.9 % vs. AKE 4.6 %) (Thyregod, Steinbruchel et al. 2015). Die PARTNER 3 Studie zeigte nach 30 Tagen bzw. einem Jahr eine niedrigere Inzidenz bei TAVI-Patienten im Vergleich zum AKE (0.6/1.1 % vs. 2.4/3.1 %) (Mack, Leon et al. 2019). Ebenso wurden in der EVOLUT-*Low-risk* Studie innerhalb der ersten 30 Tage weniger schwere Schlaganfälle bei TAVI-Patienten als nach AKE verzeichnet (0.5 % vs. 1.7 %) (Popma, Deeb et al. 2019).

Um eine Interaktion mit der nativen, kalzifizierten AK und Embolien zu vermeiden, sollte die Rate an Prä- und Post-Ballondilatationen möglichst gering gehalten werden.

Retrospektiv beobachteten wir in diesem Register wie oben genannt häufigere Prä- und Postdilatationen im EVOLUT R/PRO Kollektiv, hauptsächlich jedoch bedingt durch die spezifische Implantationstechnik dieser Prothese.

Es existieren nach wie vor noch keine einheitlichen Empfehlungen in der Leitlinie zur Antikoagulation bei TAVI. Somit besteht die Therapie bei Sinusrhythmus aus DAPT mit ASS und Clopidogrel und anschließender ASS-Monotherapie über 3-6 Monate.
Oftmals besteht ein begleitendes VHF und somit die Indikation zur OAK (Nijenhuis, Brouwer et al. 2020). Die POPular-TAVI Studie betrachtet den Einsatz von OAK sowohl mit als auch ohne Clopidogrel nach TAVI bei Patienten mit VHF. Im Gegensatz zur Kombination aus OAK und Clopidogrel führte die alleinige Gabe von OAK zu einer deutlichen Abnahme von Blutungen ohne eine Zunahme von thrombotischen Komplikationen (Nijenhuis, Brouwer et al. 2020).

8.3 Subgruppen-Analyse

Beim Wechsel auf eine neue Prothesenart in einem etablierten TAVI Programmes sollte eine Lernkurve der neueren Prothesen in Betracht gezogen werden. Wir verglichen prozedurale und klinische Endpunkte der früheren (<6 Monate) vs. späteren (>6 Monate) Implantationen nach einem Wechsel von einer etablierten ballonexpandierbaren Prothese (SAPIEN 3) zu der selbstexpandierenden (EVOLUT R/PRO) Klappe. Flächendosisprodukt, Kontrastmittelmenge, Prädilatationen und SM-Implantationen waren in den ersten 6 Monaten erhöht, was suggeriert, dass eine Lernkurve nach Einführung einer neuen Prothese existiert. Diese wirkte sich jedoch nicht auf das klinische Outcome im 1-Jahresverlauf aus.

Bereits andere Studien haben analysiert, dass die Einführung neuer Prothesen einhergeht mit einer Lernkurve als Erklärung für schlechtere Ergebnisse in der Anfangsphase (D'Ancona, Agma et al. 2017, Kaier, Reinecke et al. 2017). In der SCOPE I Studie zeigte die neu eingeführte selbstexpandierende ACURATE *Neo* Prothese in Hinsicht auf frühe Sicherheit und primäre Endpunkte nach 30 Tagen Unterlegenheit im Vergleich zu der ballonexpandierbaren SAPIEN 3 Prothese (Lanz, Kim et al. 2019). Bei Betrachtung der Ergebnisse stellte sich die Frage, ob eine Lernkurve diese Unterlegenheit erklären könnte. Als Beispiel dienen die Protheseneigenschaften der ACURATE *Neo* Klappe. Aufgrund

von geringerer radialer Kraft ist das Risiko von SM-Implantationen geringer, jedoch das Risiko von PVLs erhöht. Trotz Erfahrung eines Operateurs mit anderen Prothesen sind die Kenntnisse solche Eigenschaften relevant (De Backer and Sondergaard 2020).

8.4 Echokardiographie

8.4.1 Transvalvulärer Gradient

In diesem Register wurde mittels TTE in der SAPIEN 3 Gruppe ein signifikant höherer transvalvulärer Gradient ein Jahr nach Implantation im Vergleich zur EVOLUT R/PRO Gruppe gemessen (SAPIEN 3 22.9/12.2 ± 0.8/0.5 mm Hg vs. EVOLUT R/PRO 13.9/7.5 ± 0.8/0.4 mm Hg, $p<0.0001$). Reduzierte transvalvuläre Gradienten nach EVOLUT R Implantation werden ebenfalls in der Literatur beschrieben (Perrin, Roffi et al. 2017). In der SOLVE-TAVI Studie wurden nach einem Jahr sowohl ein erhöhter maximaler als auch mittlerer transvalvulärer Gradient bei ballonexpandierbaren im Vergleich zu selbstexpandierenden Klappen (19/10 mm Hg vs. 12/6 mm Hg) gemessen (Thiele, Kurz et al. 2020).

Ein Mechanismus für einen Anstieg des postprozeduralen transvalvulären Gradienten stellt die Klappendegeneration dar.
In TAVI Studien wurden 1.7-3.4 % klinisch relevante Klappendegenerationen in 5-Jahres-Follow-up beobachtet (Toggweiler, Humphries et al. 2013, Rodriguez-Gabella, Voisine et al. 2017, Eltchaninoff, Durand et al. 2018). Das mittlere Alter der Patienten betrug 80 ± 7 Jahre und die mittlere Zeit bis zum Auftreten 24 ± 26 Monate (Mylotte, Andalib et al. 2015).

Es bleibt unklar, ob ein niedriger postoperativer transvalvulärer Gradient nach TAVI einen positiven Effekt auf das langfristige klinische Outcome hat. Einige Studien konnten belegen, das ein höherer postoperativer transvalvulärer Gradient nach „*Valve-in-Valve*"-Behandlung einhergeht mit schlechteren mittelfristigen klinischen Ergebnissen (Dvir, Webb et al. 2014, Leon, Smith et al. 2016); wobei bei anderen Studien keine Assoziation nachgewiesen werden konnte (de Freitas Campos Guimaraes, Urena et al. 2018).

Seit CE-Zertifizierung der TAVI in Jahr 2007 sind nur fast 15 Jahre vergangen und somit ist es noch ein relativ junges Verfahren. Langzeit-Daten beziehen sich oftmals auf die

ersten Generationen von Prothesen, die von Operateuren zu Beginn ihrer Lernkurve implantiert wurden. Zudem erfolgten Implantationen bislang überwiegend an älteren Patienten, die im Verlauf eine natürliche Sterblichkeit aufwiesen. Schon früh bestanden Bedenken über die Langzeit-Haltbarkeit und mögliche Klappendegenerationen, da es sich um Bioprothesen mit begrenzter Haltbarkeit handelt. Unter Haltbarkeit wird Überleben ohne notwendige Reinterventionen angenommen. Aufgrund zunehmender Anzahl an chirurgischer sowie perkutaner Implantantionen, „*Valve-in-valve*"-Prozeduren, gepaart mit Ausweitung des Patientenkollektivs auf Niedrig-Risiko-Patienten aufgrund der positiven Ergebnisse der PARTNER 3 und EVOLUT *Low-risk* Studien bleibt die Haltbarkeit weiterhin ein wichtiger Aspekt.

8.4.2 Paravalvuläre Lecks

Die Implantationen erfolgten in diesem Register nach spezifischen Größenvorgaben, die sich nach dem Umfang für die EVOLUT R/PRO und die 3D Anulusfläche für die SAPIEN 3 Prothesen richten. Somit sollen relevante PVLs verhindert werden. Die Inzidenz relevanter PVLs (≥Grad II) nach einem Jahr war in beiden Kollektiven vergleichbar niedrig (SAPIEN 3 1.5 % vs. EVOLUT R/PRO 0 %, p=0.4), trotz eines elliptischen Anulus (EI >0.25) in 41 % der SAPIEN 3 und 33 % der EVOLUT R/PRO Patienten.
In der Literatur werden relevante PVL (≥Grad II) nach einem Jahr mit über Inzidenz von bis zu 6 % angegeben (Webb, Gerosa et al. 2014, Manoharan, Walton et al. 2015). Höhergradige PVLs treten häufiger nach Implantation von selbstexpandierenden als ballonexpandierbaren Klappen auf (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Van Belle, Juthier et al. 2014, Toggweiler, Cerillo et al. 2018). Die SOLVE-TAVI Studie stützt diese Beobachtung mit ihren Ergebnissen (PVL ≥Grad II nach 30 Tagen: SAPIEN 3 1.5 % vs. EVOLUT R/PRO 3.4 %) (Thiele, Kurz et al. 2020).
Die Ergebnisse dieses Registers sind vergleichbar mit der PARTNER 3 sowie der EVOLUT *low-risk* Studie, die Niedrig-Risiko-Patienten betrachten. Zudem beobachten diese Studien nach einem Jahr einen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz relevanter PVLs nach TAVI im Vergleich zum AKE (PARTNER 3/EVOLUT *low-risk*: TAVI 0.6/4.3 % vs. AKE 0.5/1.5 %) (Mack, Leon et al. 2019, Popma, Deeb et al. 2019).

Als Prädiktor für das Auftreten von PVLs konnten bei anderen Klappenprothesen Anuluskalzifikationen identifiziert werden (John, Buellesfeld et al. 2010, Leber, Kasel et

al. 2013). Es wird zudem diskutiert, dass bei Patienten mit elliptischem Anulus die Inzidenz moderat- bis höhergradiger PVLs bei ballonexpandierbaren niedriger als bei selbstexpandierenden Prothesen ist (Schuhbaeck, Weingartner et al. 2015, Maeno, Abramowitz et al. 2017).
Da eine zu kleine Prothese das Auftreten eines PVL begünstigt, besteht die Tendenz zum „*Oversizing"* (Samim, Stella et al. 2013, Schewel, Frerker et al. 2015). Zugunsten einer reduzierten PVL-Inzidenz wird deshalb eine erhöhte SM-Rate in Kauf genommen (Debry, Sudre et al. 2016).

Ein moderat- bis höhergradiges PVL ist assoziiert mit einer erhöhten Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität (Clayton, Morgan-Hughes et al. 2014, Abdelghani, Soliman et al. 2016). In der FRANCE 2 Studie wurde gezeigt, dass ein postprozedurales, höhergradiges PVL (≥Grad II) der stärkste Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität ist (Van Belle, Juthier et al. 2014). Kodali et al beschreiben sogar bei geringem PVL eine Assoziation mit erhöhter 2-Jahres-Mortalität (Kodali, Williams et al. 2012).

Der Einfluss eines nicht-zirkulären Aortenanulus und die Relevanz eines „*Oversizing"* auf die Hämodynamik werden weiterhin diskutiert. Eine sorgfältige Auswahl der Klappe durch genaue präinterventionelle Messungen des Anulus kann zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes von TAVI Patienten beitragen (Hayashida, Lefevre et al. 2012). Insbesondere die Bestimmung des mittleren Diameters mittels CT dient einer verbesserten Prothesen-Auswahl (Schultz, Tzikas et al. 2011). Zudem konnten große Fortschritte hinsichtlich eines verbesserten Klappendesigns und der verfügbaren Klappengrößen gemacht werden.

8.4.3 Klappenthrombosen

Klappenthrombosen stellen eine mögliche Ursache für einen postprozeduralen Anstieg des Gradienten und eine Klappendysfunktion dar. In diesem Register wurden 4/253 symptomatische Klappenthrombosen mit einem Anstieg des transvalvulären Gradienten beobachtet (SAPIEN 3 2.3 % (n=3), EVOLUT R/PRO 0.8 %(n=1)).
Die Inzidenz signifikanter Klappenthrombosen mit Dyspnoe als Hauptsymptom ist vergleichbar mit der Literatur (0.6-2.8 %) und tritt häufiger nach ballonexpandierbaren Prothesen und „*Valve-in-Valve*"-Prozeduren auf (Latib, Naganuma et al. 2015,

Chakravarty, Sondergaard et al. 2017, Jose, Sulimov et al. 2017). In den meisten Fällen verlaufen sie subklinisch (Leetmaa, Hansson et al. 2015, Pache, Schoechlin et al. 2016). Ein Review internationaler Studien beschreibt eine Inzidenz von Klappenthrombosen in CT-Untersuchungen zu frühem Zeitpunkt von 9.3 % bzw. zu einem späteren Zeitpunkt (>30 Tage bis zu 3 Jahre) von 7-16.9 % der Implantationen. Ein Großteil der Klappenthrombosen ereignete sich hierbei im Durchschnitt nach 9 ± 7 Monaten postprozedural und wurde in 75 % der Fälle erfolgreich durch eine OAK behandelt (Mylotte, Andalib et al. 2015).

Die erst kürzlich publizierten Ergebnisse der PARTNER 3 *Cardiac CT Substudy* zeigen, dass eine „subklinische Thrombosierung“ mit Verdickung der Taschen sowohl nach 30 Tagen (13 %) als auch nach einem Jahr (28 %) häufig ist und einhergeht mit einem erhöhten mittleren transvalvulären Gradienten (Makkar, Blanke et al. 2020). Zudem wurde keine statistisch signifikante Assoziation zu den harten Endpunkten beobachtet.

Zwar wird eine OAK zur Behandlung einer symptomatischen Klappenthrombose angestrebt, doch es bestehen keine einheitlichen Therapieleitlinien (De Marchena, Mesa et al. 2015, Makkar, Fontana et al. 2015, Mylotte, Andalib et al. 2015).
Verschiedene Studien wie die GALILEO-Studie (Rivaroxaban) und die ATLANTIS-Studie (Apixaban) sollten eine Überlegenheit einer präventiven OAK in Kombination mit ASS anstelle einer DAPT postprozedural evaluieren (Collet, Berti et al. 2018, Dangas, Tijssen et al. 2020). In der Substudie GALILEO-4D konnten drei Monate nach TAVI im CT eine reduzierte Anzahl subklinischer Klappenverdickungen beobachtet werden (De Backer, Dangas et al. 2020). Unter Rivaroxaban zeigten sich jedoch vermehrte Thrombembolie- und Blutungsereignisse sowie eine erhöhte Gesamtmortalität, woraufhin die Studie vorzeitig abgebrochen wurde (Dangas, Tijssen et al. 2020).

Somit bleiben Klappenthrombosen bzw. die frühzeitige Diagnose von Klappenthrombosen und eine adäquate Therapie zur Vermeidung einer irreversiblen Klappendysfunktion weiterhin ein wichtiges ungelöstes Problem. Inwieweit subklinische Thrombosierungen einer Therapie bedürfen, ist ungewiss.

8.5 Klinische Belastbarkeit und Lebensqualität

In beiden Patientenkollektiven konnten im Vergleich zum präoperativen Zustand eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität und klinischen Belastbarkeit nach einem Jahr beobachtet werden. Die Ergebnisse diesbezüglich waren für beide Prothesen vergleichbar.
Die Ergebnisse der subjektiven Einschätzung mittels EQ-5D-5L-Fragebogen gehen einher mit der Literatur (Reynolds, Magnuson et al. 2011, Grimaldi, Figini et al. 2013, Bona, Khawaja et al. 2015).
Ähnlich Ergebnisse erzielte die PARTNER 3 Studie mit einer rapiden Verbesserung der NYHA-Klasse nach 30 Tagen in der TAVI Gruppe, jedoch zeigten die Ergebnisse nach einem Jahr keine Unterschiede mehr im Vergleich zum AKE (Mack, Leon et al. 2019).

Es lassen sich durch postprozedurale Untersuchungen zwar objektiv die harten Endpunkte eines Eingriffes beurteilen, der subjektiv empfundene Nutzen der Implantation ist hierdurch jedoch nicht darstellbar. Heutzutage zählt als Erfolg einer Therapie jedoch nicht nur das Überleben oder das Fehlen von Krankheit. Eine genaue Evaluation der Lebensqualität geht einher mit zahlreichen Problemen, was deutlich wird durch die hohe Anzahl verschiedener Test-Methoden. Bereits früh konnte beobachtet werden, dass eine TAVI einhergeht mit einer Verbesserung der Lebensqualität (Krane, Deutsch et al. 2010, Reynolds, Magnuson et al. 2011). Als Folge dessen wurde die Lebensqualität in die Leitlinie aufgenommen. Nach VARC-2 wird empfohlen, die Lebensqualität beispielsweise mittels des 5Q-5D-5L zu erheben, um das klinische Outcome und Ergebnisse besser interpretieren und vergleichen zu können (Kappetein, Head et al. 2012).

9. Zusammenfassung

Für die TAVI werden sowohl ballonexpandierbare als auch selbstexpandierende Prothesen verwendet. Seit der ersten TAVI-Implantation haben zahlreiche technische und klinische Entwicklungen und die zunehmende Erfahrung der Chirurgen zu einer Verbesserung der Ergebnisse geführt. Trotz der Verringerung der zahlreichen Einschränkungen der ersten Generationen gibt es immer noch ungelöste Probleme wie die postprozedurale SM-Rate oder das Auftreten von PVLs, die sich negativ auf die Prognose auswirken. Diese erfordern eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Technologie.

Es wurden prozedurale und klinische Ergebnisse der SAPIEN 3 und EVOLUT R/PRO Prothese in einem *All-Comer*-Kollektiv verglichen. In diesem Register wurden Patienten von November 2014 bis März 2017 mit der SAPIEN 3 (n=129) und anschließend von April 2017 bis Dezember 2018 aufgrund eines Wechsels des Hauptlieferanten der TAVI Prothesen durch die Krankenhausleitung hauptsächlich (>95 %) mit der EVOLUT R/PRO (n=124) behandelt. Die Daten wurden vor und nach dem Wechsel retrospektiv analysiert.
Für 122 (94 %) der SAPIEN und 112 (90 %) der EVOLUT-Patienten lagen Follow-up-Daten für ein Jahr vor. Die Baseline-Eigenschaften waren vergleichbar (EuroSCORE: SAPIEN 21.8 ± 0.9 vs. EVOLUT 22.5 ± 0.8 %, p=0.2). Die EVOLUT-Implantation war mit einer höheren Strahlendosis (SAPIEN 35770 ± 2345 vs. EVOLUT 85072 ± 8202 mGy*cm^2, p<0.0001), mehr Prä- und Postdilatationen (SAPIEN 25.6/17.1 vs. EVOLUT 51.6/37.1 %, p<0.0001/0.0004) verbunden, jedoch ähnlich Prozedurzeit (SAPIEN 75.2 ± 3.8 vs. EVOLUT 74.6 ± 3 min, p=0.3). Mortalität im Krankenhaus (SAPIEN 3.1 vs. EVOLUT 4.0 %, p=0.7), Gesamtmortalität (SAPIEN 13.2 vs. EVOLUT 15.3%, p=0.7), *All-Stroke*-Rate (SAPIEN 1.5 vs. EVOLUT 6.5 %, p=0.05) und die Schrittmacherimplantationsrate (SAPIEN 13.2 vs. EVOLUT 18.5 %, p=0.3) waren nach einem Jahr ähnlich. Die permanente Schrittmacherrate war in den ersten sechs Monaten mit EVOLUT zahlenmäßig höher (<6 Monate 26.7 vs. >6 Monate 16.0 %, p=0.2); Darüber hinaus deuten Strahlungsdosis und Ballondilatationen auf eine Lernkurve mit EVOLUT hin. Die Echokardiographie zeigte im EVOLUT R/PRO Kollektiv einen signifikant niedrigeren transvalvulären Gradienten.

Der Wechsel von SAPIEN 3 zu EVOLUT R/PRO war nicht mit einem Unterschied der periprozeduralen und klinischen 1-Jahresergebnisse verbunden.

Summary

For transcatheter aortic valve implantation (TAVI), both balloon-expandable and self-expanding transcatheter aortic valves are used. Since the first TAVI implantation, numerous technical and clinical developments and the increasing experience of the surgeons have led to an improvement of the outcome. Despite the reduction of the numerous limitations of the first generations, there are still unsolved problems such as the post-procedural pacemaker rate or the occurrence of paravalvular regurgitation, which have a negative impact on the prognosis. These require continuous further development of technology.

We compared procedural and clinical outcome variables of SAPIEN 3 and EVOLUT R/PRO in an all-comers collective. In this single-center registry patients were consecutively treated (n=129) with the SAPIEN 3 from November 2014 to March 2017 and from April 2017 to December 2018 mainly (>95 %) with the EVOLUT R/PRO (n=124), due to a switch of the main TAVI supplier driven by the hospital management. Data were retrospectively analyzed before and after the switch. One year follow-up data were available for 122 (94 %) of the SAPIEN and 112 (90 %) of the EVOLUT patients. Baseline characteristics were comparable (EuroSCORE: SAPIEN 21.8 ± 0.9 vs. EVOLUT 22.5 ± 0.8 %, p=0.2). EVOLUT implantation was associated with a higher radiation dose (SAPIEN 35770 ± 2345 vs. EVOLUT 85072 ± 8202 mGy*cm^2, p<0.0001), more pre- and post-implantation dilatations (SAPIEN 25.6/17.1 vs. EVOLUT 51.6/37.1 %, p<0.0001/0.0004), but similar procedure time (SAPIEN 75.2 ± 3.8 vs. EVOLUT 74.6 ± 3 min, p=0.3). In-hospital mortality (SAPIEN 3.1 vs. EVOLUT 4.0 %, p=0.7), all-cause mortality (SAPIEN 13.2 vs. EVOLUT 15.3 %, p=0.7), all-stroke rate (SAPIEN 1.5 vs. EVOLUT 6.5 %, p=0.05) and pacemaker implantation rate (SAPIEN 13.2 vs. EVOLUT 18.5 %, p=0.3) were similar at one year. Permanent pacemaker rate was numerically higher in the first six months with EVOLUT (<6 months 26.7 vs. >6 months 16 %, p=0.2); furthermore, radiation dose and balloon dilatations also suggest a learning curve with EVOLUT. Echocardiography showed a significantly lower transvalvular gradient in the EVOLUT R/PRO collective.

Switching from SAPIEN 3 to EVOLUT R/PRO was not associated with a difference regarding periprocedural or one-year clinical outcomes.

10.Anhang

10.1 Abkürzungsverzeichnis

AHA .....American Heart Assocition
ACC .....American College of Cardiology
AK .....Aortenklappe
AKE ..... Aortenklappenersatz
ANV ..... akutes Nierenversagen
AP ..... Angina pectoris
AS .....Aortenklappenstenose
BARC ..... Bleeding Academic Research Consortium
BNP ..... brain natriuretic peptide
BVP .....Ballon-Aortovalvuloplastie
CE .....Conformité Européenne
COPD .....chronische obstruktive Lungenerkrankung
CT ..... Computertomographie
DGK .....Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG ..... Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V.
EF .....Ejektionsfraktion
EI .....Exzentrizitäts-Index
EKG..... Elektrokardiogramm
ESC .....European Society of Cardiology
EACTS ..... European Association for Cardio-Thoracic Surgery
HLM ..... Herz-Lungen-Maschine
HR..... Hazard Ratio
HZV .....Herzzeitvolumen
IQTIG ..... Institut Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KHK ..... Koronare Herzkrankheit
KÖF .....Klappenöffnungsfläche
LV .....linksventrikulärer
LVOT .....linksventrikulärer Ausflußtrakt
MRT .....Magnetresonanztomographie
MSCT .....Multislice-Computertomographie
NYHA..... New York Heart Association-Klassifikation

OAK ..... orale Antikoagulation
pAVK ..... periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPM ..... Patient-Prothesis-mismatch
PVL ..... paravalvuläres Leck
RSB ..... Rechtsschenkelblock
SEM ..... Standard error of the mean
SM ..... Schrittmacher
STS ..... Society of Thoracic Surgeons
TAVI ..... transcatheter aortic valve implantation
TEE ..... transoesophageale Echokardiographie
TF ..... transfemoral
TTE ..... transthorakale Echokardiographie
VARC ..... Valve Academic Research Consortium
VAS ..... visuellen Analogskala
VHF ..... Vorhofflimmern

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Echokardiographische Beispielbilder der Diagnostik ..... - 9 -
Abbildung 2 Postprozedurale echokardiographische Beispielbilder ..... - 10 -
Abbildung 3 Flussdiagramm der echokardiographischen Differenzierung ..... - 11 -
Abbildung 4 Computertomographische Ausmessung ..... - 12 -
Abbildung 5 Angiografische Beispielbilder des Implantationsverfahrens ..... - 20 -
Abbildung 6 Darstellung der SAPIEN 3, der EVOLUT R und EVOLUT PRO Prothese ..... - 25 -
Abbildung 7 Flussdiagramm des Patientenkollektivs ..... - 29 -
Abbildung 8 Klappengröße SAPIEN 3 und EVOLUT R/PRO ..... - 32 -
Abbildung 9 Postprozedurale Schrittmacher-Implantationen im 1-Jahresverlauf ..... - 35 -
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve der 1-Jahres-Überlebensrate ..... - 36 -
Abbildung 11 Mortalität und VARC-2 definierte Komplikationen im 1-Jahresverlauf - 38 -
Abbildung 12 Subgruppen-Analyse: Postprozedurale Schrittmacher-Implantationen im 1-Jahresverlauf ..... - 40 -
Abbildung 13 Subgruppen-Analyse: Mortalität und VARC-2 definierte Komplikationen im 1-Jahresverlauf ..... - 40 -

Abbildung 14 Transvalvulärer Gradient im 1-Jahresverlauf ..... - 42 -
Abbildung 15 NYHA-Klasse im 1-Jahresverlauf ..... - 44 -
Abbildung 16 Lebensqualität 1-Jahresverlauf ..... - 45 -

10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Echokardiographische Quantifizierung der Aortenklappenstenose ..... - 9 -
Tabelle 2 Anulusmessungen der SAPIEN 3 Prothese ..... - 24 -
Tabelle 3 Anulusmessungen der EVOLUT R/PRO Prothese ..... - 25 -
Tabelle 4 Basis-Charakteristika ..... - 31 -
Tabelle 5 Prozedurdaten ..... - 32 -
Tabelle 6 CT-Daten und Anulusberechnugen ..... - 33 -
Tabelle 7 Perioperative Daten ..... - 34 -
Tabelle 8 Postprozedurale Schrittmacher-Implantationen und EKG-Prädisposition ..... - 35 -
Tabelle 9 Kaplan-Meier-Kurve: Numbers at risk ..... - 36 -
Tabelle 10 Mortalität und VARC-2 definierte Komplikationen im 1-Jahresverlauf ..... - 39 -
Tabelle 11 EVOLUT R/PRO Subgruppen-Analyse ..... - 41 -
Tabelle 12 Echokardiographische Ergebnisse ..... - 43 -
Tabelle 13 NYHA-Klasse und Lebensqualität im 1-Jahresverlauf ..... - 46 -

10.4 Formelverzeichnis

Formel 1 Berechnung D1 ..... - 26 -
Formel 2 Berechnung D2. ..... - 26 -
Formel 3 Berechnung des Exzentrizitätsindex. ..... - 26 -
Formel 4 Berechnung des mittleren Diameters ..... - 26 -

11.Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab, M., J. Mehilli, C. Frerker, F. J. Neumann, T. Kurz, R. Tolg, D. Zachow, E. Guerra, S. Massberg, U. Schafer, M. El-Mawardy, G. Richardt and C. investigators (2014). "Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial." JAMA **311**(15): 1503-1514.
2. Abdelghani, M., A. Allali, J. Kaur, R. Hemetsberger, J. Mehilli, F. J. Neumann, C. Frerker, T. Kurz, M. El-Mawardy, G. Richardt and M. Abdel-Wahab (2019). "Impact of prosthesis-iteration evolution and sizing practice on the incidence of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement." Catheter Cardiovasc Interv **93**(5): 971-979.
3. Abdelghani, M., O. I. Soliman, C. Schultz, A. Vahanian and P. W. Serruys (2016). "Adjudicating paravalvular leaks of transcatheter aortic valves: a critical appraisal." Eur Heart J **37**(34): 2627-2644.
4. Abrams, J. (2001). Synopsis of cardiac physical diagnosis. Boston, Butterworth-Heinemann.
5. Andresen, D., H. Möllmann and C. Frerker (2019). "Herzbericht 2019."
6. Bach, D. S., D. Siao, S. E. Girard, C. Duvernoy, B. D. McCallister, Jr. and S. K. Gualano (2009). "Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk." Circ Cardiovasc Qual Outcomes **2**(6): 533-539.
7. Barbanti, M., T. H. Yang, J. Rodes Cabau, C. Tamburino, D. A. Wood, H. Jilaihawi, P. Blanke, R. R. Makkar, A. Latib, A. Colombo, G. Tarantini, R. Raju, R. K. Binder, G. Nguyen, M. Freeman, H. B. Ribeiro, S. Kapadia, J. Min, G. Feuchtner, R. Gurtvich, F. Alqoofi, M. Pelletier, G. P. Ussia, M. Napodano, F. S. de Brito, Jr., S. Kodali, B. L. Norgaard, N. C. Hansson, G. Pache, S. J. Canovas, H. Zhang, M. B. Leon, J. G. Webb and J. Leipsic (2013). "Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." Circulation **128**(3): 244-253.
8. Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J. L. Zamorano and E. S. C. S. D. Group (2017). "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." Eur Heart J **38**(36): 2739-2791.
9. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, P. Lancellotti, M. LeFevre, F. Miller, Jr. and C. M. Otto (2017). "Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography." J Am Soc Echocardiogr **30**(4): 372-392.
10. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, B. Iung, C. M. Otto, P. A. Pellikka, M. Quinones, E. American Society of and E. European Association of (2009). "Echocardiographic assessment of valve

stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice." J Am Soc Echocardiogr **22**(1): 1-23; quiz 101-102.

11. Beckmann, A., R. Meyer, J. Lewandowski, A. Markewitz and W. Harringer (2019). "German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery." Thorac Cardiovasc Surg **67**(5): 331-344.

12. Bekeredjian, R., G. Szabo, U. Balaban, S. Bleiziffer, T. Bauer, S. Ensminger, C. Frerker, E. Herrmann, F. Beyersdorf, C. Hamm, A. Beckmann, H. Mollmann, M. Karck, H. A. Katus and T. Walther (2019). "Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY)." Eur Heart J **40**(17): 1323-1330.

13. Belmonte, B., M. Birnstingl, J. C. Callaghan and F. Gerbode (1956). "Reservoir circulation without mechanical pumps for intracardiac surgery under direct vision." Surg Forum **6**: 150-154.

14. Bloomfield, P. (2002). "Choice of heart valve prosthesis." Heart **87**(6): 583-589.

15. Bona, V., M. Z. Khawaja, V. Bapat, C. Young, J. Hancock, S. Redwood, M. Fusari and M. Thomas (2015). "Early and late changes in quality of life following transcatheter aortic valve implantation using the transfemoral and transapical approaches." EuroIntervention **11**(2): 221-229.

16. Bonow, R. O., B. A. Carabello, C. Kanu, A. C. de Leon, Jr., D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, D. P. Faxon, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, B. W. Lytle, R. Nishimura, R. L. Page and B. Riegel (2006). "ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons." Circulation **114**(5): e84-231.

17. Bouma, B. J., R. B. van Den Brink, J. H. van Der Meulen, H. A. Verheul, E. C. Cheriex, H. P. Hamer, E. Dekker, K. I. Lie and J. G. Tijssen (1999). "To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences." Heart **82**(2): 143-148.

18. Braunwald, E. and R. O. Bonow (2012). Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders.

19. Brooks, R. (1996). "EuroQol: the current state of play." Health Policy **37**(1): 53-72.

20. Capodanno, D., A. S. Petronio, B. Prendergast, H. Eltchaninoff, A. Vahanian, T. Modine, P. Lancellotti, L. Sondergaard, P. F. Ludman, C. Tamburino, N. Piazza, J. Hancock, J. Mehilli, R. A. Byrne, A. Baumbach, A. P. Kappetein, S. Windecker, J. Bax and M. Haude (2017). "Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European

Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur Heart J **38**(45): 3382-3390.

21. Carabello, B. A. and W. J. Paulus (2009). "Aortic stenosis." Lancet **373**(9667): 956-966.

22. Carpentier, A. (1989). "From valvular xenograft to valvular bioprosthesis: 1965-1970." Ann Thorac Surg **48**(3 Suppl): S73-74.

23. Cerillo, A. G., M. Mariani, S. Berti and M. Glauber (2012). "Sizing the aortic annulus." Ann Cardiothorac Surg **1**(2): 245-256.

24. Chaikof, E. L. (2007). "The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function." N Engl J Med **357**(14): 1368-1371.

25. Chakravarty, T., L. Sondergaard, J. Friedman, O. De Backer, D. Berman, K. F. Kofoed, H. Jilaihawi, T. Shiota, Y. Abramowitz, T. H. Jorgensen, T. Rami, S. Israr, G. Fontana, M. de Knegt, A. Fuchs, P. Lyden, A. Trento, D. L. Bhatt, M. B. Leon, R. R. Makkar, Resolve and S. Investigators (2017). "Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study." Lancet **389**(10087): 2383-2392.

26. Chan, K. L., K. Teo, J. G. Dumesnil, A. Ni, J. Tam and A. Investigators (2010). "Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial." Circulation **121**(2): 306-314.

27. Clavel, M. A., J. Malouf, H. I. Michelena, R. M. Suri, A. S. Jaffe, D. W. Mahoney and M. Enriquez-Sarano (2014). "B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival." J Am Coll Cardiol **63**(19): 2016-2025.

28. Clavel, M. A., D. Messika-Zeitoun, P. Pibarot, S. R. Aggarwal, J. Malouf, P. A. Araoz, H. I. Michelena, C. Cueff, E. Larose, R. Capoulade, A. Vahanian and M. Enriquez-Sarano (2013). "The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study." J Am Coll Cardiol **62**(24): 2329-2338.

29. Clayton, B., G. Morgan-Hughes and C. Roobottom (2014). "Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review." Br J Radiol **87**(1033): 20130595.

30. Collet, J. P., S. Berti, A. Cequier, E. Van Belle, T. Lefevre, P. Leprince, F. J. Neumann, E. Vicaut and G. Montalescot (2018). "Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial." Am Heart J **200**: 44-50.

31. Cowell, S. J., D. E. Newby, R. J. Prescott, P. Bloomfield, J. Reid, D. B. Northridge, N. A. Boon, S. Scottish Aortic and I. o. R. I. Lipid Lowering Trial (2005). "A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis." N Engl J Med **352**(23): 2389-2397.

32. Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde and M. B. Leon (2002). "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description." Circulation **106**(24): 3006-3008.

33. Cribier, A., T. Savin, J. Berland, P. Rocha, R. Mechmeche, N. Saoudi, P. Behar and B. Letac (1987). "Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases." J Am Coll Cardiol **9**(2): 381-386.

34. Cueff, C., J. M. Serfaty, C. Cimadevilla, J. P. Laissy, D. Himbert, F. Tubach, X. Duval, B. Iung, M. Enriquez-Sarano, A. Vahanian and D. Messika-Zeitoun (2011). "Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction." Heart **97**(9): 721-726.

35. D'Ancona, G., H. U. Agma, S. Kische, G. El-Achkar, M. Dissmann, J. Ortak, H. Ince, U. Ketterer, A. Barisch and A. Oner (2017). "Introducing transcatheter aortic valve implantation with a new generation prosthesis: Institutional learning curve and effects on acute outcomes." Neth Heart J **25**(2): 106-115.

36. Dangas, G. D., J. G. P. Tijssen, J. Wohrle, L. Sondergaard, M. Gilard, H. Mollmann, R. R. Makkar, H. C. Herrmann, G. Giustino, S. Baldus, O. De Backer, A. H. C. Guimaraes, L. Gullestad, A. Kini, D. von Lewinski, M. Mack, R. Moreno, U. Schafer, J. Seeger, D. Tchetche, K. Thomitzek, M. Valgimigli, P. Vranckx, R. C. Welsh, P. Wildgoose, A. A. Volkl, A. Zazula, R. G. M. van Amsterdam, R. Mehran, S. Windecker and G. Investigators (2020). "A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement." N Engl J Med **382**(2): 120-129.

37. Daniel, W. G., H. Baumgartner, C. Gohlke-Barwolf, P. Hanrath, D. Horstkotte, K. C. Koch, A. Mugge, H. J. Schafers and F. A. Flachskampf (2006). "[Aortic stenosis]." Clin Res Cardiol **95**(11): 620-641.

38. De Backer, O., G. D. Dangas, H. Jilaihawi, J. A. Leipsic, C. J. Terkelsen, R. Makkar, A. S. Kini, K. T. Veien, M. Abdel-Wahab, W. K. Kim, P. Balan, N. Van Mieghem, O. N. Mathiassen, R. V. Jeger, M. Arnold, R. Mehran, A. H. C. Guimaraes, B. L. Norgaard, K. F. Kofoed, P. Blanke, S. Windecker, L. Sondergaard and G.-D. Investigators (2020). "Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement." N Engl J Med **382**(2): 130-139.

39. De Backer, O. and L. Sondergaard (2020). "Strengths and weaknesses of different types of TAVI study." EuroIntervention **15**(15): e1301-e1304.

40. de Freitas Campos Guimaraes, L., M. Urena, H. C. Wijeysundera, A. Munoz-Garcia, V. Serra, L. M. Benitez, V. Auffret, A. N. Cheema, I. J. Amat-Santos, Q. Fisher, D. Himbert, B. Garcia Del Blanco, A. Dager, H. Le Breton, J. M. Paradis, E. Dumont, P. Pibarot and J. Rodes-Cabau (2018). "Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Replacement." Circ Cardiovasc Interv **11**(9): e007038.

41. De Marchena, E., J. Mesa, S. Pomenti, Y. K. C. Marin, X. Marincic, K. Yahagi, E. Ladich, R. Kutz, Y. Aga, M. Ragosta, A. Chawla, M. E. Ring and R. Virmani (2015). "Thrombus formation following transcatheter aortic valve replacement." JACC Cardiovasc Interv **8**(5): 728-739.

42. Debry, N., A. Sudre, I. Elquodeimat, C. Delhaye, G. Schurtz, A. Bical, M. Koussa, K. Fattouch and T. Modine (2016). "Prognostic value of the ratio between prosthesis area and indexed annulus area measured by MultiSlice-CT for transcatheter aortic valve implantation procedures." J Geriatr Cardiol **13**(6): 483-488.

43. Dvir, D., J. G. Webb, S. Bleiziffer, M. Pasic, R. Waksman, S. Kodali, M. Barbanti, A. Latib, U. Schaefer, J. Rodes-Cabau, H. Treede, N. Piazza, D. Hildick-Smith, D. Himbert, T. Walther, C. Hengstenberg, H. Nissen, R. Bekeredjian, P. Presbitero, E. Ferrari, A. Segev, A. de Weger, S. Windecker, N. E. Moat, M. Napodano, M. Wilbring, A. G. Cerillo, S. Brecker, D. Tchetche, T. Lefevre, F. De Marco, C. Fiorina, A. S. Petronio, R. C. Teles, L. Testa, J. C. Laborde, M. B. Leon, R. Kornowski and I. Valve-in-Valve International Data Registry (2014). "Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves." JAMA **312**(2): 162-170.

44. Eggebrecht, H., B. Vaquerizo, C. Moris, E. Bossone, J. Lammer, M. Czerny, A. Zierer, H. Schrofel, W. K. Kim, T. Walther, S. Scholtz, T. Rudolph, C. Hengstenberg, J. Kempfert, M. Spaziano, T. Lefevre, S. Bleiziffer, J. Schofer, J. Mehilli, M. Seiffert, C. Naber, F. Biancari, D. Eckner, C. Cornet, T. Lhermusier, R. Philippart, A. Siljander, A. Giuseppe Cerillo, D. Blackman, A. Chieffo, P. Kahlert, K. Czerwinska-Jelonkiewicz, P. Szymanski, U. Landes, R. Kornowski, A. D'Onofrio, C. Kaulfersch, L. Sondergaard, D. Mylotte, R. H. Mehta, O. De Backer and T. European Registry on Emergent Cardiac Surgery during (2018). "Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI)." Eur Heart J **39**(8): 676-684.

45. Eltchaninoff, H., E. Durand, M. Barbanti and M. Abdel-Wahab (2018). "TAVI and valve performance: update on definitions, durability, transcatheter heart valve failure modes and management." EuroIntervention **14**(AB): AB64-AB73.

46. Falk, V., H. Baumgartner, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. R. Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J. L. Zamorano and E. S. C. S. D. Group (2017). "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." Eur J Cardiothorac Surg **52**(4): 616-664.

47. Feldman, T. E., M. J. Reardon, V. Rajagopal, R. R. Makkar, T. K. Bajwa, N. S. Kleiman, A. Linke, D. J. Kereiakes, R. Waksman, V. H. Thourani, R. C. Stoler, G. J. Mishkel, D. G. Rizik, V. S. Iyer, T. G. Gleason, D. Tchetche, J. D. Rovin, M. Buchbinder, I. T. Meredith, M. Gotberg, H. Bjursten, C. Meduri, M. H. Salinger, D. J. Allocco and K. D. Dawkins (2018). "Effect of Mechanically Expanded vs Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement on Mortality and Major Adverse Clinical Events in High-Risk Patients With Aortic Stenosis: The REPRISE III Randomized Clinical Trial." JAMA **319**(1): 27-37.

48. Figulla, L., A. Neumann, H. R. Figulla, P. Kahlert, R. Erbel and T. Neumann (2011). "Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature." Clin Res Cardiol **100**(4): 265-276.

49. Foundation, E. R. (2019). "EQ-5D-5L User Guide."

50. Franke, A. and H. P. Kuhl (2006). "[Diagnosis and assessment of severity of aortic valve stenosis]." Herz **31**(7): 644-649.

51. Freeman, R. V. and C. M. Otto (2005). "Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies." Circulation **111**(24): 3316-3326.

52. Frerker, C. and H. Möllmann (2020). "Herzklappenerkrankungen 2019." Der Kardiologe **14**(2): 72-80.

53. Gaede, L., J. Blumenstein, W. K. Kim, C. Liebetrau, O. Dorr, H. Nef, C. Hamm, A. Elsasser and H. Mollmann (2017). "Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair." Clin Res Cardiol **106**(6): 411-419.

54. Gaede, L., J. Blumenstein, C. Liebetrau, O. Dorr, W. K. Kim, H. Nef, O. Husser, J. Gulker, A. Elsasser, C. W. Hamm, S. Achenbach and H. Mollmann (2020). "Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017." Clin Res Cardiol **109**(3): 303-314.

55. Gahl, B., M. Celik, S. J. Head, J. L. Vanoverschelde, P. Pibarot, M. J. Reardon, N. M. van Mieghem, A. P. Kappetein, P. Juni and B. R. da Costa (2020). "Natural History of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis and the Association of Early Intervention With Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis." JAMA Cardiol.

56. Gilard, M., H. Eltchaninoff, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, P. Leprince, A. Leguerrier, M. Lievre, A. Prat, E. Teiger, T. Lefevre, D. Himbert, D. Tchetche, D. Carrie, B. Albat, A. Cribier, G. Rioufol, A. Sudre, D. Blanchard, F. Collet, P. Dos Santos, N. Meneveau, A. Tirouvanziam, C. Caussin, P. Guyon, J. Boschat, H. Le Breton, F. Collart, R. Houel, S. Delpine, G. Souteyrand, X. Favereau, P. Ohlmann, V. Doisy, G. Grollier, A. Gommeaux, J. P. Claudel, F. Bourlon, B. Bertrand, E. Van Belle, M. Laskar and F. Investigators (2012). "Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients." N Engl J Med **366**(18): 1705-1715.

57. Gonska, B., J. Seeger, M. Kessler, A. von Keil, W. Rottbauer and J. Wohrle (2017). "Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve." Clin Res Cardiol **106**(8): 590-597.

58. Grimaldi, A., F. Figini, F. Maisano, M. Montorfano, A. Chieffo, A. Latib, F. Pappalardo, P. Spagnolo, M. Cioni, A. C. Vermi, S. Ferrarello, D. Piraino, V. Cammalleri, E. Ammirati, F. M. Sacco, I. Arendar, E. Collu, G. La Canna, O. Alfieri and A. Colombo (2013). "Clinical outcome and quality of life in octogenarians following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for symptomatic aortic stenosis." Int J Cardiol **168**(1): 281-286.

59. Grube, E., N. M. Van Mieghem, S. Bleiziffer, T. Modine, J. Bosmans, G. Manoharan, A. Linke, W. Scholtz, D. Tchetche, A. Finkelstein, R. Trillo, C. Fiorina, A. Walton, C. J. Malkin, J. K. Oh, H. Qiao, S. Windecker and F. S. Investigators (2017). "Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study." J Am Coll Cardiol **70**(7): 845-853.

60. Hamm, C. W., H. Mollmann, D. Holzhey, A. Beckmann, C. Veit, H. R. Figulla, J. Cremer, K. H. Kuck, R. Lange, R. Zahn, S. Sack, G. Schuler, T. Walther, F. Beyersdorf, M. Bohm, G. Heusch, A. K. Funkat, T. Meinertz, T. Neumann, K. Papoutsis, S. Schneider, A. Welz, F. W. Mohr and G. A.-E. Board (2014). "The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome." Eur Heart J **35**(24): 1588-1598.

61. Harken, D. E., H. S. Soroff, W. J. Taylor, A. A. Lefemine, S. K. Gupta and S. Lunzer (1960). "Partial and complete prostheses in aortic insufficiency." J Thorac Cardiovasc Surg **40**: 744-762.

62. Hayashida, K., T. Lefevre, B. Chevalier, T. Hovasse, M. Romano, P. Garot, E. Bouvier, A. Farge, P. Donzeau-Gouge, B. Cormier and M. C. Morice (2012). "Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation." JACC Cardiovasc Interv **5**(12): 1247-1256.

63. Herdman, M., C. Gudex, A. Lloyd, M. Janssen, P. Kind, D. Parkin, G. Bonsel and X. Badia (2011). "Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)." Qual Life Res **20**(10): 1727-1736.

64. Horstkotte, D. and F. Loogen (1988). "The natural history of aortic valve stenosis." Eur Heart J **9 Suppl E**: 57-64.

65. Husser, O., C. Pellegrini, T. Kessler, C. Burgdorf, H. Thaller, N. P. Mayr, A. M. Kasel, A. Kastrati, H. Schunkert and C. Hengstenberg (2016). "Predictors of Permanent Pacemaker Implantations and New-Onset Conduction Abnormalities With the SAPIEN 3 Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve." JACC Cardiovasc Interv **9**(3): 244-254.

66. Ihle, B. U. (2007). "Acute renal dysfunction after cardiac surgery: still a big problem!" Heart Lung Circ **16 Suppl 3**: S39-44.

67. Iung, B., G. Baron, E. G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, O. W. Levang, P. Tornos, J. L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaud and A. Vahanian (2003). "A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." Eur Heart J **24**(13): 1231-1243.

68. Iung, B., A. Cachier, G. Baron, D. Messika-Zeitoun, F. Delahaye, P. Tornos, C. Gohlke-Barwolf, E. Boersma, P. Ravaud and A. Vahanian (2005). "Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?" Eur Heart J **26**(24): 2714-2720.

69. John, D., L. Buellesfeld, S. Yuecel, R. Mueller, G. Latsios, H. Beucher, U. Gerckens and E. Grube (2010). "Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis." JACC Cardiovasc Interv **3**(2): 233-243.

70. Jose, J., D. S. Sulimov, M. El-Mawardy, T. Sato, A. Allali, E. W. Holy, B. Becker, M. Landt, J. Kebernik, B. Schwarz, G. Richardt and M. Abdel-Wahab (2017). "Clinical Bioprosthetic Heart Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Characteristics, and Treatment Outcomes." JACC Cardiovasc Interv **10**(7): 686-697.

71. Kahlert, P., F. Al-Rashid, M. Weber, D. Wendt, T. Heine, E. Kottenberg, M. Thielmann, H. Kuhl, J. Peters, H. G. Jakob, S. Sack, R. Erbel and H. Eggebrecht (2009). "Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation." Herz **34**(5): 398-408.

72. Kaier, K., H. Reinecke, C. Schmoor, L. Frankenstein, W. Vach, P. Hehn, A. Zirlik, C. Bode, M. Zehender and J. Reinohl (2017). "Learning Curves Among All Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation in Germany: A Retrospective Observational Study." Int J Cardiol **235**: 17-21.

73. Kappetein, A. P., S. J. Head, P. Genereux, N. Piazza, N. M. van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G. A. van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, J. Rodes-Cabau, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys, M. B. Leon and C. Valve Academic Research (2012). "Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document." EuroIntervention **8**(7): 782-795.

74. Kodali, S. K., M. R. Williams, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, R. R. Makkar, G. P. Fontana, T. M. Dewey, V. H. Thourani, A. D. Pichard, M. Fischbein, W. Y. Szeto, S. Lim, K. L. Greason, P. S. Teirstein, S. C. Malaisrie, P. S. Douglas, R. T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J. J. Akin, W. N. Anderson, M. B. Leon and P. T. Investigators (2012). "Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement." N Engl J Med **366**(18): 1686-1695.

75. Krane, M., M.-A. Deutsch, S. Bleiziffer, L. Schneider, H. Ruge, D. Mazzitelli, C. Schreiber, G. Brockmann, B. Voss, R. Bauernschmitt and R. Lange (2010). "Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." American Heart Journal **160**(3): 451-457.

76. Kuck, K., S. Bleiziffer, H. Eggebrecht, S. Ensminger, C. Frerker, H. Möllmann, H. Nef, H. Thiele, H. Treede, G. Wimmer-Greinecker and T. Walther (2020). "Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020Consensus paper of the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG) on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) 2020." Der Kardiologe **14**.

77. Kuck, K. H., H. Eggebrecht, A. Elsässer, C. Hamm, M. Haude, H. Ince, H. Katus, H. Möllmann, C. K. Naber, H. Schunkert, H. Thiele and N. Werner (2016). "Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI)." Der Kardiologe **10**(5): 282-300.

78. Lancellotti, P., P. Pibarot, J. Chambers, T. Edvardsen, V. Delgado, R. Dulgheru, M. Pepi, B. Cosyns, M. R. Dweck, M. Garbi, J. Magne, K. Nieman, R. Rosenhek, A. Bernard, J. Lowenstein, M. L. Vieira, A. Rabischoffsky, R. H. Vyhmeister, X. Zhou, Y. Zhang, J. L. Zamorano and G. Habib (2016). "Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **17**(6): 589-590.

79. Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K. T. Spencer, M. St John Sutton, W. Stewart, N. American Society of Echocardiography's, C. Standards, Q. Task Force on Chamber, C. American College of Cardiology Echocardiography, A. American Heart and E. S. o. C. European Association of Echocardiography (2006). "Recommendations for chamber quantification." Eur J Echocardiogr **7**(2): 79-108.

80. Lanz, J., W. K. Kim, T. Walther, C. Burgdorf, H. Mollmann, A. Linke, S. Redwood, C. Thilo, M. Hilker, M. Joner, H. Thiele, L. Conzelmann, L. Conradi, S. Kerber, G. Schymik, B. Prendergast, O. Husser, S. Stortecky, D. Heg, P. Juni, S.

Windecker, T. Pilgrim and S. I. investigators (2019). "Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial." Lancet **394**(10209): 1619-1628.

81. Latib, A., T. Naganuma, M. Abdel-Wahab, H. Danenberg, L. Cota, M. Barbanti, H. Baumgartner, A. Finkelstein, V. Legrand, J. S. de Lezo, J. Kefer, D. Messika-Zeitoun, G. Richardt, E. Stabile, G. Kaleschke, A. Vahanian, J. C. Laborde, M. B. Leon, J. G. Webb, V. F. Panoulas, F. Maisano, O. Alfieri and A. Colombo (2015). "Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis." Circ Cardiovasc Interv **8**(4).

82. Leber, A. W., M. Kasel, T. Ischinger, U. H. Ebersberger, D. Antoni, M. Schmidt, G. Riess, V. Renz, A. Huber, T. Helmberger and E. Hoffmann (2013). "Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system." Int J Cardiol **166**(3): 652-657.

83. Leetmaa, T., N. C. Hansson, J. Leipsic, K. Jensen, S. H. Poulsen, H. R. Andersen, J. M. Jensen, J. Webb, P. Blanke, M. Tang and B. L. Norgaard (2015). "Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography." Circ Cardiovasc Interv **8**(4).

84. Lefevre, T., A. P. Kappetein, E. Wolner, P. Nataf, M. Thomas, V. Schachinger, B. De Bruyne, H. Eltchaninoff, M. Thielmann, D. Himbert, M. Romano, P. Serruys, G. Wimmer-Greinecker and P. E. I. Group (2011). "One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study." Eur Heart J **32**(2): 148-157.

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

86. Leon, M. B., C. R. Smith, M. J. Mack, R. R. Makkar, L. G. Svensson, S. K. Kodali, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, D. C. Miller, H. C. Herrmann, D. Doshi, D. J. Cohen, A. D. Pichard, S. Kapadia, T. Dewey, V. Babaliaros, W. Y. Szeto, M. R. Williams, D. Kereiakes, A. Zajarias, K. L. Greason, B. K. Whisenant, R. W. Hodson, J. W. Moses, A. Trento, D. L. Brown, W. F. Fearon, P. Pibarot, R. T. Hahn, W. A. Jaber, W. N. Anderson, M. C. Alu, J. G. Webb and P. Investigators (2016). "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." N Engl J Med **374**(17): 1609-1620.

87. Lindroos, M., M. Kupari, J. Heikkila and R. Tilvis (1993). "Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample." J Am Coll Cardiol **21**(5): 1220-1225.

88. Luscher, T. F., J. A. Camm, G. Maurer and P. Serruys (2018). "ESC CardioMed." Cardiol J **25**(5): 565-568.

89. Mack, M. J., M. B. Leon, V. H. Thourani, R. Makkar, S. K. Kodali, M. Russo, S. R. Kapadia, S. C. Malaisrie, D. J. Cohen, P. Pibarot, J. Leipsic, R. T. Hahn, P. Blanke, M. R. Williams, J. M. McCabe, D. L. Brown, V. Babaliaros, S. Goldman, W. Y. Szeto, P. Genereux, A. Pershad, S. J. Pocock, M. C. Alu, J. G. Webb, C. R. Smith and P. Investigators (2019). "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a

Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients." N Engl J Med **380**(18): 1695-1705.

90. Maeno, Y., Y. Abramowitz, H. Kawamori, Y. Kazuno, S. Kubo, N. Takahashi, G. Mangat, K. Okuyama, M. Kashif, T. Chakravarty, M. Nakamura, W. Cheng, J. Friedman, D. Berman, R. R. Makkar and H. Jilaihawi (2017). "A Highly Predictive Risk Model for Pacemaker Implantation After TAVR." JACC Cardiovasc Imaging **10**(10 Pt A): 1139-1147.

91. Maeno, Y., Y. Abramowitz, S. H. Yoon, H. Jilaihawi, S. Raul, S. Israr, M. Miyasaka, H. Kawamori, Y. Kazuno, T. Rami, N. Takahashi, G. Mangat, M. Kashif, T. Chakravarty, M. Nakamura, W. Cheng and R. R. Makkar (2017). "Transcatheter Aortic Valve Replacement With Different Valve Types in Elliptic Aortic Annuli." Circ J **81**(7): 1036-1042.

92. Makkar, R. R., P. Blanke, J. Leipsic, V. Thourani, T. Chakravarty, D. Brown, A. Trento, R. Guyton, V. Babaliaros, M. Williams, H. Jilaihawi, S. Kodali, I. George, M. Lu, J. M. McCabe, J. Friedman, R. Smalling, S. C. Wong, S. Yazdani, D. L. Bhatt, J. Bax, S. Kapadia, H. C. Herrmann, M. Mack and M. B. Leon (2020). "Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy." J Am Coll Cardiol **75**(24): 3003-3015.

93. Makkar, R. R., G. Fontana, H. Jilaihawi, T. Chakravarty, K. F. Kofoed, O. De Backer, F. M. Asch, C. E. Ruiz, N. T. Olsen, A. Trento, J. Friedman, D. Berman, W. Cheng, M. Kashif, V. Jelnin, C. A. Kliger, H. Guo, A. D. Pichard, N. J. Weissman, S. Kapadia, E. Manasse, D. L. Bhatt, M. B. Leon and L. Sondergaard (2015). "Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves." N Engl J Med **373**(21): 2015-2024.

94. Makkar, R. R., G. P. Fontana, H. Jilaihawi, S. Kapadia, A. D. Pichard, P. S. Douglas, V. H. Thourani, V. C. Babaliaros, J. G. Webb, H. C. Herrmann, J. E. Bavaria, S. Kodali, D. L. Brown, B. Bowers, T. M. Dewey, L. G. Svensson, M. Tuzcu, J. W. Moses, M. R. Williams, R. J. Siegel, J. J. Akin, W. N. Anderson, S. Pocock, C. R. Smith, M. B. Leon and P. T. Investigators (2012). "Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis." N Engl J Med **366**(18): 1696-1704.

95. Manoharan, G., A. S. Walton, S. J. Brecker, S. Pasupati, D. J. Blackman, H. Qiao and I. T. Meredith (2015). "Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System." JACC Cardiovasc Interv **8**(10): 1359-1367.

96. Martin, G. J., J. M. Moran and M. Lesch (1981). "Neurologic symptoms from calcific microemboli in aortic stenosis." Am Heart J **102**(3 Pt 1): 471-472.

97. Mauri, V., A. Reimann, D. Stern, M. Scherner, E. Kuhn, V. Rudolph, S. Rosenkranz, K. Eghbalzadeh, K. Friedrichs, T. Wahlers, S. Baldus, N. Madershahian and T. K. Rudolph (2016). "Predictors of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3." JACC Cardiovasc Interv **9**(21): 2200-2209.

98. McMurray, J. J., S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio, M. Bohm, K. Dickstein, V. Falk, G. Filippatos, C. Fonseca, M. A. Gomez-Sanchez, T. Jaarsma, L. Kober, G. Y. Lip, A. P. Maggioni, A. Parkhomenko, B. M. Pieske, B. A. Popescu, P. K. Ronnevik, F. H. Rutten, J. Schwitter, P. Seferovic, J. Stepinska, P.

T. Trindade, A. A. Voors, F. Zannad, A. Zeiher, D. Task Force for the, A. Treatment of, C. Chronic Heart Failure of the European Society of, J. J. Bax, H. Baumgartner, C. Ceconi, V. Dean, C. Deaton, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, T. McDonagh, C. Moulin, B. A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P. A. Sirnes, M. Tendera, A. Torbicki, A. Vahanian, S. Windecker, T. McDonagh, U. Sechtem, L. A. Bonet, P. Avraamides, H. A. Ben Lamin, M. Brignole, A. Coca, P. Cowburn, H. Dargie, P. Elliott, F. A. Flachskampf, G. F. Guida, S. Hardman, B. Iung, B. Merkely, C. Mueller, J. N. Nanas, O. W. Nielsen, S. Orn, J. T. Parissis, P. Ponikowski and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2012). "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." Eur J Heart Fail **14**(8): 803-869.

99. Mehran, R., S. V. Rao, D. L. Bhatt, C. M. Gibson, A. Caixeta, J. Eikelboom, S. Kaul, S. D. Wiviott, V. Menon, E. Nikolsky, V. Serebruany, M. Valgimigli, P. Vranckx, D. Taggart, J. F. Sabik, D. E. Cutlip, M. W. Krucoff, E. M. Ohman, P. G. Steg and H. White (2011). "Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium." Circulation **123**(23): 2736-2747.

100. Michelena, H. I., S. K. Prakash, A. Della Corte, M. M. Bissell, N. Anavekar, P. Mathieu, Y. Bosse, G. Limongelli, E. Bossone, D. W. Benson, P. Lancellotti, E. M. Isselbacher, M. Enriquez-Sarano, T. M. Sundt, 3rd, P. Pibarot, A. Evangelista, D. M. Milewicz, S. C. Body and B. A. Investigators (2014). "Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon)." Circulation **129**(25): 2691-2704.

101. Miller, D. C., E. H. Blackstone, M. J. Mack, L. G. Svensson, S. K. Kodali, S. Kapadia, J. Rajeswaran, W. N. Anderson, J. W. Moses, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, M. B. Leon, C. R. Smith, P. T. Investigators, Patients, P. S. S. W. Group and C. Executive (2012). "Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial." J Thorac Cardiovasc Surg **143**(4): 832-843 e813.

102. Mollmann, H., O. Husser, J. Blumenstein, C. Liebetrau, O. Dorr, W. K. Kim, H. Nef, C. Tesche, C. W. Hamm, A. Elsasser, S. Achenbach and L. Gaede (2020). "Lower mortality in an all-comers aortic stenosis population treated with TAVI in comparison to SAVR." Clin Res Cardiol **109**(5): 611-615.

103. Monin, J. L., M. Monchi, V. Gest, A. M. Duval-Moulin, J. L. Dubois-Rande and P. Gueret (2001). "Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography." J Am Coll Cardiol **37**(8): 2101-2107.

104. Murray, M. I., N. Geis, S. T. Pleger, K. Kallenbach, H. A. Katus, R. Bekeredjian and E. Chorianopoulos (2015). "First experience with the new generation Edwards Sapien 3 aortic bioprosthesis: procedural results and short term outcome." J Interv Cardiol **28**(1): 109-116.

105. Mylotte, D., A. Andalib, P. Theriault-Lauzier, M. Dorfmeister, M. Girgis, W. Alharbi, M. Chetrit, C. Galatas, S. Mamane, I. Sebag, J. Buithieu, L. Bilodeau, B. de Varennes, K. Lachapelle, R. Lange, G. Martucci, R. Virmani and N. Piazza

(2015). "Transcatheter heart valve failure: a systematic review." Eur Heart J **36**(21): 1306-1327.

106. Nathaniel, S., S. Saligram and A. L. Innasimuthu (2010). "Aortic stenosis: An update." World J Cardiol **2**(6): 135-139.

107. Nazif, T. M., J. M. Dizon, R. T. Hahn, K. Xu, V. Babaliaros, P. S. Douglas, M. F. El-Chami, H. C. Herrmann, M. Mack, R. R. Makkar, D. C. Miller, A. Pichard, E. M. Tuzcu, W. Y. Szeto, J. G. Webb, J. W. Moses, C. R. Smith, M. R. Williams, M. B. Leon, S. K. Kodali and P. P. Office (2015). "Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry." JACC Cardiovasc Interv **8**(1 Pt A): 60-69.

108. Newby, D. E., S. J. Cowell and N. A. Boon (2006). "Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both?" Heart **92**(6): 729-734.

109. Nijenhuis, V. J., J. Brouwer, R. Delewi, R. S. Hermanides, W. Holvoet, C. L. F. Dubois, P. Frambach, B. De Bruyne, G. K. van Houwelingen, J. A. S. Van Der Heyden, P. Tousek, F. van der Kley, I. Buysschaert, C. E. Schotborgh, B. Ferdinande, P. van der Harst, J. Roosen, J. Peper, F. W. F. Thielen, L. Veenstra, D. Chan Pin Yin, M. J. Swaans, B. Rensing, A. W. J. van 't Hof, L. Timmers, J. C. Kelder, P. R. Stella, J. Baan and J. M. Ten Berg (2020). "Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation." N Engl J Med **382**(18): 1696-1707.

110. Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, R. A. Guyton, P. T. O'Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, 3rd, J. D. Thomas, J. L. Anderson, J. L. Halperin, N. M. Albert, B. Bozkurt, R. G. Brindis, M. A. Creager, L. H. Curtis, D. DeMets, R. A. Guyton, J. S. Hochman, R. J. Kovacs, E. M. Ohman, S. J. Pressler, F. W. Sellke, W. K. Shen, W. G. Stevenson, C. W. Yancy, C. American College of, A. American College of Cardiology/American Heart and A. American Heart (2014). "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Thorac Cardiovasc Surg **148**(1): e1-e132.

111. Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, R. A. Guyton, P. T. O'Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, 3rd, J. D. Thomas and A. A. T. F. Members (2014). "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." Circulation **129**(23): e521-643.

112. Nkomo, V. T., J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott and M. Enriquez-Sarano (2006). "Burden of valvular heart diseases: a population-based study." Lancet **368**(9540): 1005-1011.

113. Noble, S., S. Stortecky, D. Heg, D. Tueller, R. Jeger, S. Toggweiler, E. Ferrari, F. Nietlispach, M. Taramasso, F. Maisano, J. Grunenfelder, P. Juni, C. Huber, T. Carrel, S. Windecker, P. Wenaweser and M. Roffi (2017). "Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a Swiss TAVI registry analysis." EuroIntervention **12**(18): e2170-e2176.

114. Osnabrugge, R. L., D. Mylotte, S. J. Head, N. M. Van Mieghem, V. T. Nkomo, C. M. LeReun, A. J. Bogers, N. Piazza and A. P. Kappetein (2013). "Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study." J Am Coll Cardiol **62**(11): 1002-1012.

115. Otto, C. M., I. G. Burwash, M. E. Legget, B. I. Munt, M. Fujioka, N. L. Healy, C. D. Kraft, C. Y. Miyake-Hull and R. G. Schwaegler (1997). "Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome." Circulation **95**(9): 2262-2270.

116. Otto, C. M., B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh and D. S. Siscovick (1999). "Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly." N Engl J Med **341**(3): 142-147.

117. Pache, G., S. Schoechlin, P. Blanke, S. Dorfs, N. Jander, C. D. Arepalli, M. Gick, H. J. Buettner, J. Leipsic, M. Langer, F. J. Neumann and P. Ruile (2016). "Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves." Eur Heart J **37**(28): 2263-2271.

118. Pagnesi, M., W. K. Kim, L. Conradi, M. Barbanti, G. G. Stefanini, T. Zeus, T. Pilgrim, J. Schofer, D. Zweiker, L. Testa, M. Taramasso, D. Hildick-Smith, A. Abizaid, A. Wolf, N. M. Van Mieghem, A. Sedaghat, J. Wohrle, S. Khogali, J. A. S. Van der Heyden, J. G. Webb, R. Estevez-Loureiro, D. Mylotte, P. MacCarthy, S. Brugaletta, C. W. Hamm, O. D. Bhadra, U. Schafer, G. Costa, C. Tamburino, F. Cannata, B. Reimers, V. Veulemans, M. Asami, S. Windecker, A. Eitan, A. Schmidt, G. Bianchi, F. Bedogni, M. Saccocci, F. Maisano, O. Alsanjari, D. Siqueira, C. J. Jensen, C. K. Naber, F. Ziviello, J. M. Sinning, J. Seeger, W. Rottbauer, J. Brouwer, A. Alenezi, D. A. Wood, V. Tzalamouras, A. Regueiro, A. Colombo and A. Latib (2019). "Transcatheter Aortic Valve Replacement With Next-Generation Self-Expanding Devices: A Multicenter, Retrospective, Propensity-Matched Comparison of Evolut PRO Versus Acurate neo Transcatheter Heart Valves." JACC Cardiovasc Interv **12**(5): 433-443.

119. Pai, R. G., P. Varadarajan and A. Razzouk (2008). "Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction." Ann Thorac Surg **86**(6): 1781-1789.

120. Pedrazzini, G. B., S. Masson, R. Latini, C. Klersy, M. G. Rossi, E. Pasotti, F. F. Faletra, F. Siclari, F. Minervini, T. Moccetti and A. Auricchio (2008). "Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis." Am J Cardiol **102**(6): 749-754.

121. Peltier, M., F. Trojette, M. E. Sarano, F. Grigioni, M. A. Slama and C. M. Tribouilloy (2003). "Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve." Am J Cardiol **91**(1): 97-99.

122. Perrin, N., M. Roffi, A. Frei, A. L. Hachulla, C. Ellenberger, H. Muller, M. Cikirikcioglu, M. Licker and S. Noble (2017). "Thirty-day Outcome Following CoreValve Evolut R Transcatheter Aortic Valve Implantation: An All-comers Prospective Study." Rev Esp Cardiol (Engl Ed) **70**(9): 713-719.

123. Pilgrim, T., S. Stortecky, F. Nietlispach, D. Heg, D. Tueller, S. Toggweiler, E. Ferrari, S. Noble, F. Maisano, R. Jeger, M. Roffi, J. Grunenfelder, C. Huber, P.

Wenaweser and S. Windecker (2016). "Repositionable Versus Balloon-Expandable Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Aortic Stenosis." J Am Heart Assoc **5**(11).

124. Ponikowski, P., A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. Cleland, A. J. Coats, V. Falk, J. R. Gonzalez-Juanatey, V. P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten and P. van der Meer (2016). "[2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]." Kardiol Pol **74**(10): 1037-1147.

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

126. Reardon, M. J., N. M. Van Mieghem and J. J. Popma (2017). "Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement." N Engl J Med **377**(2): 197-198.

127. Reynolds, M. R., E. A. Magnuson, Y. Lei, M. B. Leon, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, V. C. Babaliaros, B. S. Bowers, W. F. Fearon, H. C. Herrmann, S. Kapadia, S. K. Kodali, R. R. Makkar, A. D. Pichard, D. J. Cohen and I. Placement of Aortic Transcatheter Valves (2011). "Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis." Circulation **124**(18): 1964-1972.

128. Robicsek, F., M. J. Thubrikar, J. W. Cook and B. Fowler (2004). "The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail?" Ann Thorac Surg **77**(1): 177-185.

129. Rodriguez-Gabella, T., P. Voisine, R. Puri, P. Pibarot and J. Rodes-Cabau (2017). "Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration." J Am Coll Cardiol **70**(8): 1013-1028.

130. Roques, F., S. A. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. de Vincentiis, E. Baudet, J. Cortina, M. David, A. Faichney, F. Gabrielle, E. Gams, A. Harjula, M. T. Jones, P. P. Pintor, R. Salamon and L. Thulin (1999). "Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients." Eur J Cardiothorac Surg **15**(6): 816-822; discussion 822-813.

131. Rosenhek, R., B. Iung, P. Tornos, M. J. Antunes, B. D. Prendergast, C. M. Otto, A. P. Kappetein, J. Stepinska, J. J. Kaden, C. K. Naber, E. Acarturk and C. Gohlke-Barwolf (2012). "ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease." Eur Heart J **33**(7): 822-828, 828a, 828b.

132. Ross, J., Jr. and E. Braunwald (1968). "Aortic stenosis." Circulation **38**(1 Suppl): 61-67.

133. Rossebo, A. B., E. Gerdts, T. R. Pedersen and S. S. S. Committee (2009). "Aortic valve stenosis." Lancet **373**(9680): 2022-2023; author reply 2023.

134. Sack, S., C. Naber, P. Kahlert, N. Malyar, A. Gutersohn, H. Eggebrecht, R. Ley, H. G. Jakob and R. Erbel (2005). "[Percutaneous heart valve implantation in the aortic position]." Herz **30**(5): 433-437.

135. Samim, M., P. R. Stella, P. Agostoni, J. Kluin, F. Ramjankhan, G. Sieswerda, R. Budde, M. van der Linden, F. Juthier, C. Banfi, C. Hurt, M. Samim, M. Hillaert, L. van Herwerden, M. E. Bertrand, P. A. Doevendans and E. Van Belle (2013). "A prospective "oversizing" strategy of the Edwards SAPIEN bioprosthesis: results and impact on aortic regurgitation." J Thorac Cardiovasc Surg **145**(2): 398-405.

136. Sawaya, F. J., M. Spaziano, T. Lefevre, A. Roy, P. Garot, T. Hovasse, A. Neylon, H. Benamer, M. Romano, T. Unterseeh, M. C. Morice and B. Chevalier (2016). "Comparison between the SAPIEN S3 and the SAPIEN XT transcatheter heart valves: A single-center experience." World J Cardiol **8**(12): 735-745.

137. Schewel, D., C. Frerker, J. Schewel, P. Wohlmuth, F. Meincke, T. Thielsen, F. Kreidel, K. H. Kuck and U. Schafer (2015). "Clinical impact of paravalvular leaks on biomarkers and survival after transcatheter aortic valve implantation." Catheter Cardiovasc Interv **85**(3): 502-514.

138. Schuhbaeck, A., C. Weingartner, M. Arnold, J. Schmid, T. Pflederer, M. Marwan, J. Rixe, H. Nef, C. Schneider, M. Lell, M. Uder, S. Ensminger, R. Feyrer, M. Weyand and S. Achenbach (2015). "Aortic annulus eccentricity before and after transcatheter aortic valve implantation: Comparison of balloon-expandable and self-expanding prostheses." Eur J Radiol **84**(7): 1242-1248.

139. Schultz, C. J., A. Tzikas, A. Moelker, A. Rossi, R. J. Nuis, M. M. Geleijnse, N. van Mieghem, G. P. Krestin, P. de Feyter, P. W. Serruys and P. P. de Jaegere (2011). "Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the Medtronic CoreValve prosthesis." Catheter Cardiovasc Interv **78**(3): 446-455.

140. Schwarz, F., P. Baumann, J. Manthey, M. Hoffmann, G. Schuler, H. C. Mehmel, W. Schmitz and W. Kubler (1982). "The effect of aortic valve replacement on survival." Circulation **66**(5): 1105-1110.

141. Selzer, A. (1987). "Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis." N Engl J Med **317**(2): 91-98.

142. Sinning, J. M., A. Ghanem, H. Steinhauser, V. Adenauer, C. Hammerstingl, G. Nickenig and N. Werner (2010). "Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation." JACC Cardiovasc Interv **3**(11): 1141-1149.

143. Siontis, G. C., P. Juni, T. Pilgrim, S. Stortecky, L. Bullesfeld, B. Meier, P. Wenaweser and S. Windecker (2014). "Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis." J Am Coll Cardiol **64**(2): 129-140.

144. Skupin, M., H. Klepzig, F. Beyersdorf, H. Elsaesser, M. Kaltenbach and P. Satter (1988). "Late results of prosthetic valve replacement for aortic regurgitation and the prognostic significance of the end-diastolic and regurgitated blood volumes." Thorac Cardiovasc Surg **36**(6): 326-331.

145. Smith, C. R., M. B. Leon, M. J. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V. H. Thourani, P. Corso, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H.

C. Herrmann, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. J. Pocock and P. T. Investigators (2011). "Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients." N Engl J Med **364**(23): 2187-2198.

146. Sondergaard, L., D. A. Steinbruchel, N. Ihlemann, H. Nissen, B. J. Kjeldsen, P. Petursson, A. T. Ngo, N. T. Olsen, Y. Chang, O. W. Franzen, T. Engstrom, P. Clemmensen, P. S. Olsen and H. G. Thyregod (2016). "Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial." Circ Cardiovasc Interv **9**(6).

147. Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman and C. M. Otto (1997). "Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study." J Am Coll Cardiol **29**(3): 630-634.

148. Tang, G. H. L., S. Zaid, I. Michev, H. Ahmad, R. Kaple, C. Undemir, M. Cohen and S. L. Lansman (2018). ""Cusp-Overlap" View Simplifies Fluoroscopy-Guided Implantation of Self-Expanding Valve in Transcatheter Aortic Valve Replacement." JACC Cardiovasc Interv **11**(16): 1663-1665.

149. Tarantini, G., M. Mojoli, P. Purita, M. Napodano, A. D'Onofrio, A. Frigo, E. Covolo, M. Facchin, G. Isabella, G. Gerosa and S. Iliceto (2015). "Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve." EuroIntervention **11**(3): 343-350.

150. Tchetche, D. and N. M. Van Mieghem (2014). "New-generation TAVI devices: description and specifications." EuroIntervention **10 Suppl U**: U90-U100.

151. Thiele, H., T. Kurz, H. J. Feistritzer, G. Stachel, P. Hartung, I. Eitel, C. Marquetand, H. Nef, O. Doerr, A. Lauten, U. Landmesser, M. Abdel-Wahab, M. Sandri, D. Holzhey, M. Borger, H. Ince, A. Oner, R. Meyer-Saraei, H. Wienbergen, A. Fach, N. Frey, I. R. Konig, R. Vonthein, Y. Ruckert, A. K. Funkat, S. de Waha-Thiele and S. Desch (2020). "Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial." Eur Heart J **41**(20): 1890-1899.

152. Thyregod, H. G., D. A. Steinbruchel, N. Ihlemann, H. Nissen, B. J. Kjeldsen, P. Petursson, Y. Chang, O. W. Franzen, T. Engstrom, P. Clemmensen, P. B. Hansen, L. W. Andersen, P. S. Olsen and L. Sondergaard (2015). "Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial." J Am Coll Cardiol **65**(20): 2184-2194.

153. Tissot, C. M., D. Attias, D. Himbert, G. Ducrocq, B. Iung, M. P. Dilly, J. M. Juliard, L. Lepage, D. Detaint, D. Messika-Zeitoun, P. Nataf and A. Vahanian (2011). "Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era." EuroIntervention **7**(1): 49-56.

154. Toggweiler, S., A. G. Cerillo, W. K. Kim, P. Biaggi, C. Lloyd, M. Hilker, Y. Almagor, F. Cuculi, M. Brinkert, R. Kobza, O. Muller, A. Ruck and R. Corti (2018). "Transfemoral Implantation of the Acurate neo for the Treatment of Aortic Regurgitation." J Invasive Cardiol **30**(9): 329-333.

155. Toggweiler, S., K. H. Humphries, M. Lee, R. K. Binder, R. R. Moss, M. Freeman, J. Ye, A. Cheung, D. A. Wood and J. G. Webb (2013). "5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation." J Am Coll Cardiol **61**(4): 413-419.

156. Toggweiler, S. and R. Kobza (2018). "Pacemaker implantation after transcatheter aortic valve: why is this still happening?" J Thorac Dis **10**(Suppl 30): S3614-S3619.

157. Toggweiler, S., S. Stortecky, E. Holy, K. Zuk, F. Cuculi, F. Nietlispach, Z. Sabti, R. Suciu, W. Maier, P. Jamshidi, F. Maisano, S. Windecker, R. Kobza, P. Wenaweser, T. F. Luscher and R. K. Binder (2016). "The Electrocardiogram After Transcatheter Aortic Valve Replacement Determines the Risk for Post-Procedural High-Degree AV Block and the Need for Telemetry Monitoring." JACC Cardiovasc Interv **9**(12): 1269-1276.

158. Vahanian, A., O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Lung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano, M. Zembala, E. S. C. C. f. P. Guidelines, C. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of and S. European Association for Cardio-Thoracic (2012). "Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur J Cardiothorac Surg **42**(4): S1-44.

159. Vahanian, A. and B. Iung (2012). "The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease." Arch Cardiovasc Dis **105**(10): 465-467.

160. Van Belle, E., F. Juthier, S. Susen, A. Vincentelli, B. Iung, J. Dallongeville, H. Eltchaninoff, M. Laskar, P. Leprince, M. Lievre, C. Banfi, J. L. Auffray, C. Delhaye, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, A. Leguerrier, A. Prat, M. Gilard, E. Teiger and F. Investigators (2014). "Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry." Circulation **129**(13): 1415-1427.

161. van Rosendael, P. J., V. Delgado and J. J. Bax (2018). "Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review." Eur Heart J **39**(21): 2003-2013.

162. Vlastra, W., J. Chandrasekhar, A. J. Munoz-Garcia, D. Tchetche, F. S. de Brito, Jr., M. Barbanti, R. Kornowski, A. Latib, A. D'Onofrio, F. Ribichini, J. Baan, J. G. P. Tijssen, R. Trillo-Nouche, N. Dumonteil, A. Abizaid, S. Sartori, P. D'Errigo, G. Tarantini, M. Lunardi, K. Orvin, M. Pagnesi, R. Del Valle, T. Modine, G. Dangas, R. Mehran, J. J. Piek and R. Delewi (2019). "Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration." Eur Heart J **40**(5): 456-465.

163. Wang, L., L. Ming Wang, W. Chen and X. Chen (2016). "Bicuspid Aortic Valve: A Review of its Genetics and Clinical Significance." J Heart Valve Dis **25**(5): 568-573.

164. Webb, J., G. Gerosa, T. Lefevre, J. Leipsic, M. Spence, M. Thomas, M. Thielmann, H. Treede, O. Wendler and T. Walther (2014). "Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve." J Am Coll Cardiol **64**(21): 2235-2243.

165. Webb, J. G., L. Altwegg, R. H. Boone, A. Cheung, J. Ye, S. Lichtenstein, M. Lee, J. B. Masson, C. Thompson, R. Moss, R. Carere, B. Munt, F. Nietlispach and K. Humphries (2009). "Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes." Circulation **119**(23): 3009-3016.

166. Wendler, O., G. Schymik, H. Treede, H. Baumgartner, N. Dumonteil, L. Ihlberg, F. J. Neumann, G. Tarantini, J. L. Zamarano and A. Vahanian (2017). "SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve." Circulation **135**(12): 1123-1132.

167. Wong, D. T., A. G. Bertaso, G. Y. Liew, V. S. Thomson, M. S. Cunnington, J. D. Richardson, R. Gooley, S. Lockwood, I. T. Meredith, M. I. Worthley and S. G. Worthley (2013). "Relationship of aortic annular eccentricity and paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation with CoreValve." J Invasive Cardiol **25**(4): 190-195.

168. www.edwards.com/devices/heart-valves/transcatheter [Stand 17:30, 12.01.2021]

169. www.medtronic.com/de [Stand 17:30, 12.01.2021]

170. Xi, Z., T. Liu, J. Liang, Y. J. Zhou and W. Liu (2019). "Impact of postprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis." J Thorac Dis **11**(12): 5130-5139.

171. Yacoub, M. H. and L. H. Cohn (2004). "Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part II." Circulation **109**(9): 1064-1072.

12.Danksagung

Zuallererst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Martin W. Bergmann für die Möglichkeit, zu diesem Thema eine Arbeit zu verfassen und die stetige Unterstützung bei jeglichen Fragen. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dirk Westermann als zusätzlichen Betreuer für die freundliche Korrespondenz und Zusammenarbeit. Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Christina Paitazoglou, die mich jederzeit motiviert, durch ihr besonderes Engagement unterstützt und mir als Vorbild gedient hat.

Ich danke meinen Eltern Dres. med. Undine und Andreas Thelemann sowie meinen Brüdern Jonas und Jordan für ihr Interesse, die motivierenden Worte und das Korrekturlesen.

Meinem Mann Mathias danke ich für andauernde Unterstützung und das Verständnis auch nach schlaflosen Nächten.

Des Weiteren danke ich jedem, der sich meines Säuglings Charlotte Luise angenommen hat, damit ich in Ruhe diese Dissertation verfassen konnte.

13.Lebenslauf

„Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.“

14.Eidesstattliche Erklärung

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: