

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik III (Kardiologie, Angiologie)
- Funktionsbereich Nephrologie
Direktor: Prof. Dr. David M. Leistner

**Vergleich der selbstexpandierenden Prothesen
Symetis und Portico für die transfemorale,
kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Isabel Olivia Hartmann

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin:	PD Dr. Silvia Mas-Peiro
Korreferent:	Prof. Dr. Thomas Walther
Tag der mündlichen Prüfung:	18.01.2024

Gewidmet meinen Großeltern

Alina Maria Posern-Zielińska

Witold Posern-Zieliński

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	- 8 -
Tabellenverzeichnis	- 9 -
Abkürzungsverzeichnis	- 10 -
1. Einleitung	- 16 -
1.1. Aortenklappenstenose (AS).....	- 16 -
1.1.1. Anatomie.....	- 16 -
1.1.2. Definition	- 17 -
1.1.3. Ätiologie und Epidemiologie	- 17 -
1.1.4. Diagnostik	- 19 -
1.1.4.1. Körperliche Untersuchung.....	- 19 -
1.1.4.2. Thoraxröntgen	- 19 -
1.1.4.3. Elektrokardiogramm (EKG).....	- 20 -
1.1.4.4. Echokardiographie.....	- 20 -
1.1.5. Schweregrade der AS	- 20 -
1.1.6. Weitere Diagnostik	- 22 -
1.1.7. Pathophysiologie	- 23 -
1.1.8. Natürlicher Krankheitsverlauf und Symptomatik	- 24 -
1.1.9. Prognose.....	- 25 -
1.1.10. Therapie	- 26 -
1.1.10.1. Medikamentöse Therapie	- 27 -
1.1.10.2. Chirurgische Therapie	- 27 -
1.1.10.3. Ballonvalvuloplastie (BAV)	- 28 -
1.2. Perkutane Aortenklappenimplantation	- 29 -
1.2.1. Historischer Kontext.....	- 29 -
1.2.2. Zugangswege	- 33 -
1.3. Verschiedene Klappentypen	- 34 -

1.3.1.	Transkatheterklappen	- 34 -
1.3.2.	Symetis ACURATE™ und ACURATE neo™ (Boston Scientific)....	- 37 -
1.3.3.	Portico™ (Abott Cardiovascular)	- 40 -
1.4.	Resheathing und korrigierende Maßnahmen bei TAVI	- 43 -
1.4.1.	Resheathing von selbstexpandierbaren Klappen	- 43 -
1.4.2.	Korrigierende Maßnahmen bei PVL	- 44 -
1.5.	Indikationsstellung zur TAVI	- 45 -
1.6.	Risikostratifizierung	- 48 -
1.7.	VARC-2-Kriterien	- 49 -
2.	Fragestellung und Zielsetzung	- 50 -
3.	Material und Methoden	- 51 -
3.1.	Studiendesign und Patientenkollektiv	- 51 -
3.2.	Primärer Endpunkt Mortalität und sekundäre Endpunkte	- 51 -
3.2.1.	Anwendung der VARC-2-Kriterien in der Studie	- 51 -
3.3.	Prozedur	- 54 -
3.3.1.	Komplikationen der Implantation und Nachsorge	- 57 -
3.4.	Baseline Charakteristika	- 58 -
3.4.1.	Präinterventionell	- 58 -
3.4.2.	Interventionell	- 59 -
3.4.3.	Postinterventionell	- 60 -
3.5.	Ethikvotum	- 60 -
3.6.	Statistische Auswertung	- 60 -
4.	Ergebnisse	- 63 -
4.1.	Patientenkollektiv	- 63 -
4.2.	Baseline Daten	- 63 -
4.2.1.	Demographische Ausgangsdaten	- 63 -

4.2.2.	Elektrokardiographische Ausgangsdaten.....	- 66 -
4.2.3.	Echokardiographische Ausgangsdaten.....	- 67 -
4.2.4.	Laborchemische Ausgangsdaten	- 68 -
4.3.	Prozedurale Daten	- 70 -
4.4.	Mortalität.....	- 71 -
4.4.1.	Überlebenszeitanalyse	- 72 -
4.4.2.	Univariate Cox-Regression	- 73 -
4.4.3.	Multivariate Cox-Regression	- 75 -
4.5.	Echokardiographische postinterventionelle Daten.....	- 76 -
4.5.1.	Hämodynamik.....	- 76 -
4.5.2.	Mittlerer Druckgradient	- 77 -
4.5.3.	Aorteninsuffizienz	- 77 -
4.5.4.	Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	- 78 -
4.6.	Komplikationen nach VARC-2.....	- 80 -
4.6.1.	Peri- und Postinterventionelle Ergebnisse.....	- 80 -
4.6.2.	Überleitungsstörungen, Arrhythmien und	- 83 -
4.6.3.	Indikationen für eine Schrittmacherimplantation.....	- 84 -
4.7.	NYHA-Klasse	- 85 -
4.8.	Laborparameter nach TAVI.....	- 86 -
5.	Diskussion	- 89 -
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	- 89 -
5.2.	Kommentar der Ergebnisse	- 89 -
5.3.	Vergleich mit anderen Studien	- 98 -
5.4.	Limitationen und Stärken der Studie	- 101 -
	Zusammenfassung	- 104 -
	Summary	- 106 -
	Literaturverzeichnis	- 108 -

Lebenslauf	- 130 -
Danksagung.....	- 132 -
Schriftliche Erklärung	- 134 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die kronenartigen Befestigungspunkte der Klappentaschen	- 17 -
Abbildung 2 Ätiologie der Aortenklappenstenose	- 18 -
Abbildung 3 Natürlicher Verlauf der hochgradigen AS.....	- 26 -
Abbildung 4 Entwicklung von dem konventionell-chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR) und der TAVI seit dem Jahr 2009	- 32 -
Abbildung 5 Schematische Darstellung der Zugangswege	- 34 -
Abbildung 6 ACURATE neo Klappe.....	- 38 -
Abbildung 7 ACURATE neo Transfemoral Delivery System	- 39 -
Abbildung 9 Management der schweren AS.....	- 47 -
Abbildung 10 Implantation der Portico-Prothese.....	- 56 -
Abbildung 11 Implantation der Symetis-Prothese	- 57 -
Abbildung 12 Flussdiagramm zum Studiendesign.....	- 63 -
Abbildung 13 NYHA-Klasse vor der TAVI.....	- 66 -
Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurven von Symetis und Portico.....	- 73 -
Abbildung 15 Mittlere Druckgradienten über der Aortenklappe vor und nach der TAVI - 77 -	
Abbildung 16 Aortenklappeninsuffizienz vor und nach perkutaner transfemoraler Implantation.....	- 78 -
Abbildung 17 Mitralklappeninsuffizienz vor und nach perkutaner transfemoraler Implantation.....	- 79 -
Abbildung 18 Trikuspidalinsuffizienz vor und nach perkutaner transfemoraler Implantation.....	- 80 -
Abbildung 19 Ausgewählte Komplikationen nach VARC-2	- 82 -
Abbildung 20 NYHA-Klasse vor und 30 Tage nach der TAVI.....	- 86 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Schweregrade der AS nach Baumgartner et al.	- 21 -
Tabelle 2 Klassifikation der NYHA	- 25 -
Tabelle 3 Übersicht über verschiedene Transkatheterklappen	- 37 -
Tabelle 4 Allgemeine präinterventionelle Daten und Komorbiditäten	- 65 -
Tabelle 5 Elektrokardiographische Daten zum Baseline-Zeitpunkt.....	- 66 -
Tabelle 6 Echokardiographische Daten zum Baseline-Zeitpunkt	- 68 -
Tabelle 7 Laborparameter zur Baseline	- 69 -
Tabelle 8 Prothesengrößen in der Portico- und Symetis-Gruppe	- 70 -
Tabelle 9 Prozedurale Daten.....	- 71 -
Tabelle 10 Stationäre Aufenthaltsdauer und Mortalität zu ausgewählten Follow-up- Zeitpunkten.....	- 72 -
Tabelle 11 Univariate Analyse der mortalitätsassoziierten Faktoren	- 75 -
Tabelle 12 Multivariate Analyse mortalitätsassoziierten Faktoren.....	- 75 -
Tabelle 13 Echokardiographische Daten nach TAVI.....	- 76 -
Tabelle 14 Peri- und postinterventionelle Ergebnisse und Komplikationen	- 81 -
Tabelle 15 Elektrokardiographische Daten nach TAVI	- 83 -
Tabelle 16 Schrittmacherimplantationen nach TAVI.....	- 84 -
Tabelle 17 Indikationen für eine Schrittmacherimplantation	- 85 -
Tabelle 18 Laborparameter nach TAVI.....	- 88 -

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa	Arteriae
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACT	Activated Clotting Time
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AL	Amplatz Left
ANV	Akutes Nierenversagen
ARC	Akademisches Forschungskonsortium
AS	Aortenklappenstenose
AT1	Angiotensin 1
AU	Agatston Units
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BAV	Ballonaortenvalvuloplastie
BEV	Ballonexpandierbare Klappenprothese
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BSA	Körperoberfläche
CABG	Koronararterien-Bypass-Operation
cAVK	zerebrale Verschlusskrankheit

CCU	Cardiac Care Unit
CE	Conformité Européenne
CERA	Centre d'Experimentation et de Recherche Appliquée
CHIP	Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential
CK	Kreatinkinase
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CK-MB	Kreatinkinase-Muscle-Brain
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CRT-D	Kardiale Resynchronisation plus Defibrillation
CT	Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
CW	Continuous Wave
d	Durchmesser des Ventrikelmyokards
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-Herz-Gefäßchirurgie
3D	Dreidimensional
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EOA	Effektive Klappenöffnungsfläche
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GARY	German AoRtic valve RegistrY

Hb	Hämoglobin
HKL	Herzkatheterlabor
HKT	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
hsTnT	hoch-sensitives Troponin T
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Interkostalraum
ICU	Intermediate Care Unit
iEOA	Indexierte effektive Klappenöffnungsfläche
IQTIG	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
ITN	Intubationsnarkose
K	Wandspannung
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LDL	Low Density Lipoprotein
LF	Low-Flow
LF-LG	Low-Flow Low-Gradient
LG	Low-Gradient
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MDRD	Modification of Diet Renal Disease
MEV	mechanisch expandierbare Transkatheterklappe
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

MSCT	Multislice-Computertomographie
mV	Millivolt
NF	Normal-Flow
NF-LG	Normal-Flow Low-Gradient
NOAK	Neue orale Antikoagulation
NT-pro-BNP	Aminoterminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
PAH	Pulmonal Arterielle Hypertonie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PET	Polyethylenterephthalat
P_{\max}	Maximaler Druckgradient
P_{mean}	Mittlerer Druckgradient
PPM	Patienten-Prothesen-Mismatch
PROM	Predicted Risk of Mortality
PSM	Propensity Score Matching
P_{tm}	Transmuraler Druck
PV	Maximale Geschwindigkeit
PVL	Paravalvuläres Leck
PVT	Percutaneous Valve Technologies
PW	Pulse Wave
r	Radius des Ventrikelmyokards
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RSB	Rechtsschenkelblock

RV-PA	Right Ventricle to Pulmonary Artery
RVRP	Right Ventricular Rapid Pacing
SAPT	Singuläre Antithrombozytäre Therapie
SAVR	Offener chirurgischer Aortenklappenersatz
SEV	Ballonexpandierbare selbstexpandierbare Transkatheterklappen
SFAR	Sheath-to-Femoral Artery Ratio
STS	The Society of Thoracic Surgeons
SVi	Schlagvolumenindex
TA	Transapikal
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	Transfemoral
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
u.a.	Unter anderem
V	Vena
VARC	Valve Academic Research Consortium
VHD	Herzklappenerkrankungen
VHF	Vorhofflimmern
ViV	Valve-in-Valve
VKA	Vitamin K-Antagonisten
V_{max}	Maximale Geschwindigkeit
VR	Velocity Ratio
VTI	Geschwindigkeit-Zeit-Integral
z.B.	zum Beispiel

Z.n.

Zustand nach

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose (AS)

1.1.1. Anatomie

Die zentral gelegene *Aortenklappe* (Valva aortae) übernimmt als technisches Rückschlagventil zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens eine zentrale Funktion bei der Herzaktion.¹

Ihre drei *Taschensegel* stellen nur einen geringen Widerstand für den Blutstrom dar. Der freie Rand des einzelnen Segels ist etwas dicker als sein basaler Abschnitt und ist wichtig für den diastolischen Klappenschluss.

Das komplexe Grundgerüst der Aortenklappe stellt die *Aortenwurzel* dar, welche sich dextroposterior vom Conus arteriosus befindet.² Sie umfasst die sinotubuläre Junktion, die Insertionsstellen der Taschensegel an der Aorta, die aortoventrikuläre Junktion sowie als untere Begrenzung den virtuellen basalen Ring.³ Ihre *Funktion* ist die sogenannte Windkesselfunktion.⁴ Bei wechselnden hämodynamischen Bedingungen kann eine laminare Strömung bei nur minimalem Widerstand, Gewebestress- und -schaden kontinuierlich aufrecht erhalten werden.

Die Aortenwurzel wird distal begrenzt von der *sinotubulären Junktion*, dem Übergang zum tubulären Teil der Aorta ascendens.⁵ Innerhalb der Aortenwurzel bilden die *Sinus Valsalvae* dreidimensionale Räume. Sie bestehen zu einem Großteil aus elastischem Gewebe⁶ und reichen proximal bis zu den Verankerungen der Klappentaschen.⁵ Die Sinus unterstützen die Klappenfunktion, indem sie die Wechselwirkung zwischen dem Blutfluss und den Klappentaschen beeinflussen. Man geht davon aus, dass sie den systolischen Energieverlust reduzieren.^{2,4} Zwei der drei Sinus beherbergen die Koronarostien.^{6,7} Die turbulenten Strömungen innerhalb der Sinus verhindern einen Verschluss der Ostien und verbessern dadurch die diastolische Koronarperfusion.⁸ Die kinetische Energie der gebildeten Wirbel kann den Klappenschluss unterstützen und die Segel werden möglichst gering beansprucht.⁹

Die dünnen Bereiche fibrösen Gewebes unterhalb der Kommissuren reichen bis zur ventrikulo-aortalen Junktion und werden aufgrund ihrer Form und Lage auch als „*interleaflet triangles*“ bezeichnet.^{1,6} Das Trigonum zwischen dem rechten und nichtkoronaren Sinus steht proximal direkt mit der Pars membranacea des Septum interventriculare in Verbindung, welches das *His-Bündel* beherbergt.⁶ Bei

Aortenklappeneingriffen kann eine Schädigung zu temporären oder permanenten Anomalien des Erregungsleitungssystems führen. Ebenso kann die in unmittelbarer Nähe liegende *Mitralklappe* bei einem Eingriff geschädigt werden.¹

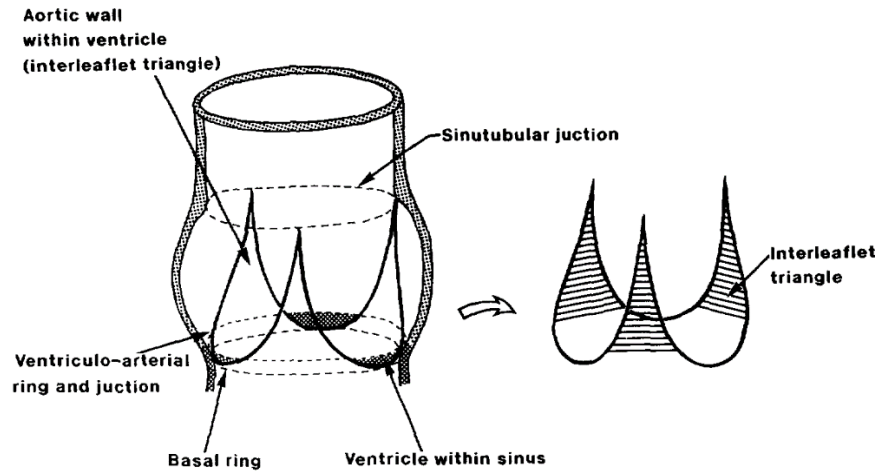


Abbildung 1: Die kronenartigen Befestigungspunkte der Klappentaschen¹⁰

1.1.2. Definition

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine häufige kongenitale oder erworbene Erkrankung, bei der die Verengung der Aortenklappe zu einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts führt.¹¹ Dabei unterscheidet man je nach Lokalisation der Obstruktion zwischen einer subvalvulären, valvulären und supra-valvulären AS.

Bei Ersterer können ein fibromuskulärer Wulst oder eine einzelne fibröse Membran eine Obstruktion des LVOT bedingen.¹² Bei Zweiterer sind die Kommissuren oft verschmolzen oder nicht richtig ausgebildet. Letztere entsteht hingegen am oberen Rand der Sinus.^{13,12}

1.1.3. Ätiologie und Epidemiologie

Nach der Ätiologie lassen sich bei der AS drei Formen unterscheiden: die senile (kalzifizierte) AS, die angeborene Form der bikuspiden Klappe und die erworbene (rheumatische) AS.

In den westlichen Ländern liegt der AS in 80% der Fälle eine *primär-degenerative* Genese zugrunde.¹⁴ Mit zunehmendem Alter kommt es beim Erwachsenen zu einer von der Basis ausgehenden und progredienten Verkalkung (Kalzifizierung) der Semilunarsegel. Dies

führt zu einer Restriktion ihrer Beweglichkeit, wodurch die Klappenöffnungsfläche reduziert werden kann.¹⁵

Die AS kann auch als Spätfolge des rheumatischen Fiebers erworben werden und macht ca. 11% der Fälle aus.¹⁴ Bei einer *rheumatisch bedingten* AS kommt es, anders als bei der primär-degenerativen Form, zu einer Fusionierung und Fibrosierung der Kommissuren. Die Narbenbildung und Verkalkung kann im Verlauf zu einer Schrumpfung und Versteifung der Taschen führen.¹⁵ Die Prävalenz ist allerdings in den letzten 50 Jahren deutlich gesunken.^{16,17}

Ebenso kann auch eine *kongenitale* Fehlbildung in Form einer *bikuspiden* Klappe die Entwicklung einer AS begünstigen. Sie ist die häufigste Ursache einer AS bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen und macht ca. 5% der AS aus.¹⁴ Männliche Patienten sind dabei signifikant häufiger von uni- oder bikuspiden AS betroffen als Frauen.¹⁸ Über mehrere Jahrzehnte kommt es hierbei zu einer progredienten Fibrose und Kalzifizierung mit einer degenerativ-kalzifizierend AS ähnelnden Klappendeformität.

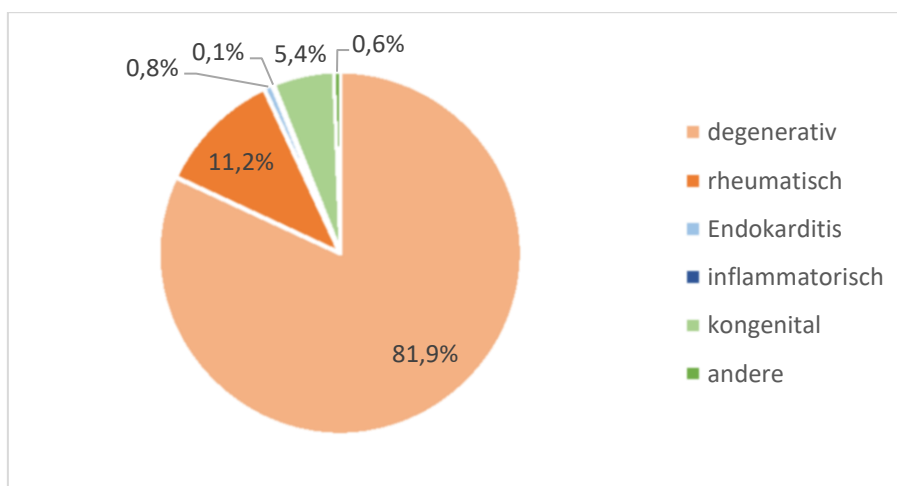


Abbildung 2 Ätiologie der Aortenklappenstenose¹⁹

In der westlichen Bevölkerung sind 2% der über 65-Jährigen von einer AS betroffen und bei bereits 26% derselben Altersgruppe liegt eine Sklerose der Aortenklappe vor.²⁰ Eine Metaanalyse mehrerer bevölkerungsbasierter epidemiologischer Studien hat gezeigt, dass bei 13,3% der über 75-Jährigen eine mittelschwere oder schwere Klappenerkrankung vorliegt.¹⁶ In Europa und Nordamerika ist die AS das häufigste Klappenitium¹⁴ und ist im Vergleich zur koronaren Herzerkrankung in den Industrieländern weniger häufig vertreten.¹⁴ Die AS stellt die häufigste Indikation für eine chirurgische und interventionelle Klappenintervention dar^{21,19} und macht in Europa bis zu 43,1% aller

Einzelklappenerkrankungen aus, die Mitralklappeninsuffizienz (MI) als zweithäufigstes Klappenervitium ungefähr ein Drittel.¹⁴ Unabhängig von der Symptomatik sind von einer AS tendenziell häufiger Männer betroffen, die einen Anteil von ca. 57% ausmachen.¹⁴

1.1.4. Diagnostik

1.1.4.1. Körperliche Untersuchung

Durch den progredienten Stenosierungsprozess an der Aortenklappe sinkt das Herzzeitvolumen (HZV). Peripher lässt sich typischerweise eine kleine Blutdruckamplitude mit einer geringen Anstiegssteilheit des arteriellen Pulses (*Pulsus parvus et tardus*) tasten.^{22,23}

Auskultatorisch fällt ein lautes, raues und niederfrequentes, spindelförmiges (Crescendo-Decrescendo) Systolikum mit punctum maximum über dem 2. ICR rechts mit Fortleitung in beide Karotiden auf.²⁴ Bei nur geringgradiger Stenose kann zusätzlich ein frühsystolischer Ejektionsklick zu hören sein.²³ Je fortgeschrittener die Stenose ist, desto mehr verschiebt sich der Peak in die Spätsystole. Die Lautstärke des Mesosystolikums variiert stark in Abhängigkeit vom HZV, lässt aber keinen sicheren Rückschluss auf den Schweregrad der AS zu.²⁴ Der 2. Herzton kann bei hochgradiger AS paradox gespalten sein, wenn die Aortenklappe nach der Pulmonalklappe schließt. Allerdings kann er aber auch abgeschwächt sein oder ganz fehlen, da die Kalzifizierung der Klappe ihre Mobilität verringert.²² Ab einer 2/6-Intensität können auch niederfrequente Schwingungen (präkordiales Schwirren) über der Klappe oder am Jugulum *palpierbar* sein.²⁴ Ebenso kann ein hebender Herzspitzenstoß spürbar sein. Im Spätstadium können auch Zeichen der *Herzinsuffizienz* wie ein Pleuraerguss, gestaute Halsvenen oder periphere Ödeme auftreten.²⁴

1.1.4.2. Thoraxröntgen

Vor allem bei dekompensierter AS im fortgeschrittenen Stadium kann eine Röntgen-Thorax-Untersuchung wegweisend sein. Hier lässt sich im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz durch die konzentrische Hypertrophie mit Abrundung des Apex das Herz in Form eines „Holzschuhs“ abbilden.²⁴ Poststenotisch zeigt sich typischerweise eine deutliche Ektasie der Aorta ascendens. Häufiger sind vor allem im Seitenbild ringförmige Verkalkungen sichtbar.²⁵

1.1.4.3. Elektrokardiogramm (EKG)

Im späten Stadium ergeben sich im EKG Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie. Zudem ist ein Linkstyp oder überdrehter Linkstyp erkennbar sowie hohe R-Amplituden in den linkspräkordialen Brustwandableitungen mit einem Sokolow-Lyon-Index von mindestens 1,05 mV.²⁶ Ischämische ST-Strecken-Senkungen und T-Negativierungen können vorkommen.²⁷

1.1.4.4. Echokardiographie

Zur Diagnose der AS ist die Echokardiographie das wichtigste nichtinvasive Mittel.¹⁷ Hierüber lassen sich Aussagen über Morphologie, Hämodynamik und Verkalkungsgrad der Klappe sowie über die linksventrikuläre Funktion und Klappenvitien treffen.

Es können zudem die minimale Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) und der mittlere transvalvuläre Druckgradient (P_{mean}) gemessen werden, welche für die Diagnosestellung und Beurteilung des Schweregrades der Stenose bedeutsam sind.^{22,28}

Mithilfe der Querschnittsfläche des LVOT und des Geschwindigkeit-Zeit-Integrals (VTI) auf Höhe der AS (CW-Doppler) und des LVOT (PW-Doppler) lässt sich über die Kontinuitätsgleichung $AVA = \frac{\text{Fläche (LVOT)} \times \text{VTI (LVOT)}}{\text{VTI (Aortenklappe)}}$ die AVA berechnen. Alternativ kann die AVA auch durch Planimetrie in einem Kurzachsenschnitt auf Höhe der Herzbasis bestimmt werden.

Insbesondere bei der Ausmessung des Durchmessers und der direkten Planimetrie des LVOT zeigt sich die transösophageale (am besten 3D-TEE) der transthorakalen (TTE) Echokardiographie überlegen.²⁸

1.1.5. Schweregrade der AS

Zur Beurteilung des Schweregrades der AS können die aktuellen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology)²⁹ 2021 und der ACC (American College of Cardiology)³⁰ 2020 herangezogen werden.

In der klinischen Praxis wird empfohlen, echokardiographisch die transaortalen Flussgeschwindigkeiten des Blutes, den mittleren transvalvulären Druckgradienten, sowie die AVA, die nach der Kontinuitätsgleichung berechnet wird, zu evaluieren (s. Tabelle 1). Die Verwendung der indexierten effektiven Klappenöffnungsfläche (iEOA)

wird v.a. für Kinder, Jugendliche und Patienten mit außergewöhnlich großen oder geringen Körperoberflächen (BSA) empfohlen.

	V_{\max} (m/s)	P_{mean} (mmHg)	AVA (cm ²) (AVA Index [cm ² /m ²])	VR
leicht	2,6 – 2,9	< 25	> 1,5 (> 0,85)	> 0,5
moderat	3,0 – 4,0	25 – 40	1,0 – 1,5 (0,60 – 0,85)	0,25 – 0,5
hochgradig	≥ 4,0	≥ 40	< 1,0 (< 0,60)	< 0,25
V _{max} (Maximale Geschwindigkeit), P _{mean} (Mittlerer Druckgradient), AVA (Aortenklappenöffnungsfläche), VR (velocity ratio)				

Tabelle 1 Einteilung der Schweregrade der AS nach Baumgartner et al.^{31,32}

Hochgradige AS

Die Diagnosestellung einer hochgradigen AS erfolgt echokardiographisch. Während der Fluss-Status bei einer hochgradigen AS einen großen prognostischen Wert hat, ist der Gradient für die Diagnostik am wichtigsten.³³

Die klassische AS wird definiert als eine AS mit einer AVA < 1,0 cm², einem P_{mean} von ≥ 40 mmHg und einer V_{\max} von ≥ 4,0 m/s (s. Tabelle 1).

Für Patienten mit einer hochgradigen AS (iEOA < 0,6 cm²/m²) und erhaltener LVEF (> 50%) schlagen Dumesnil et al. eine Klassifizierung in vier Unterkategorien vor, die auf der Grundlage des „Flow-Status“ (SVi ≤ 35 ml/m² oder > 35 ml/m²) und des Gradienten (P_{mean} < 40 oder ≥ 40 mmHg) vorgenommen wird.^{17,33}

Nach einem Stufenkonzept wird zuerst anhand der V_{\max} und des P_{mean} zwischen einer „low-gradient“ oder „high-gradient“ AS differenziert. Dadurch, dass diese Parameter flussabhängig sind, schließt ein „low-gradient“-Status bei kleiner AVA eine hochgradige AS nicht aus. Wenn der Volumenfluss über der Aortenklappe stenosebedingt niedrig ist (Schlagvolumen-Index [SVi] < 35 ml/m²) und damit auch der Gradient reduziert ist, wird der Schweregrad eventuell unterschätzt.

Aus diesem Grund wird in einem zweiten Schritt der SVi als Parameter für den Fluss-Status bestimmt. Bei einer „high-gradient“ AS kann sowohl bei „low-flow“ als auch bei „normal-flow“ die AS hochgradig sein. Innerhalb der LG AS macht hingegen die „normal-flow, low-gradient“ AS (NF-LG) mit einem SVi > 35 ml/m² das Vorliegen einer hochgradigen AS unwahrscheinlich und betrifft nur Patienten mit einer moderaten AS. Sie ist die Entität mit der besten Prognose.³⁴ Im Gegensatz dazu liegt bei einem SVi

<35ml/m² ein „low-flow“-Status vor, der nicht nur bei Patienten mit einer reduzierten LVEF (d.h. „classical LF-LG“), sondern auch bei erhaltener LVEF vorkommt.³¹ Letztere wird als paradoxe „*low-flow, low-gradient*“ (paradoxical LF-LG) AS klassifiziert und ist von den vier Subgruppen mit dem schlechtesten Outcome assoziiert.³³

1.1.6. Weitere Diagnostik

Bei einer *klassischen LF-LG AS* hat sich die Unterscheidung zwischen einer tatsächlich hochgradigen und einer „pseudo-schweren“ AS als besonders schwierig herausgestellt. Zur besseren Identifizierung einer hochgradigen AS wird die *Low-Dose-Dobutamin-Stressechokardiographie* empfohlen.²³ Alternativ ist auch eine i.v. Dobutamin-Stimulation während einer Herzkatheteruntersuchung möglich. Wenn sich bei zunehmender Flussrate die effektive AVA nur geringfügig verändert und die Gradienten deutlich zunehmen, manifestiert sich die Diagnose einer schweren AS. Eine bessere Prognose zeigt sich bei Patienten mit kontraktiver Flussreserve, d.h. einem Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 20%. Mittels Multislice-Computertomographie (MSCT) können Kalzifikationen der Aortenklappe ihrer Verteilung entsprechend beurteilt und mithilfe eines Kalziumscores an der Aortenklappe, dem Agatston-Score, quantifiziert werden.^{23,22} Ein Wert ab 1300 AU für Frauen bzw. 2000 AU für Männer wird als hochgradige AS eingestuft.³⁵ Außerdem können die Abstände des Anulus zu den Koronarostien, dem Sinus Valsalvae und zur Aorta ascendens bestimmt werden. Die MSCT wird auch zur TAVI-Planung verwendet.

Belastungstests werden nur bei asymptomatischen Patienten mit hochgradig kalzifizierter Klappe und vor allem bei körperlich aktiven Patienten unter 70 Jahren durchgeführt. Sie dienen der Beurteilung physiologischer Veränderungen bei Belastung, durch die Symptome ggf. erst demaskiert werden.^{32,23} Bei symptomatischen Patienten hingegen kann mithilfe der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (CMR) eine mögliche Myokardfibrose quantifiziert und in der Prognoseeinschätzung berücksichtigt werden.²³

In einem zweiten Schritt können *invasive diagnostische Verfahren* wie die *Linksherzkatheteruntersuchung* zur Ermittlung der transvalvulären Druckgradienten genutzt werden.²⁶ Bei Verdacht auf eine hochgradige AS sollte dann zusätzlich in einer *Rechtsherzkatheteruntersuchung* das HZV oxymetrisch (Fick'sches Prinzip) oder mittels Thermodilution bestimmt werden. Damit kann anschließend die AVA berechnet werden.²⁶

1.1.7. Pathophysiologie

In der Vergangenheit wurde fast ein Jahrhundert lang angenommen, dass die Verkalkung von Herzklappen und ihr mechanisches Versagen die Konsequenz eines unveränderlichen passiven Verschleißprozesses ist, da die Inzidenz im Alter zunimmt. Allerdings ist die Aortenklappe unter den 80-Jährigen immerhin bei 25% bis 45% nicht kalzifiziert³⁶ und bei nur 27% der über 60-Jährigen ist die Aortenklappe verkalkt.³⁷ Dies lässt vielmehr auf einen aktiven, stark regulierten und komplexen Prozess schließen.³⁸

Neben chronischen Entzündungen spielen Lipoproteinablagerungen, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)³⁹, osteoblastische Transformation von interstitiellen Zellen der Aortenklappe („valvular interstitial cells“) sowie eine aktive Kalzifikation eine wichtige Rolle.³⁶

Anders als bei gesunden Aortenklappen scheinen in Aortenklappenläsionen *LDL-Partikel* zu einer Retention des *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)* zu führen, welches in seiner aktiven Form verstärkt *Angiotensin II* bildet. Dieses bindet an AT-1-Rezeptoren, die u.a. auf Myofibroblasten vorkommen, wirkt proinflammatorisch sowie antifibrinolytisch und scheint ähnlich wie bei der Atherosklerose auch den degenerativen Stenoseprozess der Aortenklappe zu fördern. Auch wenn zirkulierendes LDL ein pathogenetisch wichtiger Faktor im fibrotisch kalzifizierenden Umbauprozess zu sein scheint^{40,41}, bleibt der Einfluss von Statinen auf die AS jedoch sehr umstritten.^{42,43} In dem Entzündungsinfiltrat akkumuliert neben Lipiden auch Calcium, das zu einer lokalisierten Verkalkung führt. Im Endstadium der AS spielen zusätzlich aktive Mediatoren wie Osteopontin und BMPs eine zentrale Rolle, welche eine enchondrale Ossifikation einleiten.⁴⁴ Dabei differenzieren sich vermutlich myofibroblasten-ähnliche Zellen in der Fibrosa der Herzklappe zu Zellen, die phänotypisch Osteoblasten ähneln. Patienten mit einer AS haben eine signifikant höhere Prävalenz von atherosklerotischen Erkrankungen (Koronare Herzkrankheit [KHK], periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]).^{42,37} Die AS ist insbesondere mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus assoziiert.^{38,37} Aber auch ein erhöhter Serumkreatininwert, ein geringerer Hüftumfang spielen eine Rolle.⁴⁰ Außerdem existieren Hinweise auf genetische Einflussfaktoren.³⁸ Mas-Peiro et al. beobachteten, dass sich häufig bei Patienten mit hochgradig degenerierter AS erworbene somatische Mutationen in den am häufigsten mutierten CHIP-Treibergenen finden lassen.⁴⁵

Bei bikuspiden Klappen finden pathologische Prozesse nicht nur an den Taschen statt, sondern auch an der Gefäßwand der Aorta ascendens, die zur Ausbildung von Aortenwurzel- oder Aortenaneurysmen führen können.³⁸ Bikuspidale Klappen entwickeln schneller eine AS als trikuspidale Klappen, da mechanischer Stress ungleichmäßig auf den Taschen verteilt wird, die Klappe schneller verschleißt und dadurch weniger funktionsfähig wird.

1.1.8. Natürlicher Krankheitsverlauf und Symptomatik

Physiologischerweise beträgt die AVA 3-4 cm².

Ab einer AVA < 1,5 cm² entsteht ein systolischer Ruhegradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens. Die kardiale Nachlast steigt, wodurch der Ventrikel eine stärkere isovolumetrische Kontraktion durchführen muss, um ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu gewährleisten. Über den Frank-Starling-Mechanismus erhöht sich bei gleichem Schlagvolumen die Arbeit (Produkt aus systolischer Druckzunahme und Schlagvolumen) und damit auch der Sauerstoffbedarf des Herzens.

Gemäß dem Laplace-Gesetz ($K = P_{tm} \times \frac{r}{2d}$) nimmt im weiteren Verlauf bei steigendem transmuralen Druck (P_{tm}) die Wandspannung (K) zu. Bei chronischer Druckbelastung steigt zur Normalisierung der Wandspannung kompensatorisch der Wanddurchmesser des Myokards (d). Es entwickelt sich eine konzentrische Linksherzhypertrophie mit einer verminderten Compliance, die zu einer diastolischen Dysfunktion führt. Schließlich verschlechtert sich auch die systolische Kontraktionsfähigkeit des Myokards. Durch die zunehmende Einschränkung der LVEF sinkt im späten Stadium auch der transvalvuläre Gradient. Der linksatriale Druck steigt an und es entwickelt sich eine sekundäre pulmonale Hypertonie, die über eine Erhöhung der Nachlast eine Rechtsherzhypertrophie (Cor pulmonale) und -insuffizienz zur Folge haben kann.

Diese funktionelle, zu Beginn noch reversible Verschlechterung des Myokards resultiert bei progredientem Krankheitsverlauf in einem Endstadium. Sowohl funktionsfähige Gefäßmuskulatur als auch Myokard werden irreversibel in funktionsloses Bindegewebe umgebaut. Bei erhöhtem Sauerstoffbedarf und reduziertem Koronarfluss durch komprimierte Koronararterien werden als Erstes endokardiale Strukturen geschädigt.²⁴

Die AS ist eine *chronisch progrediente* Erkrankung mit einer langen Latenzperiode bis zum Auftreten von Symptomen. Die Kardinalsymptome einer AS manifestieren sich erst im fortgeschrittenen Stadium zwischen der zweiten und vierten Dekade bei rheumatischer

AS, zwischen der fünften und sechsten Dekade bei Patienten mit Bikuspidalklappen und zwischen dem siebten und achten Lebensjahrzehnt bei degenerativen AS.^{23,46}

Zu der Symptomtrias gehören Belastungsdyspnoe, belastungsabhängige Angina Pectoris sowie Schwindel oder Synkopen. Die *Angina Pectoris* geht auch ohne begleitende KHK auf die relative Koronarinsuffizienz bei Myokardhypertrophie und -fibrose zurück.

Die *Belastungsdyspnoe* stellt das häufigste Ausgangssymptom dar²³ und ist Folge des Rückwärtsversagens. Mechanisch-obstruktiv bedingt kommt es infolge zerebraler Hypoperfusion zu einer belastungsinduzierten *Synkope*. Die AS kann sich auch zuerst als Herzinsuffizienz unklarer Ätiologie präsentieren.

Herzinsuffizienzpatienten werden anhand ihrer Symptomatik nach dem Schema der New York Heart Association (NYHA) einer Klasse zugeordnet.⁴⁷

Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität; Normale körperliche Aktivität ohne Beschwerden
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität; Bei normaler körperlicher Aktivität Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen
Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität; Bereits bei geringer Aktivität Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen
Klasse IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben; Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden; Symptome der Herzinsuffizienz

Tabelle 2 Klassifikation der NYHA (Ponikowski et al.)⁴⁷

1.1.9. Prognose

Bei einer höhergradigen AS ist die Symptomatik prognostisch sehr relevant, da sie zeitlich eng mit dem Patientenüberleben im Zusammenhang steht. Ross und Braunwald⁴⁸ identifizierten eine asymptomatische Phase, die sogenannte Latenzperiode, die sich ungefähr bis zu einem Alter von 60 Jahren erstreckt und mit einer ausgezeichneten Überlebensrate einhergeht. In dieser Zeitspanne scheinen sich zunehmend eine Obstruktion und myokardiale Überlastung zu entwickeln sowie die Stenosierung der Aortenklappe rasant zuzunehmen.⁴⁸ Treten erstmals schwere Symptome (Angina, Synkope und/oder Herzinsuffizienz) auf, ist die Prognose sehr schlecht und die

Überlebenskurve fällt dramatisch ab (s. Abbildung 3). Nach 2 Jahren liegt die Mortalität bei 50%, nach 3 Jahren bereits bei 75%.⁴⁹ In Abhängigkeit von der Symptomatik liegt die durchschnittliche Überlebenszeit mit Angina Pectoris, Synkopen und einer Herzinsuffizienz bei 5, 3 oder 2 Jahren.^{50,48} Während der plötzliche Herztod bei symptomatischen Patienten eine häufige Todesursache darstellt, sterben jährlich auch bei schwerer AS nur weniger als 1% der asymptomatischen Patienten.^{51,52} Aufgrund des medizinischen Fortschritts hat sich jedoch eine deutliche Verschiebung der progressiven Symptome in die siebte bis neunte Dekade gezeigt.⁵³ Trotz der schlechten Prognose wird bei 30-40% dieser Patienten der chirurgische Eingriff abgelehnt, da das operative Risiko als zu hoch eingeschätzt wird (Komorbiditäten, hohes Alter, niedrige LVEF).⁵⁴

Diese Beobachtung verdeutlicht die Schwierigkeiten einer frühzeitigen Diagnostik ohne eindeutige Symptome, was eine rechtzeitige Intervention behindern kann.⁴⁶ Immer wichtiger werden Risikofaktoren für die Entwicklung von Symptomen (z.B. atherosklerotische Risikofaktoren), die die Latenzperiode verkürzen können.

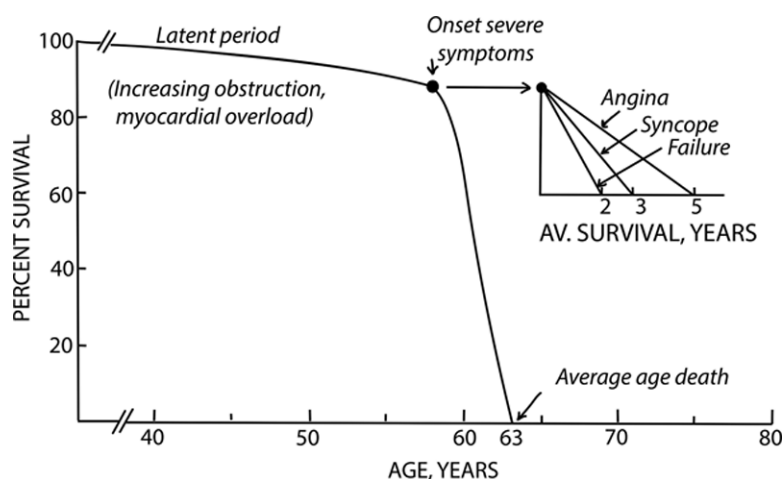


Abbildung 3 Natürlicher Verlauf der hochgradigen AS (Ross und Braunwald, 1968)^{38,48}

1.1.10. Therapie

Für das Therapiemanagement bei AS gelten die aktuellsten Empfehlungen der europäischen 2021 (ESC/EACTS)²⁹ und amerikanischen Leitlinien 2020 (AHA/ACC)³⁰. Angesichts des rasch progredienten Verlaufs beim Auftreten erster Symptome, ist eine frühzeitige Therapie essenziell.

Die Leitlinien sehen als zentralen Bestandteil des Therapiemanagements der AS ein sogenanntes *Heart Team* vor, das in multidisziplinärer Zusammenarbeit im Sinne einer optimalen Patientenversorgung die Entscheidung für ein therapeutisches Verfahren trifft

(Klasse I, Level C).^{29,30} Dieses Team setzt sich zusammen aus medizinischen Fachkräften aus den Gebieten der Herzklappenerkrankungen, der kardialen Bildgebung, der interventionellen Kardiologie, Kardioanästhesie und der Herzchirurgie. Außerdem können zusätzlich z.B. Neurologen und Geriater Mitglieder sein.⁵⁵ Neben dem klinischen Erscheinungsbild und den patientenspezifischen kardialen und extrakardialen Faktoren, wird auch berücksichtigt, wie realisierbar die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) und wie erfahren die Beteiligten vor Ort sind. Ein potenzieller Nutzen wird gegen das individuelle Risiko abgewogen und eine Entscheidung über Zeitpunkt und Art der Therapie getroffen. Des Weiteren sollte auch die Patientenmeinung einbezogen werden. Eine Intervention an der Aortenklappe sollte nur in Kliniken durchgeführt werden, die sowohl über eine Kardiologie als auch eine Herzchirurgie („on site“) verfügen (Klasse I, Level C).²⁹

1.1.10.1. Medikamentöse Therapie

Im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf zeigen die Ergebnisse einer konservativen (medikamentösen) Therapie weder auf die Klappenobstruktion noch auf ihre Progression einen signifikanten Einfluss.^{24,29} Der Einsatz von Statinen senkt zwar das Risiko für kardiovaskuläre ischämische Ereignisse, allerdings bleibt das Risiko für diejenigen Prozesse, die in der Pathophysiologie der AS eine Rolle spielen, unberührt.⁵⁶ Deshalb ist eine prophylaktische *Statintherapie* derzeit nicht indiziert, um bei einer milden oder moderaten AS einer hämodynamischen Progression entgegenzuwirken (Klasse III, Level A).³⁰ Jedoch kann eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der *kardiovaskulären Komorbiditäten* sinnvoll sein. Die Behandlung mit Statinen ist indiziert zur primären und sekundären Prävention einer Atherosklerose (Klasse I, Level A).³⁰ Liegen bestimmte Risikofaktoren der AS vor oder ist die AS asymptomatisch, sollte außerdem eine antihypertensive Therapie durchgeführt werden (Klasse I, Level B).³⁰ Inhibitoren des RAAS (AT1-Blocker oder ACE-Hemmer) können die langfristige Sterblichkeit (Klasse II, Level B) nach der TAVI reduzieren und sich auch vor Symptombeginn günstig auf das Myokard auswirken.^{29,30}

1.1.10.2. Chirurgische Therapie

Die einzige kausale Therapie der AS stellt der Aortenklappenersatz (AKE) dar, da nur so die Obstruktion beseitigt werden kann.²⁴ Der chirurgische AKE findet in Vollnarkose bei Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) statt. Das Herz wird dabei über eine

mediane Sternotomie zugänglich gemacht, die verkalkte Aortenklappe entfernt und eine künstliche Klappe in den Aortenannulus eingenäht. Alternativ kann auch der AKE minimalinvasiv über eine ca. 4 cm lange Minithorakotomie durch eine ca. 4 cm lange interkostale Inzision erfolgen.⁵⁷ Der chirurgische AKE ist die Therapie der ersten Wahl für jüngere Patienten (<65 Jahre) oder Patienten mit einer Lebenserwartung von >20 Jahren (Klasse I, Level A) und sollte bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden, wenn ein Belastungstest die Symptome demaskiert, die AS rasch progredient verläuft oder ein erhöhter BNP-Wert (Brain Natriuretic Peptide) vorliegt (Klasse I, Level B).³⁰ Sind bei einem Patienten die Bedingungen für eine transfemorale (TF-) TAVI ungeeignet, wird ein chirurgischer AKE empfohlen (Klasse I, Level A).³⁰ Die europäischen Guidelines empfehlen die Operation bei jungen Niedrigrisikopatienten (<75 Jahre) sowie für Patienten, die ungeeignet für eine TF-TAVI aber operabel sind (Klasse I, Level B).²⁹ Soll zudem eine koronare Bypass-Operation (CABG) erfolgen oder liegt die Indikation für eine Operation an der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappe vor, wird ebenfalls ein SAVR empfohlen (Klasse I, Level C).²⁹ Auch bei einer moderaten AS sollte in diesem Fall ein SAVR erwogen werden (Klasse II, Level C).²⁹

Die Sterblichkeit im Krankenhaus bei isoliertem AKE ist mit 1-3% bei Patienten unter 70 Jahren und 4-8% bei ausgewählten älteren Patienten relativ niedrig und steht einem vielversprechenden Nutzen gegenüber.²³

Bei einem SAVR gibt es im Wesentlichen zwei verschiedene Arten von Klappen, die Bioprothese und die mechanische Prothese aus Metall. Bei der Wahl der Klappenprothese muss im Einzelfall zwischen der eingeschränkten Haltbarkeit einer biologischen Klappe und dem erhöhten Blutungsrisiko bei lebenslanger Antikoagulation mit einer mechanischen Prothese abgewogen werden.⁵⁸

1.1.10.3. Ballonvalvuloplastie (BAV)

Ein interventionelles Verfahren stellt die Aorten-Valvuloplastie oder -tomie dar, die die perkutane Sprengung der stenosierten Klappe mittels Ballonkatheter vorsieht, über die unmittelbar eine hämodynamische und symptomatische Verbesserung erzielt werden kann. Aufgrund einer hohen Rezidivrate von ca. 50% bei degenerativ-kalzifizierten Klappen in den ersten 6 Monaten, einer Komplikationsrate von mindestens 20%, sowie einer Krankenhaussterblichkeit von 8-10%, sollte die Indikation kritisch gestellt werden.⁵⁹ Da mithilfe der BAV keine endgültige Rekonvaleszenz möglich ist und die

Symptomatik nur mittelfristig verbessert wird, ist eine Wiederholung alle 6-12 Monate notwendig. Die BAV ermöglicht grundsätzlich eine Therapie in notfallmäßiger oder palliativer Situation^{22,24,60} und kann hilfreich sein für Patienten, die hämodynamisch instabil sind (z.B. bei kardiogenem Schock) oder sich vorerst einem dringenden großen nichtkardiologischen Eingriff unterziehen müssen (Klasse IIb, Level C).²⁹ Außerdem kann das Verfahren auch als Bridging vor einem definitiven AKE vorteilhaft sein (Klasse IIb, Level C).³⁰

1.2. Perkutane Aortenklappenimplantation

1.2.1. Historischer Kontext

Bereits in den 1970er Jahren entstand die Idee, eine Herzklappe mit Kathetertechnik am schlagenden Herzen zu implantieren.⁶¹

Seit 1985 galt die perkutane transluminale *Ballon-Aorten-Valvuloplastie (BAV)* als die einzige interventionelle Therapiemöglichkeit für inoperable Patienten mit degenerierten kalzifizierten Aortenklappen. Die BAV stellte eine erste Annäherung an eine katheterbasierte Therapie der AS dar und wurde 1985 von *Prof. Alain Cribier*, einem französischen interventionellen Kardiologen, entwickelt. Er führte die BAV bei einer 77 Jahre alten Frau durch.⁶²

Inspiziert von den Stents für Koronarien entstand die Idee, einen größeren klappentragenden Stent innerhalb der erkrankten Klappe zu platzieren. Im Jahr 1989 gelang es *Henning-Rud Andersen* in Tierversuchen an Schweinen erstmals, eine ballonexpandierbare Stentklappe (BEV) für den permanenten Verbleib retrograd zu implantieren.⁶³

In den Jahren 1993 und 1994 konnten Cribier et al. in Postmortemstudien zeigen, dass der bei Koronarokklusionen eingesetzte *Palmaz-Schatz-Stent* die Öffnungsfläche einer jeden kalzifizierten Aortenklappe vergrößerte.⁶¹ Die Restenoserate konnte dadurch deutlich reduziert werden, wodurch ein wichtiger Meilenstein erreicht wurde.

Sechs Jahre später, im Jahr 2000, fand unter *Philip Bonhoeffer* mit der Implantation des klappentragenden RV-PA-(right ventricle to pulmonary artery)-Conduits bei einem 12-jährigen Jungen erstmals ein perkutaner Herzklappenersatz beim Menschen statt.⁶⁴

Im selben Jahr ist es *Cribier und Eltchaninoff* im Centre d'experimentation et de recherche appliquée (CERA; Institute Montsouris, Paris) erstmals gelungen, einen

Prototyp von BEV erfolgreich und komplikationslos in Aortenklappenposition über den Truncus brachiocephalicus in einem Schafmodell zu implantieren.⁶¹

2 Jahre später, am 16. April 2002, führten Alain Cribier et al. im Hôpital Charles Nicolle in Rouen die erste Implantation einer BEV beim Menschen durch.⁶⁵ Trotz des schlechten Gefäßstatus konnte die Klappe erfolgreich über einen *antegraden* transseptalen Ansatz implantiert werden. Auch wenn der Patient bereits nach 4 Monaten seinen schweren nichtkardialen Komorbiditäten erlag, bedeutete dieser Fall den Durchbruch in der interventionellen Kardiologie. Durch den Wirksamkeitsnachweis der TAVI zur Behandlung der AS konnten Hochrisiko- und inoperablen Patienten eine neue alternative Therapieoption geboten werden.

Im Januar 2004 wurde mit der Übernahme des 1999 gegründeten Start-up-Unternehmens „Percutaneous Valve Technologies“ (PVT, NJ, USA) durch *Edwards Lifesciences* (Irvine, CA, USA), einem finanzstarken US-Unternehmen, eine neue Ära der TAVI eingeleitet. Bei der ersten Transkatheter-Herzklappe handelte es sich um die ballonexpandierbare Edwards SAPIEN Klappe. Nahezu zeitgleich stieg mit *CoreValve Inc.* (2009 an Medtronic verkauft) ein Jahr später ein zweiter US-amerikanischer Konzern für Medizintechnik in den Markt für die TAVI ein, der mit der selbstexpandierenden Medtronic CoreValve Klappe einen alternativen Ansatz präsentierte.⁶⁶

Im Jahr 2005 führten Webb et al. in Kanada die Aortenklappenimplantation erstmals über die A. femoralis durch und setzten dadurch einen Meilenstein zur Etablierung des transfemorale Zugangsweges.⁶⁷

In Deutschland wurde die erste kathetergeführte Aortenklappenimplantation von *Sack et al.* am 18. Juni 2005 am Westdeutschen Herzzentrum Essen, ähnlich wie bei Cribier et al., über einen antegraden Zugang durchgeführt.⁶⁸ Mit der Einführung des retrograden arteriellen Zugangsweges im selben Jahr durch *Hanzel et al.* wurde die TAVI-Prozedur einfacher in der Durchführung und war mit weniger Komplikationen assoziiert.⁶⁹

Seit dem Jahr 2010 wurden in zwei großen randomisierten Studien zum perkutanen Aortenklappenersatz sowohl die ballonexpandierbaren Modelle von Edwards Lifesciences (SAPIEN, Sapien XT, Sapien 3), als auch die selbstexpandierenden Modelle von CoreValve Inc. bzw. Medtronic (CoreValve, Evolut R, Evolut PRO) untersucht. Die Ergebnisse der PARTNER-Studie (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves), der

CoreValve-US-Pivotal-Studie und diejenigen vieler multizentrischer Studien dienen seitdem als Evidenzgrundlage.

Die bahnbrechenden Studien waren die *PARTNER 1B*-Studie (2010) und die *CoreValve-Pivotal*-Studie (2014), welche beide mit inoperablen Extremrisikopatienten durchgeführt wurden. Als erstes konnte die *PARTNER 1 B*-Studie die Überlegenheit der TAVI gegenüber der medikamentösen Therapie zeigen, wobei die 1-Jahres-Mortalität mit 30,7% gegenüber 50,7% reduziert war.⁷⁰ Auch der Einsatz der CoreValve-Herzklappe erzielte signifikant bessere Ergebnisse in Hinblick auf einen Major Schlaganfall oder Mortalität nach 1 Jahr.⁷¹

In einem nächsten Schritt konnte die Indikation zur TAVI auch auf Patienten mit einem erhöhten Risiko ausgeweitet werden. Die *PARTNER 1A*-Studie (2011) konnte zeigen, dass die TAVI dem SAVR in Hinblick auf die 1-Jahres-Mortalität nicht unterlegen ist (24,2% vs. 26,8%).⁷² Im Jahr 2004 konnte die CoreValve-US-Pivotal-Studie erstmals einen absoluten Überlebensvorteil von 4,9% für die TAVI-Kohorte zeigen.⁷³

Einige Jahre später, im Jahr 2016 und 2017, wurden auch Patienten mit einem intermediären Risiko im Rahmen der *PARTNER 2A*- und *SURTAVI*-Studie (Safety and Efficacy of the CoreValve System in the Treatment of Severe, Symptomatic Aortic Stenosis in Intermediate Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement) untersucht. Zum Einsatz kamen Klappen der zweiten Generation. Nach der *PARTNER 2A*-Studie war die kombinierte Ereignisrate aus Mortalität und Schlaganfall mit der Sapien XT-Klappe auch 2 Jahre nach der Intervention dem SAVR nicht unterlegen (19,3% vs. 21,1%).⁷⁴ In der *SURTAVI*-Studie ergaben sich vergleichbare 1-Jahresergebnisse für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und behindernden Schlaganfall.

Im Jahr 2019 wurden die Ergebnisse der neuesten Studien, der *PARTNER 3-Studie* und der *Evolut-Low-Risk-Trial*, über die Anwendung bei Niedrigrisikopatienten veröffentlicht. Hier wurden auch die aktuellsten TAVI-Systeme der dritten Generation, die Transkatheterklappen Sapien 3 und CoreValve PRO implantiert. Einerseits konnten im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz vergleichbare oder bessere Ergebnisse mit der TAVI in Bezug auf kombinierte Ereignisraten erzielt werden.^{66,75,76}

Am 16. August 2019 genehmigte die FDA (Food and Drug Administration) schließlich auch die Behandlung von Niedrigrisikopatienten mit den genannten ballon- und selbstexpandierbaren Transkatheterklappen.

Die rasanten Erfolge der TAVI ermöglichten vielen Patienten, die von einer Operation nicht mehr profitiert hätten, einen bahnbrechenden Zugang zur Therapie. Allerdings stellten sich als Schwachstellen der TAVI die postinterventionelle Schrittmacherrate (25,9% nach 30 Tagen)⁷⁷, die paravalvulären Insuffizienzen (PVL \geq II bei 5,3% nach 1 Jahr)⁷⁷ sowie die neurologischen und vaskulären Ereignisse. Der Anteil des konventionellen AKE an allen Eingriffen an der Aortenklappe nimmt seit 2009 immer weiter ab, während die TAVI immer mehr an Bedeutung gewinnt. Um den Erfolg der TAVI beurteilen zu können, wurde im Juli 2010 das Deutsche Aortenklappenregister (German AoRtic valve RegistrY = GARY)⁷⁸ von den beiden Fachgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) gegründet. Bundesweit werden fortlaufend prospektiv Patienten eingeschlossen und Daten zu erfolgten Eingriffen an der Aortenklappe erhoben.⁷⁹

Im Jahr 2013 übersteigt die TAVI zahlenmäßig erstmals den konventionellen Aortenklappenersatz. Während im Jahr 2019 in Deutschland nur 7905 SAVR durchgeführt wurden, wurden insgesamt 24.386 TAVI-Eingriffe registriert, was im Vergleich zum Vorjahr einen Anstieg von 15,8% bedeutet (entsprechend dem Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen IQTIG⁸⁰). Es ist anzunehmen, dass die TAVI-Verfahren auch in Zukunft zahlenmäßig weiter zunehmen und zukünftige Entwicklungen auf diesem Gebiet das Therapiemanagement bei AS nachhaltig verändern werden.

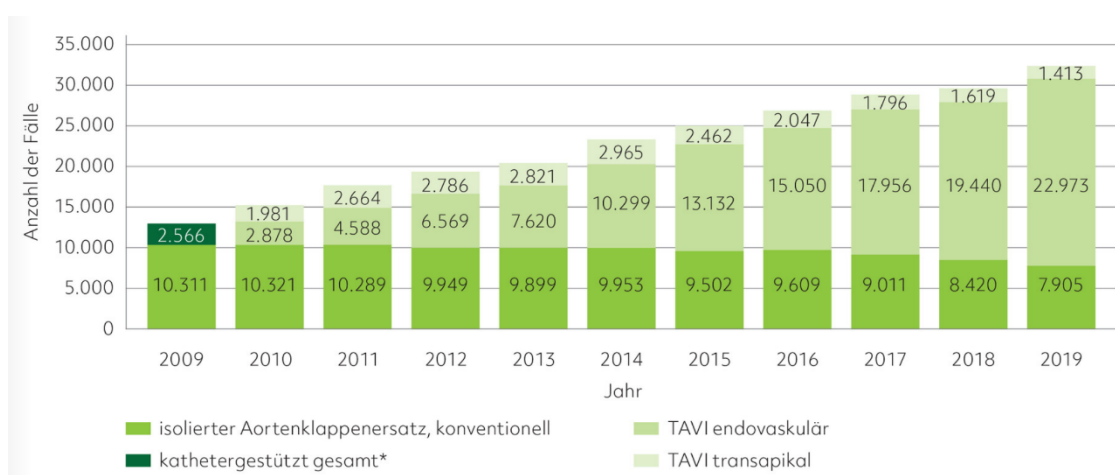


Abbildung 4 Entwicklung von dem konventionell-chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR) und der TAVI seit dem Jahr 2009 (Deutscher Herzbericht 2020, Darstellung auf Grundlage der Bundesauswertung der aQua-Institut GmbH und des Qualitätsreportes des IQTIG)⁸⁰

1.2.2. Zugangswege

Die minimalinvasive TAVI bietet für Patienten mit verschiedenen Risikoprofilen und Anatomien aufgrund des technischen und prozeduralen Fortschritts mittlerweile eine große Vielfalt an TAVI-Systemen. Seit der Erstbeschreibung des perkutanen Aortenklappenersatzes im Jahr 2002 haben sich mehrere Zugangswege etabliert, die die Wahl eines individuell auf den Patienten zugeschnittenen Zugangsweges erlauben. Der *retrograde transfemorale* Zugang ist dabei die Methode mit der geringsten Invasivität und stellt oft die Methode der Wahl dar.⁸¹ Vor allem ältere, multimorbide Patienten, für die ein operativer AKE mit Eröffnung des Brustkorbes zu riskant wäre, können davon profitieren, da auf den Einsatz einer HLM mit kardioplegischen Lösungen und in der Regel auf eine Intubationsnarkose (ITN) verzichtet werden kann. Zuvor wird die patientenspezifische Morphologie der Iliakalgefäße (Durchmesser, Tortuösität, Ausmaß der Verkalkung), der A. femoralis sowie Pathologien der Aorta (z.B. Aneurysma mit großen, wandständigen Thromben) beurteilt. Absolut kontraindiziert ist die TF-TAVI bei einer Endokarditis, einem zu kurzen Abstand zwischen Koronarostien und Anulus, einer Anulusgröße außerhalb der verfügbaren Prothesengrößen sowie bei Vorhandensein linksventrikulärer Thromben.^{82,83} In solchen Fällen kann auf alternative retrograde Zugangswege zurückgegriffen werden, die allerdings einen chirurgischen Schnitt erfordern.⁸¹ Ist die TF-TAVI mit zu hohen Risiken verbunden, sind die transarteriellen Zugänge via *A. subclavia*, alternativ auch *transsubclavial*, *transaxillär* oder via *A. carotis*, die ersten Alternativen, da diese noch am schonendsten sind. Sollte auch dieser Weg ungeeignet sein, wird die Prothese meistens direkt *transaortal* über eine rechts-anteriore Minithorakotomie oder invasivere obere Ministernotomie implantiert.^{84,81}

Ein antegrades Vorgehen bleibt hingegen nur dem Zugang über den linken Ventrikel (*transapikal*, TA) vorbehalten. Dieses TAVI-Verfahren stellt die invasivste Methode dar, bei der über eine anterolaterale Minithorakotomie mit einer 5-8cm langen Hautinzision das linksventrikuläre Myokard nach dem „no touch aorta“-Prinzip direkt punktiert wird.⁸¹ Die TA-TAVI spielt vor allem bei unzureichendem Gefäßstatus eine Rolle. Mit minimaler Distanz zur Aortenklappe ohne Manipulation der Aorta besteht hier ein geringeres Risiko, Skleroseplaques zu lösen und eine zerebrale Embolie auszulösen.

Aufgrund der technischen Verbesserungen in den letzten Jahren (v.a. kleinerer Kathetersysteme) haben sich die Ergebnisse der TF-TAVI zunehmend verbessert, weshalb dieser Ansatz heute den überwiegenden Anteil an den AKE ausmacht (2019:

94,2% aller TAVI-Eingriff endovaskulär⁸⁰). Im Vergleich zum SAVR ist die endovaskuläre TAVI mit einer signifikant geringeren Sterblichkeit assoziiert (2019: 2,27% vs. 2,78%).⁸⁰ Rückläufig sind dagegen Zugänge über die Herzspitze (2019: 5,8% transapikal⁸⁰), A. subclavia oder über die chirurgisch freigelegte Aorta. Bisher existieren keine prospektiven randomisierten Studien, die belegen würden, dass eines der Methoden eindeutig vorteilhafter ist. Alle haben ihre prozedurspezifischen Risiken, weshalb eine Entscheidung stets individuell für jeden Patienten getroffen werden muss.

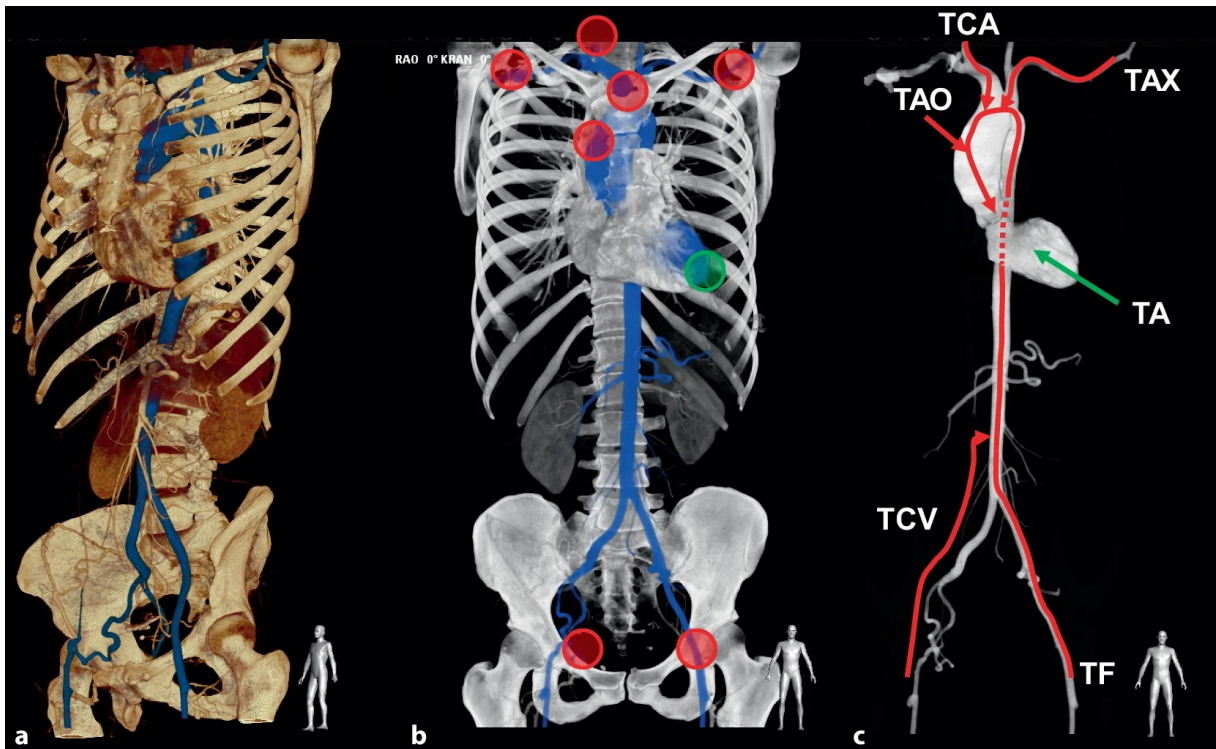


Abbildung 5 Schematische Darstellung der Zugangswege: TCA (transkarotisch), TAO (transaortal), TAX (transaxillär), TA (transapikal), TCV (transkaval), TF (transfemorale)⁸⁴

1.3. Verschiedene Klappentypen

1.3.1. Transkatheterklappen

Seit der ersten TAVI-Prozedur wurden fortlaufend verschiedene Klappenprothesen für den Aortenklappenersatz bei AS entwickelt und an den aktuellen Forschungsstand angepasst (s. Tabelle 3).

Durch die Entwicklung neuerer Klappengenerationen sollen prozedurale Komplikationen minimiert und das Outcome für die Patienten optimiert werden. Die TAVI-Systeme lassen sich grundsätzlich anhand ihrer Technologie bzw. ihres Freisetzungsmechanismus verschiedenen Klappentypen zuordnen: ballonexpandierbare, selbstexpandierbare (SEV) und mechanisch expandierbare Transkatheterklappen (MEV). Bekannte Vertreter der

BEV sind die Klappenprothesen von Edwards Lifesciences wie die intraannuläre Sapien S3 Prothese oder das neueste Modell, die Sapien S3 Ultra⁸⁵, welche einen um 40% höheren äußeren PET-Skirt besitzt mit dem Ziel, die Rate an PVL zu reduzieren.⁸⁶ Der technische Fortschritt der SEV zeigt sich hingegen beispielhaft anhand der Modelle von Medtronic. Neben der CoreValve Prothese existieren heute mit der Evolut R und Evolut Pro neuere Klappenmodelle. Im Gegensatz zur Sapien S3 werden die Prothesen von CoreValve in supraannulärer Position implantiert und lassen sich bis zu einer Entfaltung von 80% neu erfassen („recapturable“). Bis auf den transapikalen Weg sind alle Zugänge möglich.⁸⁵ Seit verganginem Jahr hat auch die aktuellste Klappenprothese, die Evolut Pro+, die CE-Zulassung erhalten. Mit der Entwicklung neuerer Klappengenerationen werden die Einführschleusen und der erforderliche Mindestdurchmesser der A. femoralis immer kleiner zugunsten abnehmender Gefäßkomplikaionen. Während die Sapien XT Prothese noch Einführschleusen der Größe 16-20F und einen arteriellen Durchmesser von mindestens 6mm erfordert, sind für die Implantation der Sapien 3 Prothese 14-16F-Schleusen und ein Durchmesser von mindestens 5,5mm erforderlich.⁸⁵ Anders als noch die Evolut Pro mit 16F-Schleusen können auch mit der CoreValve Evolut Pro+ Prothese kleinere Kaliber bei einem Gefäßdurchmesser von nur 5mm verwendet werden.⁸⁶

Ein weiterer bekannter Vertreter der SEV ist die Prothese von JenaValve Technology. Das Unternehmen wurde im Jahr 2006 in München gegründet und entwickelte mit der JenaValve Prothese ein Klappenmodell, welches sich durch spezielle Fühler und einen aktiven Clip-Mechanismus zur besseren Verankerung auszeichnet..⁸⁷⁻⁸⁹ Eine Studie für den transfemorale Zugang (NCT02818959) musste aufgrund einer zu geringen Teilnehmerzahl abgebrochen werden.^{86,90} Seit 2013 ist das TAVI-System zusätzlich für die Behandlung der AI zugelassen und ist damit bis jetzt das einzige Klappenmodell, für das beide Vitien der Aortenklappe eine Indikation zur Implantation darstellen. Für die transfemorale Implantation erhielt dann im vergangenen Jahr das neueste Klappenmodell von JenaValve, das Trology-Herzklappensystem, die CE-Kennzeichnung.⁹¹

Neben den beiden am meisten verbreiteten Techniken wurden auch Klappenprothesen entwickelt, dessen Mechanismus auf einer kontrollierten mechanischen Entfaltung basiert (MEV). Dazu gehört die Lotus Prothese von Boston Scientific⁹², die allerdings aufgrund einer erhöhten Schrittmacherrate nicht mehr auf dem Markt ist.^{93,94} Des Weiteren etablieren sich zunehmend auch chinesische Unternehmen wie Venus Medtch, MicroPort und Jie Cheng Medical Technology auf dem Markt der TAVI-Systeme (s. Tabelle 3).

	Transkatheter -Herzklappen	Unternehmen	Zu- gang	CE-Kenn- zeichnung	Material der Klappensegel & Stentrahmen
SEV	CoreValve Evolut Pro+	Medtronic	TV	2021	Schweineperikard Nitinol
	CoreValve Evolut Pro		TV, TAo	2014	
	CoreValve Evolut R			2013	
	CoreValve		TV	2007	
	ACURATE neo2	Boston Scientific	TV, TA	2020	Schweineperikard Nitinol
	ACURATE neo			2014	
	ACURATE TA		TA	2011	
	Navitor	Abbott Cardiovascular	TAo, TV	2021	Rinderperikard Nitinol
	Portico			2012	
	Hydra	Vascular Innovations	TV	2020	Rinderperikard Nitinol
	Venus-A valve	Venus Medtech	TV	Keine	Schweineperikard Nitinol
	VitaFlow	MicroPort	TV	Keine	Rinderperikard Nitinol
	VitaFlow Liberty				
	J-Valve	Jie Cheng Medical Technologies	TA	Keine	Schweineperikard Nitinol
	JenaValve	JenaValve Technology	TA	2011 (AS) 2013 (AR)	Schweineperikard Nitinol
	JenaValve Trilogy		TF	2021 (AR, AS)	
Allegra	New Valve Technology	TV	2017	Rinderperikard Nitinol	
Centera	Edwards Lifesciences	Trans- arte- riell	2017	Rinderperikard Nitinol	
BEV		SAPIEN 3 Ultra	TV	2018	Rinderperikard Cobalt-Chromium
		SAPIEN 3	TV, TA, TAo	2014	
		SAPIEN XT		2011	
		SAPIEN		2007	
Myval	Meril Life Sciences	TV	2019	Rinderperikard Nickel-Cobalt	

	Colibri	Colibri Heart Valve	TV	2014	Schweineperikard Rostfreier Stahl
MEV	Lotus Edge	Boston Scientific	TV, TAo	2016	Rinderperikard, Nitinol-Geflecht
	Lotus		TV	2013	
BEV, Ballonexpandierbare Klappenprothesen; SEV, Selbstexpandierbare Klappenprothesen; MEV, Mechanisch expandierbare Klappenprothesen; CE, Conformité Européenne; TF, transfemoral; TA, transapikal; TAo, transaortal; AR, Aorteninsuffizienz					

Tabelle 3 Übersicht über verschiedene Transkatheterklappen^{85,86,95,96}

1.3.2. Symetis ACURATE™ und ACURATE neo™ (Boston Scientific)

Im Jahr 2001 wurde das Medizintechnikunternehmen Symetis SA (Symetis Ins., Ecublens, Schweiz) von Jacques Essinger gegründet und im März 2017 dann von Boston Scientific Corporation übernommen.⁹⁷

Nachdem sich die für die TA-TAVI konzipierte ACURATE TA™ Bioklappe schnell als erfolgreich erwiesen hat, sollte eine neue Klappenprothese entwickelt werden, die dieselben Schlüsseleigenschaften auf ein transfemorales System übertragen sollte.⁹⁸ Das Ergebnis war schließlich die *ACURATE neo™/TF™ Klappe* (Symetis SA, Ecublens, Switzerland), die im Jahr 2014 mit dem dazugehörigen transfemoralem Einführungssystem die CE- („Conformité Européenne“) Kennzeichnung erhielt.^{97,99} Der Fokus lag insbesondere darauf, bekannte Komplikationen der TAVI wie die Schrittmacherabhängigkeit und PVL gezielt zu reduzieren.¹⁰⁰

Die Bioklappe besteht aus drei akoronaren Taschen aus *Schweineperikard* und einem *selbstexpandierbaren* Nitinol-Stent. Die Klappentaschen sind so gestaltet, dass sie eine *supraannulare* Position innerhalb des Stents einnehmen. Dadurch soll ein Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM) verhindert, die transvalvulären Gradienten reduziert und die EOA (effektive Klappenöffnungsfläche) vergrößert werden.^{97,100,101} Um einen langlebigen Funktionserhalt zu unterstützen, wurden die Taschen mit einer *BioFix™-Antikalzifizierungstechnologie* behandelt.^{97,99} Der Nitinol-Stent lässt sich in drei Abschnitte unterteilen, die jeweils ihre eigene Funktion innehaben.¹⁰¹ Das distale Stentsegment wird von drei miteinander verbundenen *stabilisierenden Stent-Bügel* („stabilization arches“) gebildet. Während der Entfaltung erlauben sie eine axiale Selbstausrichtung der Bioprothese in suprakoronarer Position innerhalb der Aorta ascendens und verhindern ein Abkippen der Prothese.^{97,100} Die *obere Krone* bildet den mittleren Abschnitt. Sie stabilisiert ebenfalls die Klappe in ihrer Position und dient der

Prävention von PVL und gefährlichen Koronarostienverschlüssen.⁹⁷ Als letztes befindet sich am proximalen Stent-Ende die *untere Krone*, welche nach vollständiger Prothesenentfaltung nur minimal in den LVOT hineinragt. Durch die höhere Implantation soll das Risiko für Reizleitungsstörungen minimiert werden.^{97,100}

Um eine suffiziente Abdichtung des periprothetischen Raums zu gewährleisten, sind Stentkörper und untere Krone sowohl innen als auch außen zusätzlich mit einem *Skirt* aus Polyethylenterephthalat (PET) versehen.^{97,100,101} Die hohe Anpassungsfähigkeit des Skirts soll unabhängig von der Kalkbelastung eine erfolgreiche Implantation ermöglichen.¹⁰¹ Außerdem kommen die Stent-Streben nur indirekt und dadurch atraumatisch mit dem umliegenden Gewebe in Kontakt.



Abbildung 6 ACURATE neo Klappe¹⁰²

Die ACURATE neoTM Bioprothese steht in den drei Größen S (23mm), M (25mm) und L (27mm) für Annuli der Größe 21-27mm zur Verfügung und kann sowohl transfemorale (18F) als auch transapikal (28F) implantiert werden.^{101,97,100}

Das 18 F ACURATE TFTM Einführungssystem kann bei allen Prothesengrößen verwendet werden und soll mit seinem flexiblen Katheter auch tortuose Verläufe der Aorta besser nachverfolgen können.

Aufgrund des relativ großen Kalibers ist das System auf Patienten mit einem Gefäßdurchmesser von mindestens 6mm beschränkt. Um Gefäßkomplikationen bei komplexen Anatomien möglichst gering zu halten, wurde das expandierbare „low-profile“ 14F-Einführungssystem *iSLEEVETM* entwickelt.¹⁰³ Dieses fungiert als transfemorale

Schleuse und kann bereits ab einem peripheren Gefäßdurchmesser von 5,5mm verwendet werden.¹⁰⁴

Eine besondere Eigenschaft der Symetis-Klappe ist ihre einzigartige *dreistufige Entfaltungs- und Implantationstechnik*, durch die sie sich von anderen selbstexpandierbaren Klappen maßgeblich unterscheidet.¹⁰⁰ Durch diese Technik soll eine stabile und korrekte Positionierung der Prothese gesichert werden.⁹⁷

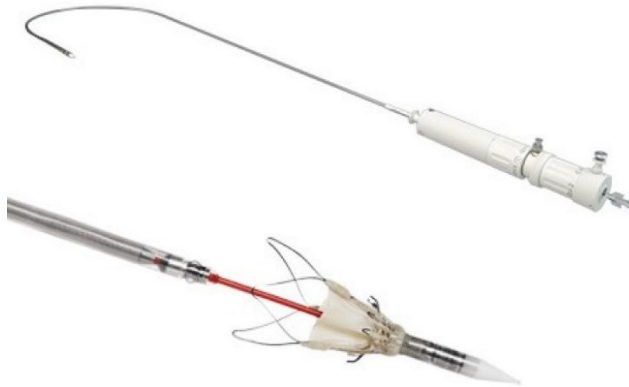


Abbildung 7 ACURATE neo Transfemoral Delivery System¹⁰²

Eine *BAV* vor der Klappenimplantation ist zwar nicht obligatorisch, wird aber bei dem Einsatz dieses TAVI-Systems vom Hersteller empfohlen. Der Einführungskatheter, an dessen Spitze sich die Transkatheterklappe befindet, wird bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Prinzipiell ist die Prozedur für die Zusammenarbeit von zwei Operateuren gedacht. Während die eine Person die genaue Position der Prothese kontrolliert und beibehält, ist die andere Person für ihre schrittweise Freisetzung verantwortlich.

Unter Zuhilfenahme des röntgendichten Stent Holders als Orientierungspunkt wird die Klappe zuerst *2-4mm unterhalb der Anulusebene* ausgerichtet. Anders als andere selbstexpandierbare Klappen wird die ACURATE neo Bioprothese nicht vom Ventrikel aus in Richtung Aorta ascendens freigesetzt, sondern von oben (aortaler Abschnitt) nach unten (annularer/supraannularer Abschnitt). Diese kontrollierte *Top-Down Entfaltung* soll eine besonders sichere und präzise Freigabe der Klappe unterstützen und verhindern, dass die Koronarostien durch die kalzifizierten Taschen verschlossen werden.^{97,101}

In einem *ersten Schritt* wird die obere Krone ohne „Rapid Pacing“ oberhalb des Anulus aus dem Katheter freigegeben. Dabei werden die nativen Klappentaschen eingefangen und vorsichtig nach unten gedrückt.¹⁰⁰ Anschließend wird die Klappe vorsichtig zurückgezogen und das Einführsystem manuell unter Spannung gehalten bis die entfaltete

obere Krone im distalen Anulus spürbar einhakt.¹⁰¹ In einem *zweiten Schritt* werden die Stabilisierungsbügel am distalen Ende geöffnet.^{102,100} Der *dritte und damit letzte Schritt* umfasst die vollständige Entfaltung, die kurzzeitig unter „Rapid Pacing“ erfolgen sollte und durch das „taktile Feedback“ unterstützt wird.^{100,97} Dazu wird schließlich auch die untere Krone aus dem Katheter gezogen („unsheath“), welche die endgültige Position und die axiale Ausrichtung des Stents festlegt. Nach der Implantation sollte die Prothese so verankert sein, dass das proximale Stentende 5-7mm subannular platziert ist (Landungszone). Anders als die Portico-Klappe kann die ACURATE neo TF Klappe nicht mehr zurückgezogen („resheathed“), in den Katheter zurückgebracht („retrieved“) oder neupositioniert werden, sobald die Klappe vollständig entfaltet wurde. Daher sollte ihre Position vorher nochmals überprüft werden und bei einer zu hohen Implantation eine Korrektur in Richtung LV erfolgen.^{100,97}

1.3.3. Portico™ (Abott Cardiovascular)

Im Jahr 2012 erhielt die Portico-Prothese, entwickelt von der Firma St. Jude (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota), die CE-Kennzeichnung. Seit September 2021 ist die Prothese auch in den USA von der FDA für die Implantation bei Patienten mit einem hohen operativen Risiko zugelassen.¹⁰⁵ Im Jahr 2017 wurde St. Jude Medical von Abbott Laboratories übernommen.

Die Portico-Klappe wird von den drei Klappentaschen aus *Rinderperikard* sowie einem Cuff aus *Schweineperikard* gebildet.¹⁰⁶ Beide Strukturen sind mit der *Linx™-Antikalzifizierungstechnologie* aufbereitet, die auf einer Ethanolbehandlung basiert und zur Kalzifizierungsprophylaxe dient.^{107,108}

Wie bei der ACURATE neo Prothese sind die Taschen in einem automatisch expandierbaren röntgendichten *Stent aus Nitinol*¹⁰⁹ eingenäht. Insgesamt ist der Anteil des perikardialen Gewebes am Stent größer als der des Metalls. Der Stent lässt sich in *zwei Abschnitte* unterteilen, dem proximalen Ende auf der Seite des Anulus („stent inflow“) und dem in Richtung Aorta ausgestellten Ende („stent outflow“). Auf Höhe des Anulus ist ein *Cuff* angenäht, der zur Minimierung periprothetischer Leckagen dient.¹⁰⁷ An dem distalen Abschnitt befinden sich *drei Halterungsschlaufen*, über die die gecrimpte Bioprothese an der Kapsel des Einführsystems gesichert wird.^{107,110}

Die *vergrößerten Zellflächen* des Stentrahmens sollen eine Verlegung der Koronarostien durch die Prothese verhindern und tragen zu einem „Low Profile“-Design nach dem

Crimpen bei.¹⁰⁷ Außerdem kann sich dadurch der proximale Stent-Abschnitt besser an irreguläre Oberflächen, wie z.B. Kalzifizierungsknoten im Anulus, anpassen und zusätzlich zur Abdichtung des paravalvulären Raums beitragen.^{110,111} Sind die nativen Taschensegel zu stark verkalkt, kann es zu einem „Entrapment“ der großkalibrigen Stentzellen kommen. Zwischen der rechts- und nicht-koronaren Tasche können sich mindestens zwei Zellen nicht vollständig voneinander lösen, was zu einer Unterexpansion des Stentrahmens führen und nur in einigen Fällen korrigiert werden kann.¹¹⁰

Die Portico-Klappe erlaubt die Implantation über insgesamt drei Zugangswege: transfemoral, transaxillär und transaortal.¹¹² Derzeit ist sie in den Größen 23mm, 25mm, 27mm und 29mm verfügbar und kann dadurch Anulusdurchmesser zwischen 19mm und 27mm abdecken.^{110,106}

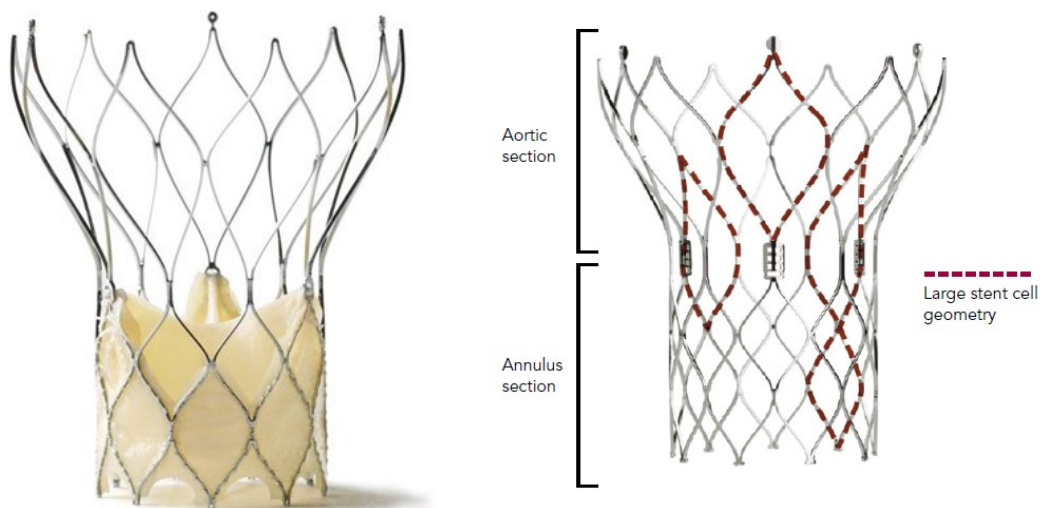


Abbildung 8 Portico-Klappe^{113,114}

Die Portico-Klappe ist so konzipiert, dass die Taschen und der Cuff eine sehr *niedrige Position* innerhalb des Stents einnehmen.¹¹¹ Durch die niedrige Höhe des Stentrahmens wird während der Klappenentfaltung nur eine minimale Protrusion in den LVOT erlaubt, um eine zu tiefe Implantation zu vermeiden. Außerdem können die Taschensegel bereits funktionieren, sobald der Stent auch nur teilweise entfaltet ist. Dadurch kann bereits während des Entfaltungs- und Positionierungsprozesses die hämodynamische Stabilität gewährleistet werden.¹¹⁰ Die hohe Anpassungsfähigkeit der Taschen soll dafür sorgen, dass diese unabhängig von der Anuluskonfiguration optimal koaptieren können.

Anders als die ACURATE neo Klappe, wird die Portico-Klappe so implantiert, dass sie (je nach Prothesengröße) mit einer Landungszone von 1-9mm bzw. 1-10mm eine *intraannulare* Position einnimmt. Die optimale Implantationstiefe im LVOT liegt bei nur 3-4 mm. Ähnlich wie die supraannulare ACURATE neo Prothese soll die niedrige Position einen Sicherheitsabstand zum LVOT sicherstellen, um umliegende Strukturen wie das His-Bündel zu schonen.¹⁰⁸ Dadurch soll die Rate an postinterventionellen SM-Implantationen reduziert und die Gefahr eines Herzblocks abgewendet werden.^{107,111,110}

In Abhängigkeit von der Prothesengröße wird das *transfemorale Portico™-Einführungssystem* der Größe 18F (23mm und 25mm) oder 19F (27mm und 29mm) verwendet, wobei die Größen den Außendurchmessern der Kapsel am distalen Ende entsprechen. Der Schaft des Katheters hat hingegen einen Außendurchmesser von 12F. Ein Gefäßdurchmesser von mindestens 6,0mm bzw. 6,5mm ist dabei erforderlich. Die Transkatheterklappe kann alternativ auch schleusenlos vorgebracht werden.¹¹⁵ Dabei wird die Schleuse im Anschluss an die Vordilatation entfernt und der schleusenlose Einführungskatheter direkt über den steifen Führungsdraht vorgeschoben.

Seit 2020 ist das neue *transfemorale FlexNav™-Einführungssystem* für die Portico-Klappe in Europa zugelassen.¹¹⁶ Der flexible Katheter verfügt über eine stabilisierende Schicht, wodurch die Manipulation an der Zugangsstelle verringert werden soll. Die integrierte Einführschleuse ermöglicht den Verzicht auf eine zusätzliche Schleuse und weist je nach Prothesengröße 13F oder 15F auf. Dadurch kann der minimale Gefäßdurchmesser auf 5mm bzw. 5,5mm reduziert werden.^{104,116} Eine hydrophile Beschichtung reduziert die Reibung am Katheter und erleichtert das Einführen und Vorbringen der Portico-Klappe durch tortuöse Gefäße oder eine horizontale Aorta. Anders als die selbstexpandierbaren Prothesen der ersten Generation kann die zusammengefaltete Klappe bei Raumtemperatur auf das Einführungssystem geladen werden ohne eine kalte (4°C) NaCl-Lösung.^{110,117}

Die Portico-Prothese ist die erste Bioprothese, die vollständig in den Einführungskatheter zurückgeführt („resheathed“), neu erfasst („recaptured“), zurückgeholt („retrievable“) und neu positioniert werden kann, bevor sie endgültig freigegeben wird.^{107,111} Mit der Portico-Klappe sollten die Komplikationen der TAVI, die auf eine suboptimale Position der Prothese zurückzuführen sind, verringert werden. Solange die Prothese nicht mehr als 80-90% entfaltet ist und die Halterungsschlaufen noch am Einführungssystem befestigt sind, kann sie bis zu zweimal zurückgeführt und neupositioniert werden.

1.4. Resheathing und korrigierende Maßnahmen bei TAVI

1.4.1. Resheathing von selbstexpandierbaren Klappen

SEV haben im Vergleich zu BEV eine geringere Radialkraft und sind deshalb bei stark kalzifizierten Nativklappen unterlegen. Zwar kann durch die geringere Radialkraft das Risiko für Reizleitungsstörungen oder eine Anulusruptur reduziert werden, jedoch wird dadurch das Auftreten postinterventioneller PVL begünstigt.

Um dieser Problematik zu begegnen, erlaubt das Einführsystem einiger SEV ein „Resheathing“, ein Prozess, bei dem die nur zum Teil freigesetzte Klappe innerhalb von nur ungefähr 15 Sekunden vollständig in den Einführungskatheter zurückgezogen werden kann, bevor sie aus dem Einführungssystem gelöst wird. Wenn die Implantationstiefe suboptimal ist (Ziel: 1-9mm) oder eine Klappenmigration festgestellt wird, kann eine wiederholte Entfaltung umgangen werden, indem die Prothese vor ihrer Freigabe teilweise oder auch vollständig in den Katheter zurückgeführt wird. Bei geringfügig zu hoher oder zu tiefer Implantation kann ein nur teilweises Zurückführen der Prothese hilfreich sein, um die endgültige Klappenposition nachträglich zu optimieren. Noch während der Implantation wird vorsichtig Zug oder Druck auf das Einführsystem ausgeübt.¹¹⁸ Ein vollständiges „Resheathing“ wird erforderlich, wenn der Anulus erneut überquert werden muss. Durch das Resheathing sollen mit der Position auch die hämodynamische Leistung der Klappe optimiert und Störungen der Erregungsleitung begrenzt werden. Das Risiko für Komplikationen wie eine Embolisation der Klappe, ein signifikantes PVL, eine Koronarobstruktion, eine Beeinträchtigung des Mitralklappenapparates oder ein AV-Block soll möglichst gering gehalten werden.

Die Fähigkeit des Resheathings ist auf die besonderen Materialeigenschaften des Stents zurückzuführen, die der Klappe eine große Flexibilität verleihen. *Nitinol*, eine Legierung aus Nickel und Titan, hat den Vorteil, dass es eine große Belastbarkeit aufweist und sich gleichzeitig gut mit dem menschlichen Gewebe verträgt. Die Besonderheit liegt in der martensitischen Umwandlung des Materials, die belastungs- und temperaturabhängig ist. Durch den „thermischen Formgedächtniseffekt“ ist das Material in der Lage, bei kühlen Temperaturen seine Form entsprechend der Anatomie des Patienten durch Schrumpfen anzupassen und sich bei Körpertemperatur (37°C) in seine „erinnerte“ ursprüngliche Form auszudehnen. Dieses Prinzip macht man sich in der interventionellen Kardiologie

zunutze, um die selbstständige Entfaltung der Klappe unter Einfluss der Körperwärme nach Rückzug der Schutzhülle zu ermöglichen. Von den in dieser Arbeit eingesetzten SEV verfügt nur die Portico-Klappe über die Eigenschaft des Resheathings, während die ACURATE neo-Klappe weder vollständig zurückgezogen noch neupositioniert werden kann.

Da Nitinol nach mehrmaligem Resheathing seine Radialkraft verliert, sollte die Klappe durch eine neue ersetzt werden, sobald sie mehr als zweimal zurückgezogen wird.¹¹⁰

1.4.2. Korrigierende Maßnahmen bei PVL

Wird angiographisch oder echokardiographisch keine vollständige Abdichtung des Klappenstents gegenüber dem nativen Aortenannulus erzielt, kann ein akutes Versagen der implantierten Klappe resultieren. Während ein PVL $>I^\circ$ hämodynamisch meistens nicht relevant ist, besteht bei einem PVL $\geq II^\circ$ Interventionsbedarf, da es mit einer höheren Mortalität assoziiert ist.¹¹⁹ Dafür gibt es mehrere Korrekturmöglichkeiten. Insbesondere dann, wenn die Prothese unterexpandiert oder der Stentrahmen asymmetrisch entfaltet ist, wird bei signifikantem (das heißt mehr als mildem) PVL oder bei relevanten antegraden Flussgradienten (>10 mmHg) eine Nachdilatation mittels Ballonvalvuloplastie notwendig. Der verwendete Ballon sollte ca. 1-2cm kleiner sein als der vom Umfang abgeleitete Annulusdurchmesser. Wie bei der Vordilatation zur Klappensprengung sollte die Balloninsufflation unter Rapid Pacing durchgeführt werden um einer Klappenembolisation in die Aorta vorzubeugen.¹¹⁰ Durch die zusätzliche Valvuloplastie soll die Expansion des Prothesenstents über eine schrittweise und einheitliche Stententfaltung verbessert und eine optimale Abdichtung des paravalvulären Raumes erreicht werden. Kleczyński et al. konnten zeigen, dass mittels Nachdilatation bei mehr als 95% ein PVL erfolgreich reduziert werden kann.¹²⁰ Auch wenn eine Nachdilatation keinen Einfluss auf die Mortalität zu haben scheint, ist sie mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert.¹²¹ Wurde die Prothese zu tief im linken Ventrikel implantiert, stehen zwei Verfahren zur Korrektur zur Auswahl. Das *Snare-Manöver* stellt nach vollständiger Stententfaltung die einzige Möglichkeit dar, die Prothese neu zu positionieren.¹²² Mithilfe spezieller Schlingen- oder Bergungsdrähte kann die TAVI-Prothese endovaskulär gegriffen, mobilisiert und geborgen werden.¹²³ Die Klappe wird dann mit einer Schlinge („Snare“) über eine Halterungsschleife in Richtung Aorta ascendens hochgezogen um eine optimale Position zu erzielen. Dabei kommen vor allem

diejenige Halterungsschleife zum Einsatz, die sich am nächsten an der inneren Kurvatur des Aortenbogens befindet.¹¹⁰ Durch Manipulation am Anulus kann allerdings Kalkdebris gelöst und ein ischämischer Schlaganfall verursacht werden. Außerdem kann die Prothese in Richtung Aorta migrieren und eine traumatische Aortendissektion begünstigt werden wenn zu hohe Zugkräfte auf TAVI-Klappe und Aorta einwirken.

Eine weitere Option zur Reduktion signifikanter PVL bei malpositionierten Prothesen ist die „*Valve-in-Valve*“-Implantation. Diese findet insbesondere dann Anwendung, wenn die Prothese zu tief im linken Ventrikel implantiert ist und die anderen Verfahren erfolglos bleiben. Die fehlpositionierte Klappe dient dabei als Landmarke. Eine neue Transkatheterklappe wird vorgebracht und so implantiert, dass sie bei geringer Überlappung der ersten Klappe eine höhere und damit optimale Position einnimmt. Sollte ein „Undersizing“ der ersten Prothese Ursache des PVL sein, kann eine zweite größere Klappe implantiert werden. Bei einer suboptimalen Implantationshöhe hat sich dieses Verfahren zur Reduktion einer hochgradigen AI, ähnlich wie die Nachdilatation, als sehr effektiv und sicher erwiesen.^{124,125}

Sollte keine der Maßnahmen eine Besserung des PVL bewirkt haben, sollte letztendlich eine Operation in Betracht gezogen werden.

1.5. Indikationsstellung zur TAVI

Die Indikation zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation wurde für jeden Patienten individuell nach Evaluierung und Konsens im Heart Team auf der Grundlage der aktuellen Leitlinien gestellt.

Ob grundsätzlich eine Intervention an der Aortenklappe empfohlen wird, ist u.a. abhängig von der Symptomatik (s. 2.1.6.). Bei *symptomatischen* Patienten wird zu einem Eingriff geraten, wenn eine hochgradige AS entweder als high-gradient oder als LF-LG AS mit reduzierter LVEF und vorhandener kontraktile Reserve vorliegt (Klasse I, Level B).²⁹ Auch bei normaler oder reduzierter LVEF ohne kontraktile Reserve sollte bei einer hochgradigen LF-LG AS ein Eingriff in Betracht gezogen werden (Klasse IIa, Level C).²⁹ Wenn der Patient schwere Komorbiditäten hat, eine Intervention die Lebensqualität höchstwahrscheinlich nicht verbessern kann oder keine lebensverlängernde Wirkung über mehr als 1 Jahr zu erwarten ist, dann wird ein Eingriff nicht empfohlen (Klasse III, Level C).²⁹ Ist der Patient hingegen asymptomatisch, soll interveniert werden, wenn bei nur maximal mittelgradiger LVEF keine andere Ursache vorliegt (Klasse I, Level B) oder

wenn sich im Belastungstest Symptome zeigen (Klasse I, Level C).²⁹ Unter Umständen sollte auch bei einem Blutdruckabfall von mehr als 20 mmHg während des Belastungstests eine Intervention erwogen werden (Klasse IIa, Level C).²⁹ Ist die LVEF >55% und der Belastungstest unauffällig, ist die Indikation zur Intervention abhängig davon, ob eine hochgradige AS, eine schwere Verkalkung mit Anstieg der V_{\max} um $\geq 0,3\text{m/s}$ pro Jahr oder wiederholt deutlich erhöhte BNP-Werte gemessen werden, für die keine anderen Ursachen ersichtlich sind (Klasse IIa, Level B).²⁹

Das TAVI-Verfahren ist bei Patienten ab 70 Jahren indiziert¹²⁶, die ein hohes Operationsrisiko haben oder für die ein SAVR ungeeignet erscheint (Klasse I, Level A).²⁹

Faktoren wie Frailty, Mobilität, Porzellanaorta oder eine frühere Bestrahlung der Brustwand können die postoperative Rehabilitation beeinträchtigen und die Entscheidung zur TAVI begünstigen. Auch anatomische Bedingungen wie der Abstand zu den Koronarostien, die Morphologie der Aortenwurzel und die Größe des Aortenannulus leisten einen Beitrag zur Therapieentscheidung. Für die TAVI nimmt der Gefäßstatus einen besonderen Stellenwert ein, da er über den geeigneten Zugangsweg entscheiden kann.^{17,29} Sobald Patienten inoperabel sind und für eine TF-TAVI ungeeignet sind, sollte einer der alternativen Zugangswege der TAVI erwogen werden.²⁹

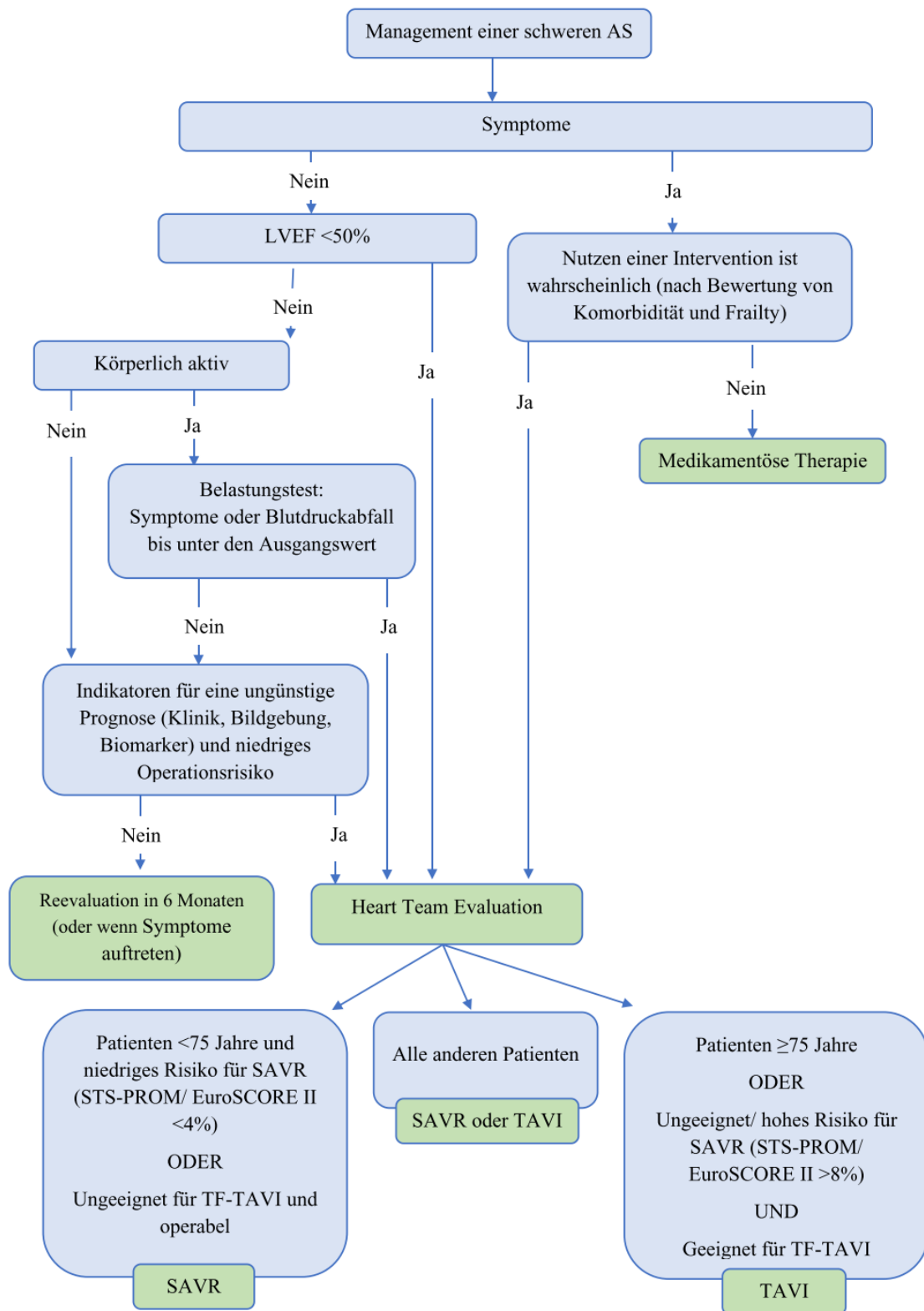


Abbildung 8 Management der schweren AS²⁹

1.6. Risikostratifizierung

Für die Identifizierung geeigneter Kandidaten für die TAVI nimmt die Risikostratifizierung von Patienten einen besonderen Stellenwert ein. Präinterventionell können Aussagen über Prognose und potenzielle Vorteile einer TAVI getroffen werden.⁵⁵ Um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von der minimalinvasiven TAVI profitieren können, wird die postoperative risikoadjustierte Letalität berechnet. Dafür werden der EuroSCORE II (www.euroscore.org) und der STS-PROM-Score (The Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality) (www.sts.org) mithilfe der zur Verfügung stehenden Online-Rechner berechnet.

Grundsätzlich existieren zwei Methoden zur Berechnung des EuroSCOREs: ein additives und ein logistisches Modell (EuroSCORE I).

Nach dem *additiven* Modell wird zwischen Niedrigrisiko (EuroSCORE 1-2), mittlerem Risiko (EuroSCORE 3-5) und Hochrisiko (EuroSCORE >6) differenziert.¹²⁷ Da sich das Modell allerdings als unzureichend valide herausgestellt hat¹²⁸, wurde ab 2003 der *logistische* EuroSCORE entwickelt mit der Einteilung in Hochrisiko (>20%), intermediärem Risiko (10-20%) und Niedrigrisiko (<10%). Da dieses Modell das Mortalitätsrisiko für bestimmte Patientenpopulationen überschätzt¹²⁹⁻¹³¹, wurde im Jahr 2011 mithilfe einer aktuelleren Datenbank ein neues logistisches Risikomodell, der *EuroSCORE II*, mit einer besseren Kalibrierung und Diskrimination abgeleitet.¹³² Ein EuroSCORE II von <4%, 4-9% und >9% entspricht dabei einem niedrigen, intermediären und hohen Risiko.¹³³

Mithilfe des *STS-PROM-Scores* wird das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko von Patienten für die am häufigsten durchgeführten Herzoperationen berechnet.^{134,135} Die aktuellsten Risikomodelle wurden im Jahr 2018 publiziert.¹³⁶ Laut den Definitionen des *Valve Academic Research Consortium 2 (VARC-2)* werden Gruppen mit einem niedrigen (<4%), mittleren (4-10%) und hohen Risiko (>10%) unterschieden. Ein STS-Score von >15% entspricht einem sehr hohen, ein Wert von >50% einem extrem hohen Risiko.⁵⁵

Unabhängig von den traditionellen Scores wurden im Heart Team auch andere anatomische und klinische Risikofaktoren gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien berücksichtigt. Dazu gehörten u.a. schwere Gebrechlichkeit (Frailty), Porzellanaorta, schwere Thoraxdeformität oder Zustand nach Bestrahlung.²⁹ Dabei beschreibt die *Gebrechlichkeit* ein geriatrisches Syndrom, das Beeinträchtigungen des funktionellen und

kognitiven Status sowie den Ernährungszustand umfasst.^{137,17,55} Postoperativ versterben gebrechliche Patienten doppelt so häufig wie nichtgebrechliche Patienten.¹³⁸ Das Krankheitsbild der *Porzellanaorta* beeinträchtigt wichtige Operationsschritte wie die arterielle Kannülierung oder das Abklemmen der Aorta, wodurch Kalkplaques mobilisiert werden, die eine zerebrale oder periphere Embolie auslösen können.¹³⁹ Der *Zustand des Thorax* dient dazu, das Risiko bei Reoperationen einzuschätzen.¹⁴⁰ Auch Komorbiditäten wie eine schwere *Lebererkrankung* oder -zirrhose, eine *schwere pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)*, eine Rechtsherzinsuffizienz sowie eine *frühere Herzoperation* (v.a. CABG) können das perioperative Risiko erhöhen.^{140,17} Weiter können komplexe Zustände wie *maligne Erkrankungen* oder eine *LFLG-AS* die Entscheidung zugunsten der TAVI beeinflussen.¹⁴¹

1.7. VARC-2-Kriterien

Die Kriterien des VARC können im Rahmen von Studien über die TAVI herangezogen werden für eine möglichst objektive Dokumentation und Interpretation der Ergebnisse. Dadurch können neue Erkenntnisse adäquat genutzt werden.

Hierfür wurde im Jahr 2009 in San Francisco und in Amsterdam ein akademisches Forschungskonsortium (ARC) aus den USA und Europa mit unabhängigen Experten, zusammen mit Vertretern der amerikanischen FDA und der Industrie, einberufen. Das erste Dokument des VARC wurde im Jahr 2012 veröffentlicht und beinhaltet neben der Auswahl klinischer Endpunkte auch die Definitionen ausgewählter einzelner und zusammengesetzter klinischer Endpunkte.⁵⁵ Geräte-, Verfahrens- und auch patientenbezogene Wirksamkeit und Sicherheit sollten erfasst und standardisiert werden.¹⁴² Auf dieser Grundlage kann beurteilt werden, inwiefern diverse unerwünschte Ereignisse vermieden werden können oder ein klinisch funktioneller Nutzen vorhanden ist.

Zu einem neuen Treffen in Form des VARC-2 kam es 2011 in Washington und 2012 in Rotterdam.⁵⁵ Die zunehmende Erfahrung mit dem TAVI-Verfahren machte eine Aktualisierung und Anpassung der Definitionen an die Bedürfnisse der Zeit erforderlich.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die AS ist das häufigste Herzklappenventium in Europa²⁰ und ist meistens auf eine degenerative Genese¹⁴ zurückzuführen. Das Ziel dieser Dissertation ist es, die beiden neuen Generationen von Symetis und Portico im Rahmen einer transfemorale kathetergestützten Implantation bei Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen AS zu vergleichen. Geeignet für eine TAVI sind leitliniengerecht Patienten, die aufgrund eines zu hohen Risikos für eine Operation ungeeignet wären.^{30,29} Dabei sollen peri- als auch postinterventionelle Ergebnisse im 1-Jahres-Follow-up auf verschiedenen Ebenen gegenübergestellt werden. Unterschiede sollen gegebenenfalls festgestellt und diskutiert werden. Von besonderem Interesse sind auftretende Komplikationen, echokardiographische Parameter sowie Veränderungen im Elektrokardiogramm und der Laborwerte. Außerdem soll beobachtet werden, inwieweit sich objektiv die Herzklappenleistung und subjektiv die Beschwerdesymptomatik durch die TAVI jeweils verbessert haben. Ein Vergleich der beiden selbstexpandierenden Transkatheterklappen könnte Hinweise dafür liefern, welche Entfaltungstechnik und welches Design der Klappe einen positiveren Einfluss auf das Endergebnis haben, um einer geeigneten Patientengruppe künftig ein möglichst optimiertes, symptomarmes und längeres Überleben zu ermöglichen.

Bislang wurden in Studien vor allem einzelne Prothesen untersucht oder selbst- und ballonexpandierbare Prothesen miteinander verglichen.^{143,144} Die ballonexpandierbare Sapien 3 wurde bereits mit Abbotts Portico-Prothese direkt verglichen¹⁴⁵, jedoch liegt aktuell noch keine Studie vor, die die Portico-Prothese mit der Prothese von Symetis direkt vergleicht. Die Durchführung der Forschungsarbeit ist sinnvoll, da sich aufgrund diverser Einflussfaktoren eine der beiden selbstexpandierenden Klappen als überlegen herausstellen könnte. An dieser Stelle sind die bestimmten Charakteristika der Prothesen darzustellen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Einzelcenterstudie vergleicht die TAVI-Verfahren der beiden selbstexpandierbaren Klappen Portico von Abbott Laboratories und der ACURATE neo des Herstellers Boston Scientific. Es wurden alle Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen AS eingeschlossen, die in dem Zeitraum vom 12.10.2015 bis zum 07.01.2020 im Universitätsklinikum in Frankfurt am Main eine der beiden Prothesen transfemoral implantiert bekommen haben. Die Entscheidung für eine der beiden Prothesen und für den transfemorale Zugangsweg wurde unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren vom Operateur und vom Heart Team getroffen.

Ausschlusskriterien waren elektive Valve-in-valve-(ViV-)Verfahren, andere Klappen außer den beiden oben genannten sowie alternative Zugangswege.

Die Studienpopulation wurde gematched nach einem Propensity Score Matching (PSM)

3.2. Primärer Endpunkt Mortalität und sekundäre Endpunkte

Die Endpunkte dieser Studie orientieren sich an den Empfehlungen des VARC-2 REF. In der vorliegenden Studie wurde die Gesamtmortalität nach 1 Jahr als primärer Endpunkt untersucht und zum Vergleich der beiden Klappenprothesen herangezogen. Die sekundären Endpunkte waren Komplikationen, die im Rahmen der TAVI in den ersten 30 Tagen aufgetreten sind und in Form der VARC-2-Kriterien definiert sind. Dazu gehören insbesondere vaskuläre Komplikationen, disabling vs non-disabling Schlaganfall, Myokardinfarkt, Perikardtamponade, große vaskuläre Komplikationen, akutes Nierenversagen, schwere Blutungen sowie Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Des Weiteren wurden intra- und postprozedurale Herzrhythmusstörungen, Arrhythmien und die Schrittmacherabhängigkeit sowie hämodynamische Parameter der Klappenprothesen untersucht.

3.2.1. Anwendung der VARC-2-Kriterien in der Studie

Auf der Grundlage der Definitionen des VARC-2 wurden Komplikationen und relevante Ereignisse von jedem einzelnen Patienten dokumentiert.

Es wurde zwischen intraprozeduraler und prozeduraler *Mortalität* unterschieden. Intraprozedurale Ereignisse bezogen sich auf die ersten 72 Stunden nach der TAVI. Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage oder darüber hinaus bildeten hingegen die

prozedurale Gesamtsterblichkeit ab.⁵⁵ Kardiovaskuläre Todesfälle wurden auf die Klappe, die Prozedur oder auf Therapiemaßnahmen prozedurbezogener Komplikationen zurückgeführt.⁵⁵

Zur Beurteilung eines *Myokardinfarkts* sollten die universellen Definitionen eines Myokardinfarkts gelten und kardiale Biomarker (Troponin und CK-MB) herangezogen werden. Das VARC-2 empfiehlt die Erfassung der Biomarker vor dem Eingriff, 12 bis 24 Stunden, 24 und 72 Stunden nach dem Eingriff oder bei Entlassung. Es werden periprozedurale (≤ 72 h) von späteren, spontanen Myokardinfarkten (>72 h) unterschieden, bei denen die allgemeinen Definitionen des Myokardinfarkts¹⁴⁶ gelten.

Nachdem sich in vorangegangenen Studien zeigte, dass sich kurz nach der TAVI mit diffusionsgewichteter MRT häufig Herde mit eingeschränkter Diffusion oder klinisch stummen zerebralen Embolien zeigten, hat die Bedeutung des periprozeduralen *Schlaganfalls* einen besonderen Stellenwert erhalten.^{147,148} Diagnostisch relevant sind dabei das Neuroimaging inklusive MRT oder Computertomographie (CT) oder auch die Beurteilung des klinischen Erscheinungsbildes durch qualifizierte Neurologen. Von einem Schlaganfall wird eine TIA abgegrenzt. Ein Schlaganfall kann je nachdem, ob das Ereignis eine Behinderung zur Folge hat, als „major“ bzw. behindernder oder „minor“ bzw. nicht-behindernder Schlaganfall kategorisiert werden.⁵⁵ Abhängig von der Ätiologie können Schlaganfälle weiterhin mithilfe individueller Risikofaktoren des Patienten (z.B. Karotisstenose) sowie Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antithrombotika in hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle eingeteilt werden.

In Hinblick auf die Kriterien und Einteilung von *Blutungskomplikationen* orientierte sich das VARC-2 an den Definitionen des BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Diese beziehen sich ursprünglich auf Patienten nach einer Koronarrevaskularisation (Perkutane koronare Intervention oder CABG) mit einer antithrombotischen Therapie und erlauben eine angemessene Vorhersage ungünstiger Ereignisse. Die Blutungskomplikationen werden in lebensbedrohliche bzw. behindernde, schwere („major“) und geringfügige („minor“) Blutungen eingeteilt. In dieser Studie wurden insbesondere großen Blutungen, die mindestens BARC Typ 3a entsprechen, ein besonderer Stellenwert beigemessen. Außerdem wurden Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie Datum und Ort (Intermediate Care Unit [ICU] oder kardiologische Allgemeinstation) der Transfusion dokumentiert.¹⁴² Eine schwere Blutung gemäß BARC Typ 3a ist eine offene Blutung, die mit einem Abfall des

Hb von ≥ 3 g/dl einhergeht und/oder eine Transfusion von 2-3 Erythrozytenkonzentraten erfordert. Ebenfalls als schwer wird eine Blutung klassifiziert, die zu einer Hospitalisierung oder bleibenden Schäden geführt hat.

Als ein bedeutsamer Risikofaktor für Mortalität spielt das *akute Nierenversagen* (ANV) im Rahmen der TAVI eine große Rolle. Anders als das ursprüngliche VARC, orientieren sich die Definitionen des VARC-2 nicht an den modifizierten RIFLE-Kriterien, sondern an der Stadieneinteilung nach AKIN („Acute Kidney Injury Network“), die Serum-Kreatinin und Urin-Ausscheidung berücksichtigt. Die Diagnose eines postprozeduralen ANV wird innerhalb der ersten 7 Tage gestellt und ist durch einen abrupten Anstieg des Serum-Kreatinins (innerhalb von 24 Stunden) sowie eine Oligurie gekennzeichnet. Damit in dieser Studie ein ANV als Komplikation dokumentiert werden konnte, musste mindestens ein Stadium 1 vorliegen, wobei das Serum-Kreatinin im Vergleich zum Ausgangswert definitionsgemäß um mindestens 150% oder um 0,3mg/dl ($\geq 26,4$ mol/l) angestiegen ist.

Das VARC-2 definiert die Komplikationen, die mit dem vaskulären Gefäßzugang im Rahmen der TAVI in Verbindung stehen, und teilt sie entsprechend ihrer Schweregrade in schwere (major) und kleinere (minor) *Gefäßkomplikationen* ein. Wenn diese zusätzlich zu einer Blutung geführt hat, wurden sowohl die Gefäßkomplikation als auch die Blutung jeweils als Komplikation dokumentiert. Insbesondere eine pAVK, eine „sheath-to-femoral artery ratio“ (SFAR) von über 1,05 und lokalisierte Verkalkungen der Iliakal- und Femoralarterien sind mit Komplikationen assoziiert.¹⁴⁹

Neue oder verstärkte *Reizleitungsstörungen* nach der TAVI, Häufigkeiten und Indikationen für eine Schrittmacherimplantation wurden systematisch dokumentiert.⁵⁵ Bei einem neu aufgetretenen VHF orientieren sich die VARC-2-Kriterien an den entsprechenden Leitlinien der ESC. Gemäß dieser muss eine *Arrhythmie* ausreichend lang andauern, sodass sie im EKG über mindestens 30 Sekunden erfasst werden kann.⁵⁵ Im Rahmen dieser Studie wurde bei allen Patienten über mindestens 72 Stunden post TAVI ein EKG-Monitoring durchgeführt. Wurde ein Schrittmacher erforderlich, wurden zusätzlich Typ (Einkammer- und Zweikammerschrittmacher) und Indikation der Implantation erfasst.

3.3. Prozedur

Die kathetergeführte Klappenimplantation erfolgt in einem dafür spezialisierten *Hybrid-Operationsraum* am Universitätsklinikum Frankfurt. In dieser Einrichtung werden die Vorteile eines Herzkatheterlabors mit denen eines Operationssaals vereint. Die Fluoroskopie und die gute Steuerungsmöglichkeit von Röntgenanlage und Patiententisch ermöglichen eine hohe Qualität der Bildgebung. Durch die höheren Hygienestandards kann der minimalinvasive Eingriff auch spontan als Operation am offenen Herzen fortgeführt werden, wodurch Effizienz und Sicherheit gesteigert werden können.¹⁵⁰⁻¹⁵² Periprozedural erfolgt ein Basis-Monitoring, wobei für die hämodynamische Beurteilung sechs Kanäle verwendet werden, davon mindestens zwei für simultane Druckmessungen und drei für EKG-Ableitungen.¹⁵² Der Eingriff findet bevorzugt in *Lokalanästhesie und Analgosedierung* (Propofol und Opioid) statt.

In dieser Studie erfolgt alle TAVI-Prozeduren über einen *transfemorale*n Zugang. Zuvor wird mithilfe von CT und Angiographie (Kinking, Verkalkungsgrad) eine Auswahl über die Implantationsseite getroffen. Nach Punktion beider Aa. femorales communes erfolgt die intravenöse Gabe von *unfraktioniertem Heparin* (Ziel-ACT: ≥ 250 Sek.). Anschließend wird ein *J-Draht* als Führungsdraht über eine Hohlnadel bis in die proximale Aorta abdominalis vorgeschoben. Während der Draht im Gefäß verbleibt, kann die Nadel über den Draht je nach Bedarf gegen eine Schleuse oder einen Katheter ausgewechselt werden (Seldinger-Technik).¹⁵³ Kontralateral zur Implantationsseite wird ein *Pigtail-Katheter* eingeführt, der im Sinus Valsalva, auf dem Boden der akoronaren Tasche platziert wird. Dieser ermöglicht die Darstellung der Klappenöffnung während der gesamten Prozedur. Auf derselben Seite wird über die V. femoralis communis eine *temporäre Schrittmachersonde* im rechten Ventrikel positioniert. Für den späteren Verschluss der arteriellen Punktionsstelle der A. femoralis auf Seite der Implantation wird zunächst ein *Verschlussystem* (i.d.R. nahtbasiert, z.B. zwei ProGlide-Nähte) vorgelegt. Anschließend werden *Schleusensysteme* in Abhängigkeit von Klappengröße und -typ unter fluoroskopischer Kontrolle eingeführt. Für die Implantation der ACURATE neo werden zu Beginn 20F- und später auch 18F-Schleusen sowie auch kleinere Systeme wie die expandierbare Einführschleuse iSLEEVE verwendet. Für die Portico-Klappe kommt entweder eine 18F- oder 19F-Schleuse zum Einsatz. Zudem wird bei Patienten mit einem erschwerten transfemorale

selbstexpandierbare Schleuse Solopath verwendet, die ein sehr niedriges Insertionsprofil von 11F aufweist und seit 2011 von der FDA zugelassen ist.

Anschließend wird die stenosierte Aortenklappe mit einem *geraden Terumo-Draht* über einen AL (*Amplatz left*) 1-Katheter passiert.¹¹⁰ Da der Führungsdraht zu weich für die eigentliche Klappenimplantation ist, wird nachfolgend auf einen *steifen Führungsdraht* (0,035 inch) wie dem Confida-Brecker-Draht (Medtronic Inc., Minneapolis, USA) oder einen Safari²-Draht (Boston Scientific, Burlington, Massachusetts) gewechselt.¹⁵³ Um diesen einfacher einführen zu können, wird der AL 1-Katheter zuvor über einen standardmäßigen Austauschführungsdraht durch einen *Pigtail-Katheter* ersetzt, der dann im linksventrikulären Apex zum Liegen kommt.^{153,110} Er ist so konzipiert, dass er sich nach Entfernen des Mandrins aufkringelt und das Risiko einer Ventrikelperforation minimiert. Es erfolgt eine Aortographie mit der Injektion von 10-15ml Kontrastmittel in die Aortenwurzel zur Beurteilung des anatomischen Zustandes.¹¹⁰

Im Rahmen der *Valvuloplastie* wird dann die stenosierte Aortenklappe in den meisten Fällen mit einem Ballonkatheter durch Aufdehnung vordilatiert. Um das Risiko einer Anulusruptur zu minimieren wird ein Ballon gewählt, der ein paar Millimeter kleiner ist als der Durchmesser des Anulus bzw. der vorgesehenen Bioklappe (maximales Verhältnis 0,8-0,9). Die Balloninsufflation findet unter einer Stimulation des rechten Ventrikels statt mit einer Frequenz von 180-220 Schlägen pro Minute, dem sogenannten „*right ventricular rapid pacing*“ (RVRP). Zur transvalvulären Stabilisierung des Ballons wird der transaortale Fluss reduziert und damit der transaortale Fluss minimiert. Der Zielwert für den Blutdruck liegt bei unter 50 mmHg.⁶⁷ Dadurch wird ein kurzzeitiger Kreislaufstillstand initiiert, wodurch kardioplegische Lösungen wie beim SAVR nicht notwendig sind.⁶⁸ Angiographisch kann über die Abdichtung des Anulus mit dem Ballon nochmals sichergestellt werden, dass die optimale Prothesengröße ausgewählt wird (Ballon-Sizing). Außerdem werden die Taschenbewegung beurteilt und Verkalkungsknoten ausgeschlossen, die später Koronarostien verschließen könnten.¹¹⁰

Als nächstes wird entweder die Portico- oder die ACURATE neo-Klappe implantiert. Im Gegensatz zu BEV sind bei SEV zur Expansion eine Ballondilatation und ein RVRP grundsätzlich nicht erforderlich, da ihr Design den Blutfluss nicht wesentlich behindert. Stattdessen kann die Klappe im Aortenannulus stufenweise freigesetzt werden. Bei BEV verhindert das RVRP über 20-30 Sekunden, dass die Prothese bei ihrer Aufdehnung in den großen Körperkreislauf ausgeworfen wird. Eine Implantation ohne RVRP kann

vorteilhaft sein bei Patienten mit einer eingeschränkten LVEF und reduziert das Risiko einer Anulusruptur oder Koronarokklusion.¹¹⁰ Außerdem kann verhindert werden, dass die Sauerstoffsättigung um mehr als 20% absinkt, was beim RVRP mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.¹⁵⁴

Die biologische Herzklappe wird zuerst in einem Stent an der Katheterspitze mithilfe eines speziellen Kompressionsgerätes („*Crimper*“) auf einen Durchmesser von 6-8mm zusammengefaltet und fixiert.¹⁵⁵ Anschließend wird sie mit einem Einführungssystem (Delivery System) und einer „*wire-to-wire*“ Technik retrograd über die Aorta und den Aortenbogen bis zum Anulus vorgebracht.

Die retrograde Angiographie über den Pigtail-Katheter vereinfacht durch die Darstellung von Zugangsweg und Aortenwurzel die Positionierung der Klappenprothese.⁶⁷

Im Gegensatz zum SAVR, bei dem die defekte Klappe exzidiert wird, verbleibt sie bei der TAVI in situ. Die Bioklappe wird im Rahmen der Implantation gegen die Aortenwand gedrückt und verankert sich im umgebenden Kalk, während die verkalkten Taschenegel zur Seite in die Sinus Valsalvae gedrängt werden.

Während der Klappenentfaltung wird die *Implantationstiefe* angiographisch bei senkrechter Projektion auf den Anulus evaluiert. Die Portico-Klappe wird innerhalb der Anulusebene ausgerichtet. Die ACURATE neo-Klappe wird hingegen leicht oberhalb implantiert.



Abbildung 9 Implantation der Portico-Prothese

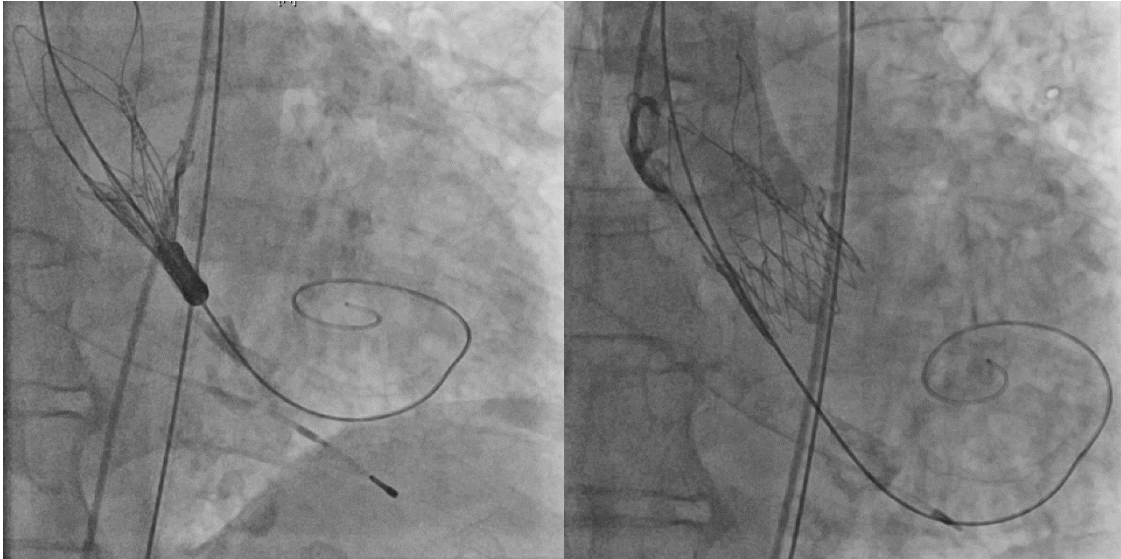


Abbildung 10 Implantation der Symetis-Prothese

Im Anschluss an die Implantation wird das Gesamtergebnis anhand der Klappenposition, Hämodynamik und Durchgängigkeit der Koronarien angiographisch beurteilt. Der Pigtail-Katheter wird in den linken Ventrikel vorgebracht und mittels Aortographie („Root shot“) der *transvalvuläre Gradient* visuell bestimmt.⁶⁷ Nach Ausschluss eines Koronarostienverschlusses oder eines relevanten PVL wird das Schleusensystem entfernt und die arterielle Punktionsstelle mit dem vorgelegten Verschlussystem versorgt.^{153,84} Während der Pigtail-Katheter zurückgezogen wird, können die Beckengefäße angiographisch dargestellt werden, bevor auch die kontralaterale Punktionsstelle verschlossen wird. Die vollständige Blutstillung in der Leiste wird mithilfe der digitalen Subtraktionsangiographie dokumentiert. Je nachdem, ob intraprozedural im EKG intraventrikuläre Leitungsverzögerungen bzw. AV-Blockierungen beobachtet werden, wird der passagere transvenöse Schrittmacher im Herzkatheterlabor (HKL) entfernt oder vorerst für mindestens 48 Stunden belassen.

3.3.1. Komplikationen der Implantation und Nachsorge

Direkt im Anschluss an die Implantation der Transkatheter-Aortenklappe werden die Patienten zunächst auf einer kardiologischen Intensivstation (Coronary Care Unit) überwacht, um u.a. auf eine mögliche Schrittmachernotwendigkeit reagieren zu können. Der Druckverband wird für 4 bis 6 Stunden belassen und das Nahtmaterial kann am Folgetag gezogen werden. Insgesamt werden alle Patienten für die ersten 72 Stunden am Monitor beobachtet. Eine längere Überwachung wird erforderlich, wenn neue kardiale Reizleitungsstörungen nach der TAVI auftreten. Im Anschluss wird eine

Weiterbehandlung und rasche Mobilisierung auf einer Normalstation angestrebt. Prinzipiell muss berücksichtigt werden, dass TAVI-Patienten eine lebenslange Nachsorge benötigen. Neben regelmäßigen echokardiographischen Kontrollen der Klappenfunktion nimmt auch das Management der antithrombotischen Therapie und Endokarditisprophylaxe einen besonderen Stellenwert ein. Bereits im HKL erfolgt die einmalige Gabe einer Aufsättigungsdosis von 300mg Clopidogrel. Gemäß den aktuellen Leitlinien zur antithrombotischen Therapie nach TAVI werden Dauer und Medikation an die patientenspezifischen Bedingungen angepasst, indem die Risiken einer Thrombembolie gegen das einer Blutungskomplikation abgewogen wurden. Patienten, bei denen bereits eine Indikation zur oralen Antikoagulation besteht, wird eine lebenslange orale Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder einer neuen oralen Antikoagulation (NOAK) angestrebt (Klasse I, Level B).²⁹ Patienten, bei denen hingegen zuvor keine orale Antikoagulation indiziert ist, wird nach der TAVI eine lebenslange singuläre antithrombozytäre Therapie (SAPT) begonnen (Klasse I, Level A).

3.4. Baseline Charakteristika

3.4.1. Präinterventionell

Präinterventionell wurden alle Patienten einer nicht-invasiven und invasiven Diagnostik unterzogen, um nicht nur die Indikation zur TAVI zu prüfen, sondern auch um Aussagen über Risiko- und prognostische Faktoren treffen zu können, die in der weiteren Planung berücksichtigt werden können. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von einem Monat vor der Intervention statt. Die allgemeine Anamnese umfasste neben Angaben zu Körpergröße und Gewicht zunächst die aktuellen Beschwerden. Um das Ausmaß der Herzinsuffizienz zu bestimmen, orientierte man sich an den spezifischen Symptomen und ordnete sie einer NYHA-Klasse zu. Wichtig waren auch Angaben zu Vorerkrankungen wie der arteriellen Verschlusskrankheiten (zerebrale arterielle Verschlusskrankheit [cAVK], KHK, pAVK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie als auch zu vorherigen zerebro- und kardiovaskulären Ereignissen (TIA, Schlaganfall, Myokardinfarkt). Weiterhin wurde dokumentiert, ob sich der Patient zuvor kardiochirurgischen Eingriffen oder perkutanen Koronarinterventionen (PCI) mit Stent-Implantation, unterzogen hat, und ob bereits ein Schrittmacher vorliegt. Die genannten Patienteninformationen wurden im Rahmen dieser Studie retrospektiv den vorliegenden Arztbriefen entnommen. Gegebenenfalls wurde auf vorherige Arztbriefe

aus anderen Kliniken zurückgegriffen, die im Archiv gespeichert wurden. Bei allen Patienten erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Berechnung des EuroSCORE II und STS-Score. Zur apparativen Diagnostik gehörte neben einem 12-Kanal-EKG die Echokardiographie, das wichtigste Mittel zur Diagnosestellung und Einschätzung einer Aortenklappenstenose. In der Regel lieferte die transthorakale (TTE) Darstellung bereits gute Ergebnisse, sodass nur bei suboptimaler Bildqualität die TEE durchgeführt wurde. Zur Beurteilung des Stenosegrades der Aortenklappe wurden die maximalen und mittleren Gradienten über der Klappe und die AVA herangezogen. Die AVA wurde sowohl planimetrisch bestimmt als auch über die Kontinuitätsgleichung berechnet. Außerdem wurden die LVEF als Marker für die Myokardfunktion und auch begleitende Klappenvitien sowie die pulmonale Hypertonie evaluiert.

Die Labordiagnostik umfasste präinterventionell standardmäßig ein Blutbild mit hämatologischen Laborwerten wie dem Hb, dem HKT sowie der Leukozyten- und Thrombozytenzahl. Für die Einschätzung der Nierenfunktion wurden die Nierenwerte wie Serum-Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C und die abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) kontrolliert. CRP (C-reaktives Protein), Leukozytenzahl und IL-6 konnten Aufschluss über ein Entzündungsgeschehen geben. Der Laktat-Wert fungierte als Marker für Gewebhypoxie sowie als metabolisches Signal und ist ein Zeichen für eine Hypoperfusion oder schwere Belastung des Gewebes. Der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP, das wichtige Herzenzym CK (Kreatinkinase, insbesondere CK-MB) und das Strukturprotein Troponin T high-sensitive (hsTnT) wurden laborchemisch ebenfalls bestimmt. Als Marker für die Frailty wurde der Serum-Albumin-Spiegel verwendet.

3.4.2. Interventionell

Die verfahrenstechnischen Daten wurden den entsprechenden Herzkatheter-Berichten entnommen. Neben den Angaben zu Typ und Größe der Klappe wurde dokumentiert, ob eine Vordilatation stattgefunden hat und welcher Ballon hierfür verwendet wurde. Es wurde ermittelt, ob und in welchem Umfang eine korrigierende Maßnahme (Nachdilatation, ViV) durchgeführt wurde, ein Resheathing stattfand oder, ob simultan eine PCI stattgefunden hat. Des Weiteren wurden Kontrastmittelmenge sowie Prozedurzeit und Durchleuchtungszeit ermittelt und im Rahmen der Studie ausgewertet.

3.4.3. Postinterventionell

Vor der Entlassung wurden die Patienten einer TTE unterzogen, um die prothetische Klappenfunktion zu kontrollieren. Evaluiert wurden Position, Morphologie und Funktion der Klappe, ebenso wie die Größe und Funktion der Ventrikel. Mithilfe der transprothetischen Gradienten (P_{\max} und P_{mean}) wurde die Hämodynamik der Prothese analysiert. Unter Berücksichtigung der LVEF, der Dimensionen des LA sowie der begleitenden MI und TI konnte das Gesamtergebnis der TAVI beurteilt werden. Der Schwerpunkt echokardiographischer Kontrollen lag auf der Quantifizierung des PVL. Außerdem wurden die bereits im vorangegangenen Kapitel 1.1.1. präinterventionell untersuchten Laborparameter (mit Ausnahme von Albumin und der Laborwerte zur Bestimmung des Eisenstoffwechsels) unmittelbar nach der Intervention sowie kurz vor der Entlassung gemessen.

3.5. Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde von der klinischen Ethikkommission des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main genehmigt (Geschäftsnummer: 296/16). Die TAVI-Prozeduren und die darauffolgenden Nachuntersuchungen erfolgten gemäß den Bestimmungen, die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zur medizinischen Forschung am Menschen genannt werden.

Vor der Implantation wurde jeder Patient rechtzeitig und ausführlich über den Ablauf des Eingriffs, die Behandlungsalternativen, sowie über allgemeine und spezielle Risiken und Komplikationen aufgeklärt. Von jedem Patienten wurde das Einverständnis zur TAVI gegeben und schriftlich dokumentiert.

3.6. Statistische Auswertung

Um die beiden Klappenprothesen vergleichen zu können, wurde ein *nearest-neighbour Propensity Score Matching* (PSM) durchgeführt.

In dieser Studie erfolgte das Matching basierend auf den potenziellen Störfaktoren Alter, BMI, NYHA-Klasse (NYHA-Klasse III oder IV vs. I oder II), EuroScore, insulinpflichtiger Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, COPD, KHK und präinterventionelle eGFR, cAVK sowie Schlaganfall und TIA in der Vorgeschichte. Störgrößen wurden im nearest-neighbour-Verfahren als kontinuierliche Variablen verwendet mit der Annahme exakter Matching-Optionen für Geschlecht, Alter und BMI.

Dabei wurden die Patienten einer Altersklasse, die jeweils 10 Jahre umfassen, sowie je nach BMI einer von 8 Kategorien zugeordnet. Um die Verfahren mit den beiden TAVI-Prothesen vergleichen zu können, wurde für jeden Patienten ein Propensity Score berechnet, der alle zu matchenden Variablen in einem Wert zusammenfasst. Dabei sollten diejenigen Patienten gesucht werden, die einen möglichst ähnlichen Score haben, und möglichst viele Paare zwischen den beiden Gruppen gematcht werden. Das PSM wurde mit der Software R (R Foundation for Statistical Computing) unter Verwendung des R-Pakets „MatchIt“ durchgeführt.¹⁵⁶

Mithilfe der deskriptiven Statistik wurden für diskrete (kategoriale) Daten, die nominal- oder ordinalskaliert sein können, Häufigkeiten in den beiden Studienkohorten angegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem *Kolmogorov-Smirnov-Test*. Zu stetigen (kontinuierlichen), normalverteilten Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurde stattdessen der Median mit der Spannweite bestimmt.

Zur weiteren Analyse diente die inferenzielle Statistik. Für dichotome Variablen wurde der *Chi²-Test* verwendet, der die beobachteten Häufigkeiten in den beiden Studienkohorten mit den erwarteten Werten vergleicht. Bei einer Stichprobe kleiner als 20 oder erwarteten Zellohäufigkeiten ≤ 5 wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher verwendet. Für ungepaarte Stichproben wurde der *Student t-Test* bei parametrischen Variablen und der *Mann-Whitney U-Test* bei nicht-parametrischen Variablen verwendet. Mithilfe des *t-Tests für abhängige Stichproben* bei parametrischen Variablen und des *Wilcoxon-Tests* bei nicht-parametrischen Variablen wurden die Werte vor und nach der TAVI miteinander verglichen.

Die Überlebensraten ließen sich mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve darstellen und die Überlebenszeiten wurden mit dem *Log-Rank-Test* verglichen. Bei zensierten Daten wurde anstelle des *Chi²-Tests* das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet, der alle zensierten Patienten berücksichtigt. Dadurch sollte vermieden werden, dass die Zeit unterschätzt wird und Bias in die Auswertung gelangen. Für die einzelnen Zeiträume wurde der Kaplan-Meier-Schätzer angegeben und Log-Rank-Tests separat durchgeführt. Mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse (Cox proportional regression) wurde untersucht, ob ausgesuchte kategoriale Variablen einen besonderen Einfluss auf das Überleben haben. Hierfür wurde als erstes eine univariate Cox-Regression für verschiedene klinisch

relevante Faktoren durchgeführt. Zu diesen Faktoren zählten Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Vorerkrankungen, hämodynamische echokardiographische sowie elektrokardiographische Parameter und Laborparameter. Der p-Wert wurde auf 0,05 festgelegt. Signifikante Variablen wurden anschließend in einer multivariaten Cox-Regression nach dem Einschluss-Verfahren aufgenommen.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem statistischen Softwarepaket „IBM SPSS Statistics“ Version 27 durchgeführt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie erhielten während des gesamten Beobachtungszeitraums 293 Patienten entweder eine Portico- oder eine Symetis-Klappenprothese. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (isolierte AI oder ViV) verblieben insgesamt 284 Patienten in der Studienpopulation. Anschließend erfolgte das PSM zur Adjustierung gemessener Störgrößen, sodass sich die gematchte Studienpopulation letztendlich in einem Verhältnis von 1 zu 1 aus Patienten der Portico- und der Symetis-Kohorte bzw. 142 Patienten pro Klappenprothese zusammensetzt (s. Abbildung 12).

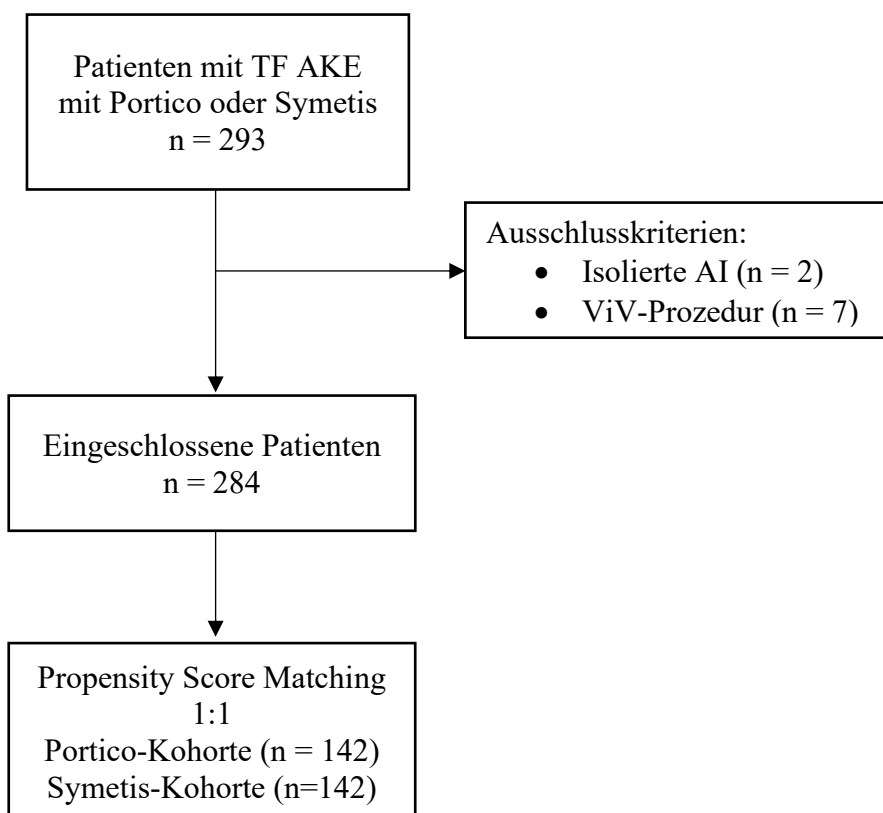


Abbildung 11 Flussdiagramm zum Studiendesign

4.2. Baseline Daten

4.2.1. Demographische Ausgangsdaten

Das analysierte Patientenkollektiv mit insgesamt 284 Patienten wurde in zwei Kohorten in Abhängigkeit von der implantierten Klappenprothese untersucht. Um die Ergebnisse der beiden Klappenprothesen Portico (Abbott vascular) und ACURATE neo (Boston

Scientific) analysieren und vergleichen zu können, wurden auch die Ausgangsdaten der Patienten berücksichtigt. Basierend auf ausgewählten Parametern zeigten sich hinsichtlich der Ausgangssituation der Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Komorbiditäten zwischen den beiden Kohorten (s. Tabelle 4). Das Alter lag im Median bei 83 Jahren und in beiden Gruppen waren jeweils mit einem Anteil von 54,9% mehr Frauen als Männer. Mit einem BMI von ca. 26 kg/m² waren viele der Patienten in der Regel bereits übergewichtig. Während in beiden Kohorten der STS-Score im niedrigen Risikobereich lag, zeigte der EuroScore II im Median ein mittleres Risiko der Patienten an.

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
Alter (Jahre)	83,00 (80,00-86,25)	83,00 (80,00-86,25)	0,897
Weibliches Geschlecht, n	78 (54,9%)	78 (54,9%)	n.s.
Gewicht (kg)	72,98±13,98	73,15±14,64	0,918
Größe (m)	1,67 (1,60-1,72)	1,66 (1,59-1,72)	0,412
Body-Mass-Index (kg/m²)	25,94 (23,24-29,34)	25,92 (23,20-29,01)	0,924
STS-Score (%)	3,84 (2,55-6,04)	3,66 (2,63-5,88)	0,912
EuroSCORE II (%)	4,35 (2,37-6,77)	4,06 (2,58-6,69)	0,986
Porzellanaorta, n	7,7%	12,0%	0,232
NYHA, n			0,932
II	31 (21,8%)	29 (20,4%)	
III	92 (64,8%)	95 (66,9%)	
IV	19 (13,4%)	18 (12,7%)	
Vorherige Operation am Herzen, n	13 (9,2%)	14 (9,9%)	0,840
Z.n. Myokardinfarkt, n	24 (16,9%)	22 (15,5%)	0,747
KHK, n			0,071
1-Ge	49 (34,5%)	34 (23,9%)	
2-Ge	21 (14,8%)	14 (9,9%)	
3-Ge	27 (19,0%)	36 (25,4%)	
Vorherige perkutane Koronarintervention, n	13 (41,5%)	14 (39,4%)	0,717
Z.n. Schlaganfall, n	17 (12,0%)	14 (9,9%)	0,568
Z.n. TIA, n	3 (2,1%)	8 (5,6%)	0,124
Extrakardiale AVK, n	36 (25,4%)	40 (28,2%)	0,592
pAVK	19 (13,4%)	23 (16,2%)	0,504
cAVK	25 (17,6%)	27 (19,0%)	0,759
Arterielle Hypertonie, n	119 (83,8%)	122 (85,9%)	0,619
Diabetes mellitus, n	39 (27,5%)	53 (37,3%)	0,076
COPD, n (%)	29 (20,4%)	25 (17,6%)	0,545

Chronisches Nierenversagen (CKD-Stadium ≥ 3), n	84 (59,2%)	91 (64,0%)	0,393
Implantierter Schrittmacher	15 (10,6%)	18 (12,7%)	0,579

STS, The Society of Thoracic Surgeons; NYHA, New York Heart Association; KHK, Koronare Herzkrankheit; TIA, Transitorische ischämische Attacke; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK, zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CKD, chronische Nierenerkrankung; Ge, Gefäße; n, Anzahl; n.s., nicht signifikant; %, Prozent

Tabelle 4 Allgemeine präinterventionelle Daten und Komorbiditäten

Berücksichtigt man die Vorerkrankungen, lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit feststellen. Untersucht wurden wesentliche Grunderkrankungen wie arterielle Hypertonie, pAVK, Herzinfarkt, TIA, Schlaganfall, Diabetes mellitus, COPD, chronisches Nierenversagen und eine KHK. In beiden Gruppen hatten die Patienten häufiger eine cAVK (17,6% bzw. 19,0%) als eine pAVK (13,4% bzw. 16,2%). Die meisten Patienten hatten vor der TAVI eine arterielle Hypertonie sowie ein chronisches Nierenversagen (mindestens CKD-Stadium 3). Bei der KHK ließ sich unter Berücksichtigung der Anzahl der beteiligten Koronargefäße eine Tendenz zugunsten der Symetis-Gruppe feststellen ($p=0,07$). Während in der Portico-Gruppe die Patienten mit einer KHK mit 25,4% etwas häufiger eine 3-Gefäß-Erkrankung hatten, war in der Symetis-Gruppe meistens nur ein Gefäß betroffen (34,5%). Des Weiteren war der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus in der Portico-Gruppe tendenziell höher als in der Symetis-Gruppe (37,3% vs. 27,5%; $p = 0,08$). Vor der Intervention war bereits bei 10,6% bzw. 12,7% der Patienten ein Schrittmacher implantiert. Die NYHA-Klasse (s. Abbildung 13) ließ Aussagen über die Belastbarkeit im Alltag bei Herzinsuffizienz zu. In beiden Kohorten war die NYHA-Klasse III jeweils mit knapp zwei Drittel der Patienten am häufigsten.

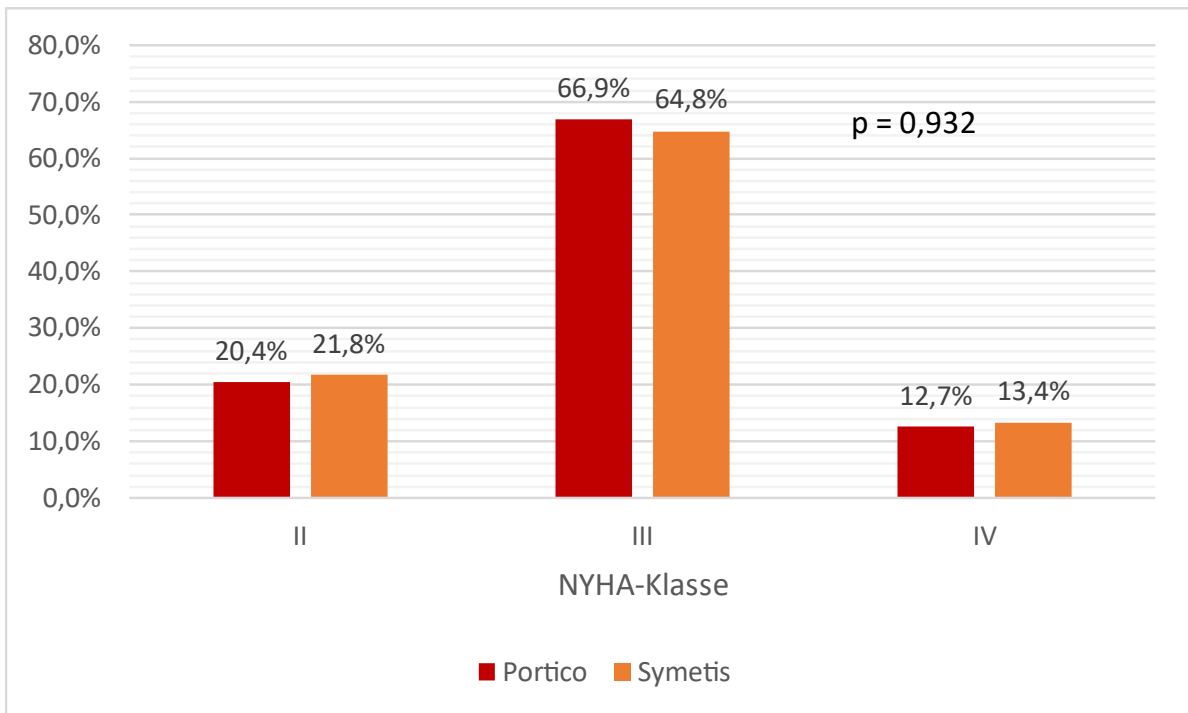


Abbildung 12 NYHA-Klasse vor der TAVI

4.2.2. Elektrokardiographische Ausgangsdaten

Vor der Intervention wurde bei jedem Patienten eine elektrokardiographische Untersuchung durchgeführt, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten festzustellen sind (s. Tabelle 5).

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
Vorhofflimmern, n	72 (49,3%)	77 (45,8%)	0,552
	n=138	n=136	0,449
Permanent	17 (12,3%)	19 (14,0%)	
Persistierend	20 (14,5%)	14 (10,3%)	
Paroxysmal	23 (16,7%)	18 (13,2%)	
Vorhofflattern, n	5 (3,6%)	2 (1,5%)	
	n=140	n=140	
LSB, n	14 (10,0%)	16 (11,4%)	0,699
RSB, n			
komplett	11 (7,9%)	8 (5,7%)	0,476
inkomplett	3 (2,1%)	2 (1,4%)	0,652
LAHB, n	13 (9,3%)	14 (10,0%)	0,840
AV-Block I°, n	16 (11,4%)	16 (11,4%)	n.s.

LSB, Linksschenkelblock; RSB, Rechtsschenkelblock; LAHB, Linksanteriorer Hemiblock; AV-Block, atrioventrikulärer Block; n, Anzahl; n.s., nicht signifikant; %, Prozent

Tabelle 5 Elektrokardiographische Daten zum Baseline-Zeitpunkt

Fast die Hälfte der Patienten zeigte ein Vorhofflimmern im präinterventionellem EKG. Das paroxysmale Vorhofflimmern lag in der Symetis-Gruppe am häufigsten vor, während das permanente Vorhofflimmern in der Portico-Gruppe den größten Anteil ausmachte. Bei ungefähr jedem zehnten Patienten ließ sich ein Linksschenkelblock im EKG nachweisen. Ungefähr ähnlich häufig lag ein Rechtsschenkelblock vor, wobei er in der Portico-Gruppe etwas seltener diagnostiziert war. In beiden Kohorten lag der Anteil an Patienten mit einem AV-Block I° bei 11,4%, wohingegen etwas weniger Patienten einen linkanterioren Hemiblock hatten.

4.2.3. Echokardiographische Ausgangsdaten

Vor der Implantation wurde jeder Patient echokardiographisch untersucht. Die LVEF wurde dabei gemäß der Leitlinien des „American College of Cardiology“³² klassifiziert in schwer (LVEF <30%), moderat (LVEF 30-39%), mild (LVEF 40-49%) und normal (LVEF >50%) und ließ Rückschlüsse auf die Pumpfunktion des Herzens als Hinweis auf eine bestehende Herzinsuffizienz zu. Im Patientenkollektiv lag die LVEF in beiden Kohorten im Median bei 60% und damit im Normalbereich. In beiden Kohorten war der linke Vorhof bei mehr als zwei Drittel der Patienten dilatiert, wobei der Anteil in der Portico-Gruppe mit 83,8% nicht signifikant höher war als in der Symetis-Gruppe (68,3%). Echokardiographisch ließen sich von allen untersuchten Parametern nur bei den Gradienten über der Aortenklappe signifikante Unterschiede konstatieren (s. Tabelle 6). In der Portico-Gruppe war der maximale Druckgradient (69 mmHg vs. 64 mmHg, p=0,002) signifikant höher als in der Symetis-Gruppe. In Bezug auf höhergradige Insuffizienzgrade bestanden zwischen den beiden Studienkohorten keine signifikanten Unterschiede.

	Acurate Neo (n=142)	Portico (N=142)	P-Wert
LVEF (%)	60,00 (50,00-60,00)	60,00 (45,00-60,00) n=141	0,325
PAH, n	87/128 (68,0%)	78/125 (62,4%)	0,352
Dilatierter Linker Vorhof, n	97/126 (68,3%)	109/130 (83,8%)	0,166
AI ≥II°, n	23/138 (16,7%)	29/139 (20,9%)	0,371
MI >II°, n	13/139 (9,4%)	15/140 (10,7%)	0,705
TI >II°, n	9/133 (6,8%)	16/135 (11,9%)	0,152
P_{max} (mmHg)	63,50 n=122	69,00 n=120	0,002*
<i>* Signifikanzniveau erreicht</i>			
LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PAH, pulmonal-arterielle Hypertonie; AI, Aortenklappeninsuffizienz; MI, Mitralklappeninsuffizienz; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; P _{max} , maximaler Druckgradient, n, Anzahl, %, Prozent			

Tabelle 6 Echokardiographische Daten zum Baseline-Zeitpunkt

4.2.4. Laborchemische Ausgangsdaten

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
NIERENFUNKTION			
Kreatinin (mg/dl)	1,11 (0,86-1,51)	1,10 (0,93-1,40)	0,547
eGFR nach MDRD (ml/min/1,73m²)	56,22±1,72	54,20±1,70	0,404
Harnstoff (mg/dl)	45,50 (33,75-60,25)	45,00 (34,00-62,00) n=139	0,882
Cystatin C (mg/l)	1,45 (1,14-1,84) n=109	1,40 (1,22-1,87) n=102	0,732
HERZENZYME			
NT-proBNP (pg/ml)	1795,50 (553,53-4576,75) n=132	1858,00 (830,83-4597,50) n=134	0,368
Troponin T (pg/ml)	24,00 (15,75-35,25) n=126	24,00 (14,50-40,00) n=129	0,691
CK (U/l)	68,00 (47,50-103,00) n=140	63,00 (44,00-92,00) n=141	0,115
CKMB (U/l)	19,00 (14,25-25,00) n=136	18,00 (14,00-23,00) n=131	0,367
PROINFLAMMATORISCHE PARAMETER			
CRP (mg/dl)	0,34 (0,14-0,83)	0,33 (0,13-1,10)	0,562

Interleukin 6 (pg/ml)	n=139 5,45 (3,30-10,58)	n=140 7,00 (3,85-12,50)	0,216
Leukozyten (/nl)	n=132 7,15 (6,06-8,41)	n=109 7,28 (5,91-8,70)	0,999
WEITERE PARAMETER			
Laktat (mg/dl)	14,20 (10,37-18,31) n=111	13,19 (10,00-17,50) n=104	0,295
Thrombozyten (/nl)	226,50 (185,75-262,50)	221,50 (186,75-278,50)	0,947
Albumin (g/dl)	4,20 (3,83-4,50) n=136	4,10 (3,80-4,40) n=112	0,059
Hb (g/dl)	12,13±0,15	11,99±0,15	0,522
HKT (%)	35,90±0,42 n=141	36,04±0,43	0,810
Eisen (µg/dl)	78,36±3,03 n=136	75,10±3,27 n=96	0,474
Ferritin (ng/ml)	161,50 (83,25-347,75) n=136	158,00 (80,25-292,75) n=96	0,943
Transferrin (mg/dl)	249,99±4,91 n=136	239,38±5,06 n=96	0,143
Transferrinsättigung (%)	21,48 (15,54-29,93) n=135	20,76 (15,41-27,95) n=96	0,469
* <i>Signifikanzniveau erreicht</i>			
eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MDRD, Modification of Diet Renal Disease; BNP, Brain Natriuretic Peptide; CK, Kreatinkinase; CRP, C-reaktives Protein; Hb, Hämoglobin; HKT, Hämatokrit; %, Prozent			

Tabelle 7 Laborparameter zur Baseline

Labordiagnostisch zeigten sich vor Implantation der TAVI-Prothese keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Studienkohorten (s. Tabelle 7).

Unabhängig von der Studienkohorte lag bei den Patienten im Durchschnitt eine chronische Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 3a (leicht- bis mittelgradig eingeschränkte eGFR) vor. Die kardiale Belastung war in beiden Kohorten aus erhöhten Werten für NT-proBNP (1795,50 pg/ml bzw. 1858,00 pg/ml) und Troponin T (24,00 pg/ml) abzuleiten. Insgesamt verweisen die Laborparameter darauf, dass die Herzinsuffizienz eine häufige Begleiterkrankung der Aortenstenose darstellte. Betrachtet man die proinflammatorischen Parameter, die Werte für CRP, Leukozyten und

Interleukin 6, erkennt man, dass beim Studienkollektiv präinterventionell mehrheitlich keine schwere Entzündungsreaktion vorgelegen hat. Auch die Werte für Albumin und Laktat sowie die Thrombozytenzahl lagen im Normbereich.

4.3. Prozedurale Daten

In der Studie wurden Klappenprothesen in verschiedenen Größen eingesetzt. In beiden Kohorten wurde jeweils die größte der zur Verfügung stehenden Größe am häufigsten implantiert (L bei der ACURATE neo Prothese, 29mm bei der Portico-Prothese). Am wenigsten wurde hingegen die jeweils kleinste Größe eingesetzt.

Prothesengröße, n	
Acurate Neo (n=142)	
S	29 (20,4%)
M	52 (36,6%)
L	61 (43,0%)
Portico (n=142)	
23/25 mm	39 (27,5%)
27 mm	42 (29,6%)
29 mm	61 (43,0%)

Tabelle 8 Prothesengrößen in der Portico- und Symetis-Gruppe

Grundsätzlich wurden die Prothesen in Analgosedierung in Lokalanästhesie durchgeführt. Bei einer Prothese von Symetis und bei zwei von Portico wurde jedoch eine Intubationsnarkose notwendig. In Bezug auf das technische Verfahren der TAVI wurde für jeden einzelnen Patienten die Entscheidung zu Vor- oder Nachdilataationen und Eingriffen zur Korrektur der Prothesenposition getroffen. Bei mehr als 80% der Patienten wurde die native Aortenklappe vordilatiert (s. Tabelle 9). Im direkten Vergleich der beiden Klappenprothesen wurde für die Implantation der Portico-Prothese die native Klappe signifikant häufiger vordilatiert als in der Symetis-Kohorte (92,2% vs. 82,3%, $p=0,012$). Nach Implantation der Symetis-Prothese war hingegen signifikant häufiger eine Nachdilatation notwendig (41,5% vs. 25,3%, $p=0,004$).

Ein Resheathing wurde nur in der Portico-Gruppe durchgeführt, in der insgesamt bei 63 der Patienten (44,7%) resheathed wurde – einmalig bei 23,8%, zweimal bei 9,2% und mindestens dreimal bei 7,0% der Kohorte.

Bei einem Patienten der Symetis- und drei Patienten der Portico-Gruppe wurde bei einer begleitenden behandlungsbedürftigen KHK die TAVI mit einer PCI in einem Verfahren durchgeführt. Außerdem fällt auf, dass die TAVI-Prozedur mit der Portico-Prothese mit

60 Minuten im Median 15 Minuten länger gedauert hat als die Implantation der Symetis-Bioprotthese. Ebenso war die Durchleuchtungszeit länger (17,40 Min. vs. 12,34 Min., $p < 0,001$), einhergehend mit einem höheren Kontrastmittelverbrauch (120 ml vs. 90 ml, $p < 0,001$). Nach Positionierung und Entfaltung der TAVI-Klappe wurde angiographisch bei knapp mehr als der Hälfte der Patienten unabhängig von der Klappenprothese eine milde Insuffizienz der Bioklappe festgestellt, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Transkatheterklappen. Bei nur 9 Patienten konnte hierbei eine „more than mild“ AI ($AI > I^\circ$) visualisiert werden (s. Tabelle 9).

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
Vordilatation, n	116/141 (82,3%)	130/141 (92,2%)	0,012*
Korrigierende Intervention, n	60/141 (42,6%)	66/141 (46,8%)	0,472
Nachdilatation, n	59 (41,5%)	36/141 (25,3%)	0,004*
Kombination mit PCI, n	1/141 (0,7%)	3 (2,1%)	0,317
Kontrastmittelmenge (ml)	90,00 (70,00-120,00)	120,00 (90,00-180,00)	<0,001*
Prozedurzeit (min)	45,00 (45,00-60,00)	60,00 (45,00-65,25)	<0,001*
Durchleuchtungszeit (min)	12,34 (9,24-16,74)	17,40 (12,99-24,08)	<0,001*
AI (angiographisch), n	71/134 (53,0%)	74/138 (53,6%)	0,916
AI > I°	3/135 (2,2%)	6/138 (4,3%)	0,261
<i>* Signifikanzniveau erreicht</i>			
PCI, Perkutane koronare Intervention; AI, Aorteninsuffizienz; n, Anzahl			

Tabelle 9 Prozedurale Daten

4.4. Mortalität

Der primäre Endpunkt der Studie umfasste die Gesamtmortalität nach 1 Jahr. Nach 1 Jahr lagen Follow-up-Daten von 123 Patienten in der Portico-Kohorte und von 92 Patienten in der Symetis-Kohorte vor. Um die Ergebnisse des TAVI-Verfahrens zwischen den beiden Bioprothesen von Symetis und Abbott vergleichen zu können, wurde die Mortalität ebenfalls nach 120 Tagen und 6 Monaten dokumentiert (s. Tabelle 10). Während der Prozedur selbst verstarb in beiden Gruppen jeweils nur ein Patient. 30 Tage nach der TAVI wurde eine ähnlich hohe Sterblichkeit in beiden Kohorten beobachtet (6,3% vs. 2,8%, $p=0,157$). Nach 120 Tagen verstarben mit der Portico-Prothese tendenziell, aber nicht signifikant, mehr Patienten (12,0% vs. 5,8%, $p=0,068$). Die Mortalität nach ungefähr 6 Monaten war im direkten Vergleich ähnlich zwischen den

TAVI-Klappen (15,5% bzw. 9,2%, $p=0,120$). Insgesamt lag die Überlebensrate nach Implantation der Portico-Prothese über den gesamten Untersuchungszeitraum unter dem Niveau der Symetis-Prothese. Nach 1 Jahr war dieser Unterschied signifikant. In der Portico-Gruppe sind 25,2% der Patienten verstorben, während es in der Symetis-Gruppe 12,2% waren ($p=0,011$).

Betrachtet man die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und insgesamt auf Station, ergeben sich im Median keine Unterschiede (s. Tabelle 10). In beiden Gruppen befanden sich die Patienten ca. 8 Tage stationär, von denen 3 Tage auf der Intensivstation verbracht wurden.

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
Postinterventionelle stationäre Aufenthaltsdauer (Tage)	8 (6-10)	8 (6-8)	0,921
Aufenthaltsdauer auf der ICU (Tage)	3 (2-4)	3 (3-5)	0,063
Prozedurale Mortalität, n	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0,751
30-Tages-Mortalität, n	4 (2,8%)	9 (6,3%)	0,157
120-Tages-Mortalität, n	8 (5,8%)	17 (12,0%)	0,068
6-Monate-Mortalität, n	13 (9,6%)	22 (15,7%)	0,120
1-Jahres-Mortalität, n	16 (12,2%)	34 (25,2%)	0,011*
<i>* Signifikanzniveau erreicht</i>			
ICU, Intermediate Care Unit; N, Anzahl			

Tabelle 10 Stationäre Aufenthaltsdauer und Mortalität zu ausgewählten Follow-up-Zeitpunkten

4.4.1. Überlebenszeitanalyse

Die Abbildung 14 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden zu untersuchenden Bioklappen.

Innerhalb der ersten 360 Tage des Beobachtungszeitraumes (ca. 1 Jahr) überlebten 77 bzw. 90 Patienten, was einem Anteil von 87,8% in der Symetis-Kohorte bzw. 74,8% in der Portico-Kohorte entspricht ($p = 0,011$). Die Analyse ergab insgesamt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienkohorten zugunsten der Klappenprothese von Symetis.

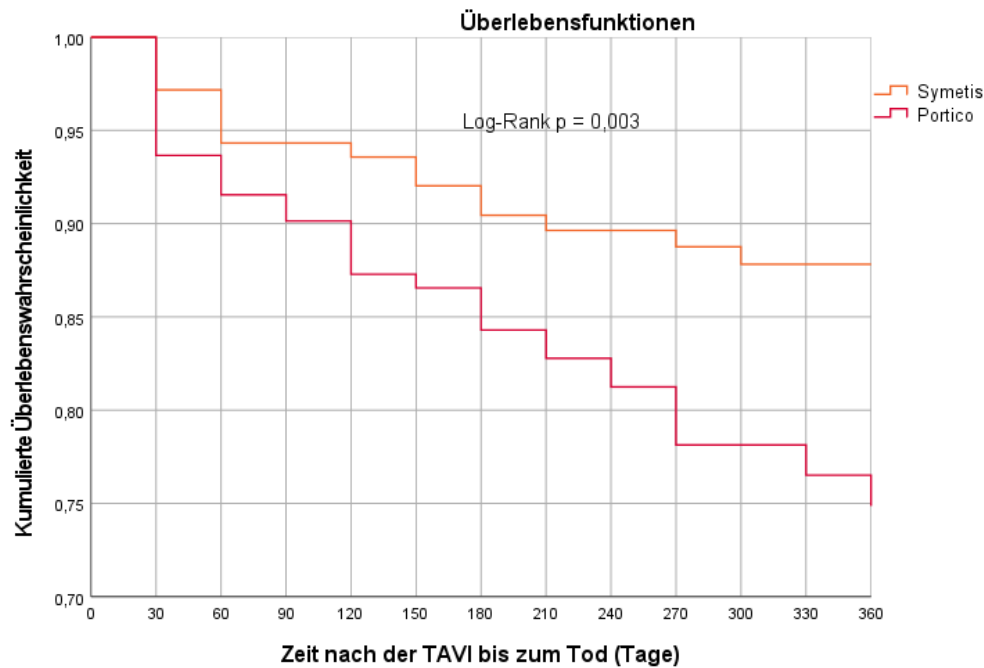


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurven von Symetis und Portico

4.4.2. Univariate Cox-Regression

Mithilfe einer Cox-Regression wurde der Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit analysiert unter der Voraussetzung, dass das Hazard Ratio über die Zeit konstant ist. In dieser Studie konnte von proportionalen Hazards ausgegangen werden, da die Kaplan-Meier-Kurven sich nicht gekreuzt haben (s. Abbildung 14).

In einer univariaten Analyse konnten mehrere Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Überleben nach der TAVI identifiziert werden (s. Tabelle 11). Ein erhöhtes operatives Risiko nach dem EuroSCORE II oder STS-Score war mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Des Weiteren wurden Gebrechlichkeit, die NYHA-Klassen III und IV, eine chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR von maximal 30 ml/min/1,73m² und eine pulmonale Hypertonie sowie die Werte für NT-proBNP und Troponin als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität identifiziert. Eine erhöhte Hb- und Albuminkonzentration deuten auf ein besseres Überleben hin (s. Tabelle 11).

Während eine NYHA-Klasse II einen signifikant günstigeren Einfluss auf das Überleben zeigte, hatten Patienten mit einer NYHA-Klasse III bereits ein mehr als 4-fach erhöhtes Risiko. Die NYHA-Klasse IV war mit einer fast 9-fach erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Außerdem stellte sich über den Beobachtungszeitraum mit einer höheren LVEF eine bessere Prognose heraus.

	HR (95% CI)	P-Wert
Portico-Klappe	2,33 (1,35-4,03)	0,002*
KLINISCHE PARAMETER		
Alter (Jahre)	0,97 (0,92-1,01)	0,147
Weibliches Geschlecht	1,10 (0,67-1,80)	0,708
Body-Mass-Index (kg/m ²)	0,96 (0,91-1,01)	0,142
EuroSCORE II (%)	1,04 (1,02-1,07)	0,001*
STS-Score (%)	1,09 (1,04-1,14)	<0,001*
Porzellanaorta	0,98 (0,42-2,28)	0,965
NYHA-Funktionsklasse		
II	0,35 (0,15-0,81)	0,014* (0,042*) ^b
III	4,43 (1,77-11,09)	0,001* (0,003*) ^b
IV	8,96 (1,92-41,77)	0,005* (0,015*) ^b
Vorhofflimmern/-flattern	1,36 (0,83-2,22)	0,224
KHK		
Keine	1,00 (0,60-1,67)	0,992
1-GE	0,84 (0,48-1,47)	0,541
2-GE	0,67 (0,40-1,11)	0,117
3-GE	1,20 (1,01-1,43)	0,044* (0,176) ^b
Extrakardiale AVK	1,04 (0,59-1,83)	0,894
Arterielle Hypertonie	1,13 (0,54-2,37)	0,745
Diabetes Mellitus	0,98 (0,58-1,65)	0,942
COPD	1,59 (0,89-2,84)	0,121
Chronische Niereninsuffizienz (CKD-Stadium ≥3)	2,48 (1,35-4,55)	0,004*
HÄMODYNAMISCHE PARAMETER		
LVEF (%)	0,97 (0,96-0,99)	0,001*
PAH	1,98 (1,06-3,70)	0,031*
AI ≥II°	1,12 (0,59-2,10)	0,733
MI >II°	1,07 (0,46-2,48)	0,876
P _{max} (mmHg)	0,97 (0,93-1,01)	0,158
P _{mean} (mmHg)	0,95 (0,88-1,02)	0,153
ELEKTROKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER		
LSB	1,02 (0,46-2,23)	0,970
RSB	0,93 (0,37-2,32)	0,880
AV-Block I°	0,73 (0,31-1,69)	0,459
LABORPARAMETER		
Kreatinin (pro mg/dl)	1,42 (1,15-1,76)	0,001*
eGFR nach MDRD (pro ml/min/1,73m ²)	0,98 (0,97-0,99)	0,001*
NT-proBNP (pg/ml)	1,00 (1,00-1,00)	0,012*
Troponin T (pg/ml)	1,00 (1,00-1,01)	0,020*
CK (U/l)	1,00 (1,00-1,00)	0,743
CKMB (U/l)	1,01 (0,99-1,03)	0,282
CRP (mg/dl)	1,04 (0,99-1,10)	0,141
Interleukin 6 (pg/ml)	1,00 (0,99-1,01)	0,496
Leukozyten (Anzahl/nl)	1,03 (0,94-1,13)	0,569
Laktat (mg/dl)	1,02 (1,00-1,05)	0,396
Hämoglobin (g/dl)	0,71 (0,61-0,81)	<0,001*

Albumin (g/dl)	0,20 (0,12-0,32)	<0,001*
<i>* Signifikanzniveau erreicht</i>		
<i>^b Bonferroni-korrigierter p-Wert</i>		
STS, Society of Thoracic Surgeons Score; NYHA, New York Heart Association; KHK, Koronare Herzkrankheit; AVK, arterielle Verschlusskrankheit; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CKD, Chronische Nierenerkrankung; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PAH, pulmonal-arterielle Hypertonie; AI, Aortenklappeninsuffizienz; MI, Mitralklappeninsuffizienz; P _{max} , maximaler Druckgradient; P _{mean} , mittlerer Druckgradient; LSB, Linksschenkelblock; RSB, Rechtsschenkelblock; AV-Block, atrioventrikulärer Block; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MDRD, Modification of Diet Renal Disease; BNP, Brain Natriuretic Peptide; CK, Kreatinkinase, CRP, C-reaktives Protein; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall		

Tabelle 11 Univariate Analyse der mortalitätsassoziierten Faktoren

4.4.3. Multivariate Cox-Regression

Nachdem die univariate Analyse signifikante Zusammenhänge zwischen bestimmten Faktoren und der Mortalität nach erfolgter TAVI ergeben hat, wurde infolgedessen von diesen Variablen eine multivariate Cox-Regression durchgeführt. Dadurch sollten Faktoren identifiziert werden, die auch unabhängig voneinander einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Eintreten von Ereignissen bzw. auf die Überlebenszeit haben. Da diese sowohl für den STS-Score als auch für den EuroSCORE II einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ergeben hat und beide Risikoscores teilweise ähnliche Baseline-Eigenschaften inkludieren, wurde in das multivariate Cox-Regressionsmodell nur der EuroSCORE II eingeschlossen und auf den STS-Score verzichtet. Die NYHA-Klassen III und IV sollten zusammen in die Analyse eingehen, um den unabhängigen Einfluss einer höhergradigen Herzinsuffizienz-Symptomatik auf die Sterblichkeit zu überprüfen.

	HR (95% CI)	P-Wert
Portico-Klappe	1,80 (1,00-3,23)	0,042*
NYHA-Funktionsklassen III/IV	3,22 (1,15-9,00)	0,025*
LVEF (%)	0,98 (0,96-1,00)	0,040*
EuroSCORE II (%)	1,00 (0,95-1,05)	0,054
<i>* Signifikanzniveau erreicht</i>		
NYHA, New York Heart Association; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall		

Tabelle 12 Multivariate Analyse mortalitätsassoziierten Faktoren

In Tabelle 12 diejenigen Variablen dargestellt, welche im Rahmen der multivariaten Regression in das Modell anhand von Vorwärtsselektion eingeschlossen wurden. Dabei

ergaben sich signifikante Ergebnisse für einige Variablen, weshalb diese als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität aus der Analyse hervorgingen. Zu diesen Prädiktoren zählten die *Portico-Prothese*, die *NYHA-Funktionsklassen III/IV* sowie eine niedrige *LVEF*.

4.5. Echokardiographische postinterventionelle Daten

4.5.1. Hämodynamik

Im Anschluss an die Implantation der TAVI-Klappen wurde jeder Patient einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen. Analysiert wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die höhergradigen Klappeninsuffizienzen sowie die Druckgradienten über den TAVI-Bioprothesen (s. Tabelle 13). Im Vergleich der Studienkohorten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen denen der Portico- und Symetis-Bioprothese. Im Median war die LV-Funktion mit 60% in beiden Gruppen erhalten. Betrachtet man die Klappeninsuffizienzen, trat eine mittel- oder hochgradige AI nach Implantation der Symetis-Prothese bei ca. 14% der Patienten und nicht signifikant häufiger als mit der Portico-Prothese auf. Eine MI III° ließ sich unabhängig von der Bioprothese bei ca. 12% der Patienten diagnostizieren. Nur etwas seltener lag eine TI III° vor. Die mittleren und maximalen Druckgradienten über den TAVI-Prothesen lagen im Median mit beiden Prothesentypen im Normbereich und zeigten damit die Beseitigung der Aortenklappenstenose an.

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
AI ≥II°, n	19/132 (14,4%)	12/130 (9,2%)	0,196
MI >II°, n	15/123 (12,2%)	15/125 (12,0%)	0,962
TI >II°, n	9/120 (7,5%)	14/119 (11,8%)	0,264
P_{max} (mmHg)	13,00 (10,00-18,00) n=124	14,00 (11,00-20,00) n=119	0,123
P_{mean} (mmHg)	7,00 (5,00-9,00) n=128	7,00 (6,00-11,00) n=122	0,122
LVEF (%)	60,00 (50,00-63,00) n=125	60,00 (45,00-60,00) n=125	0,170
AI, Aortenklappeninsuffizienz; MI, Mitralklappeninsuffizienz; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; P _{max} , maximaler Druckgradient; P _{mean} , mittlerer Druckgradient; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion			

Tabelle 13 Echokardiographische Daten nach TAVI

4.5.2. Mittlerer Druckgradient

Die Leistung der Aortenklappe sollte echokardiographisch anhand des minimalen Gradienten über der Klappe näher untersucht werden, welcher einen großen Stellenwert in der Beurteilung der Aortenklappenstenose einnimmt. Die Implantation der Klappenprothese führte in beiden Studienkohorten zu einer signifikanten Verbesserung des Gradienten. Vor der Intervention lagen die mittleren Gradienten im Median bei 44,0 mmHg in der Portico-Kohorte, bei 40,0 mmHg in der Symetis-Kohorte und konnten durch die TAVI auf jeweils 7,0 mmHg reduziert werden (s. Abbildung 15).

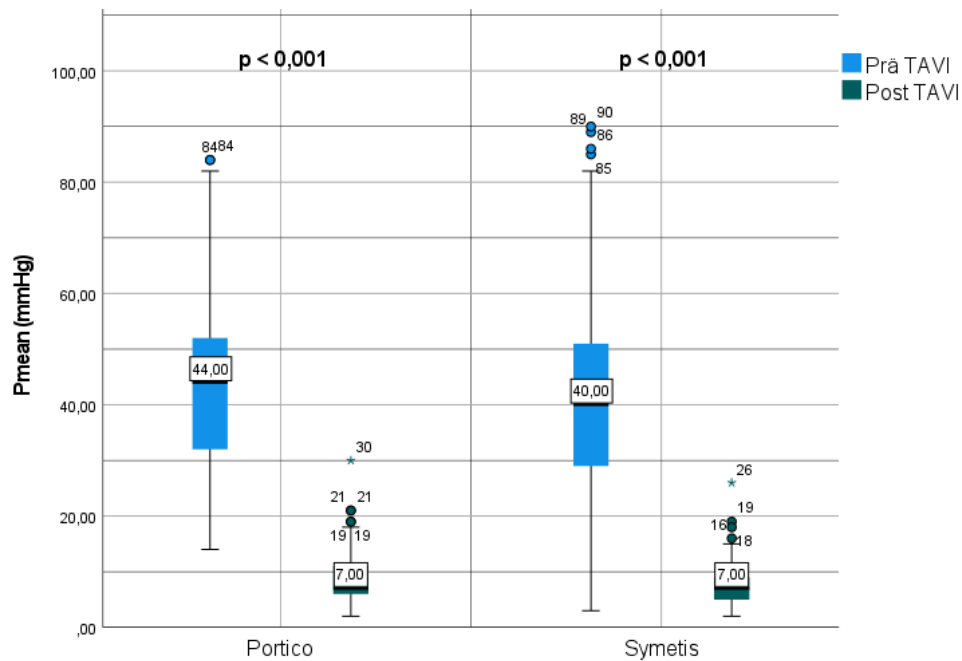


Abbildung 14 Mittlere Druckgradienten über der Aortenklappe vor und nach der TAVI

4.5.3. Aorteninsuffizienz

In der Studie wurde untersucht, wie sich die Aortenklappeninsuffizienz in den beiden Kohorten nach Implantation der TAVI-Prothese verändert. Eine AI konnte zentral oder auch paravalvulär lokalisiert sein. Es wurde beobachtet, wie die prozentualen Anteile der einzelnen Schweregrade der AI vor und unmittelbar nach der TAVI sind (s. Abbildung 16). In beiden Kohorten lag bei mehr als der Hälfte der Patienten präinterventionell sonographisch eine AI I° vor. Bei ca. 27% wurde keine Insuffizienz festgestellt. Die wenigsten Patienten hatten hingegen eine höhergradige AI (16,7% in der Symetis-Gruppe bzw. 20,9% in der Portico-Gruppe). Nach der TAVI-Prozedur stieg in beiden Kohorten der Anteil der AI I°. Nach Implantation der Portico-Prothese lag der Anteil bei mehr als zwei Drittel, während in der Symetis-Gruppe sogar mehr als 75% der Patienten eine

geringgradige AI hatten. Gleichzeitig mit dieser Entwicklung ist der Anteil an höhergradiger AI in der Symetis-Gruppe um 2,3%, in der Portico-Gruppe sogar um 11,7% und damit auf weniger als die Hälfte gesunken. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass nach der TAVI auch der Anteil an Patienten ohne AI gesunken ist.

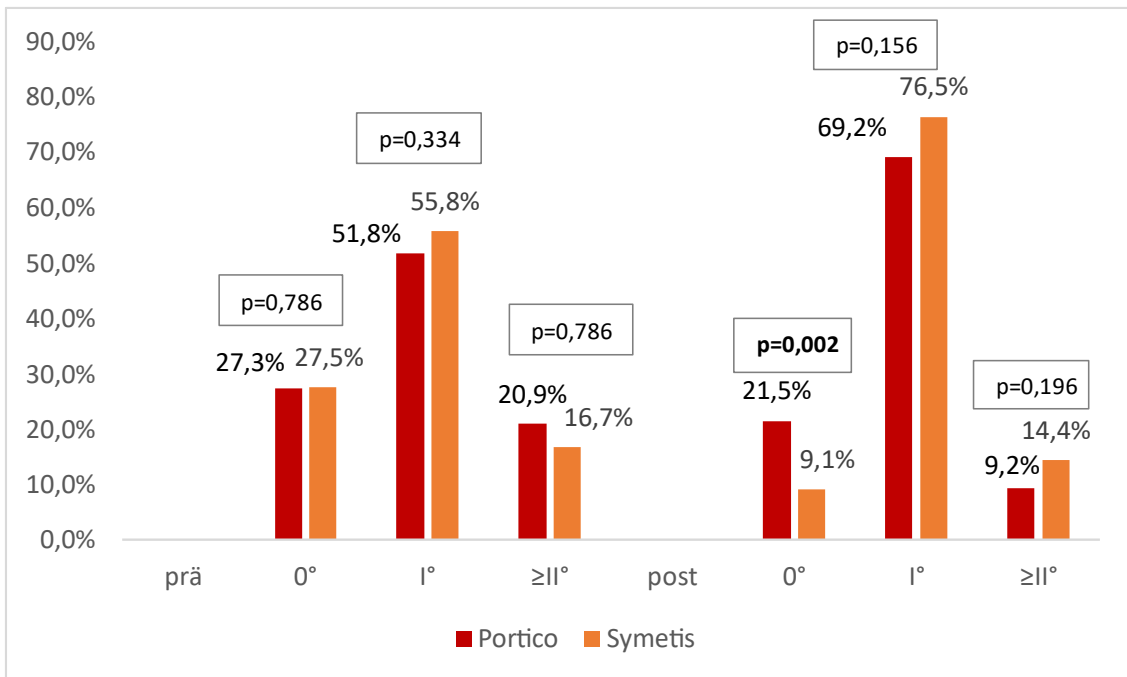


Abbildung 15 Aortenklappeninsuffizienz vor und nach perkutaner transfemoraler Implantation

Vergleicht man die beiden Prothesentypen miteinander, kann man feststellen, dass sich die Aorteninsuffizienz nur in der Symetis-Gruppe postinterventionell signifikant zugunsten der AI I° mit einem Anteil von 76,5% verändert hat (p=0,016). Nach der TAVI unterscheiden sich die Schweregrade der Aortenklappeninsuffizienz zwischen den beiden Gruppen signifikant voneinander (p=0,006). In der Portico-Gruppe tritt eine AI ≥II° seltener auf und der Anteil an Patienten ohne AI ist deutlich höher (s. Abbildung 16).

4.5.4. Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz

Im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen wurden neben der Aortenklappe bzw. Bioprothese auch die begleitenden Klappenvitien (hier insbesondere die Insuffizienzen) beobachtet.

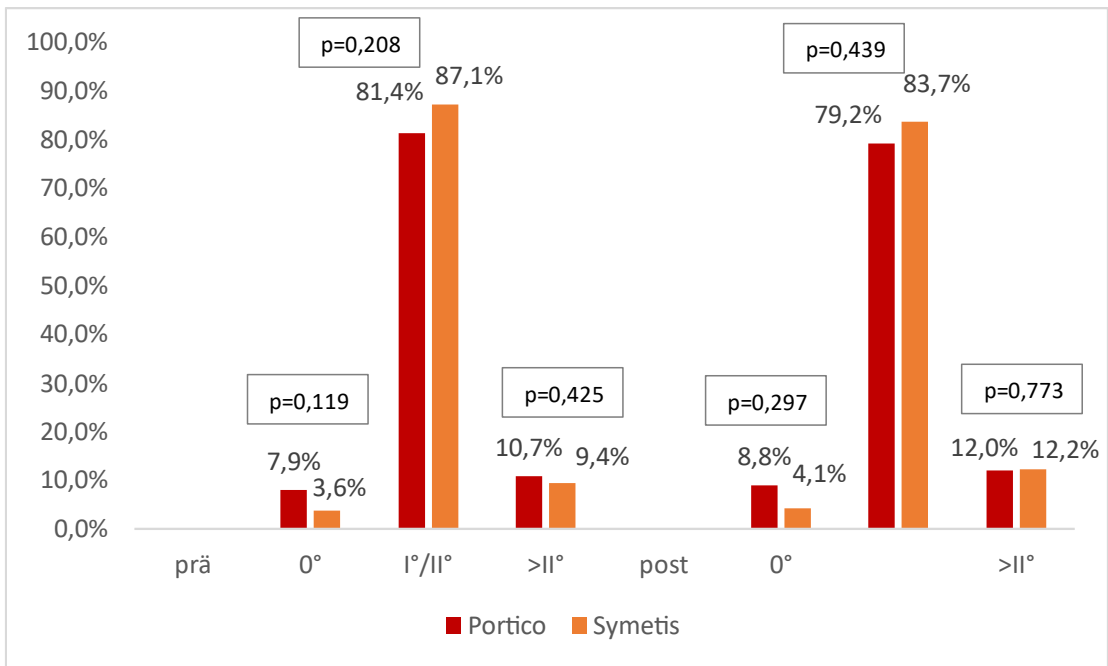


Abbildung 16 Mitralklappeninsuffizienz vor und nach perkutaner transfemoraler Implantation

Die Mitralklappe war in beiden Studienkohorten vor der Intervention bei mehr als 80% der Patienten insuffizient, wobei in ca. 10% der Fälle die MI höhergradig (>II°) war. In der Portico-Gruppe war der Anteil an Patienten ohne MI mit 7,9% mehr als doppelt so groß wie in der Symetis-Gruppe. Nach Implantation der Transkatheter-Klappe zeigten sich in beiden Gruppen ein leichter Anstieg der MI >II° (s. Abbildung 17). Gleichzeitig stieg allerdings auch der Anteil an Patienten ohne MI. Vergleicht und bewertet man die postinterventionellen Ergebnisse, lassen sich unabhängig vom Klappentyp nach Implantation keine signifikanten Änderungen der Mitralklappenleistung feststellen. Allerdings nehmen im Vergleich zur Portico-Gruppe die MI >II° und MI 0° anteilmäßig stärker zu, während die MI I°/II° abnehmen.

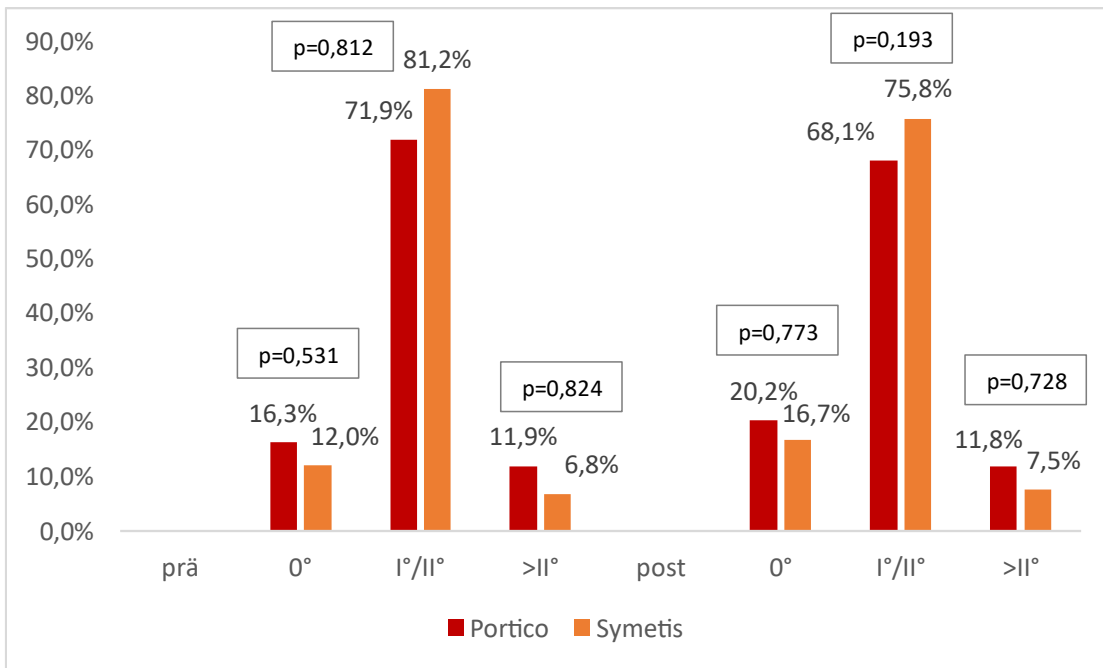


Abbildung 17 Trikuspidalinsuffizienz vor und nach perkutaner transfemoraler Implantation

Vor der TAVI lag in der Portico-Gruppe nur bei 16,3% und bei 12,0% der Patienten vor Implantation der Symetis-Bioklappe eine suffiziente Trikuspidalklappe vor (s. Abbildung 18). Patienten mit einer TI >II° stellten mit 11,9% in der Portico- Gruppe bzw. 6,8% in der Symetis-Gruppe den kleinsten Anteil am Patientenkollektiv dar. Nach der Implantation der Klappenprothesen ließen sich in der Studie unabhängig von der Kohorte keine signifikanten Unterschiede konstatieren.

4.6. Komplikationen nach VARC-2

In dieser Studie stellten die Komplikationen in Anlehnung an die VARC-2 Kriterien, die im Rahmen der TAVI auftreten können, einen wichtigen Gegenstand der Untersuchungen dar. Im Folgenden werden die Ergebnisse nach statistischer Auswertung der gesammelten Daten präsentiert.

4.6.1. Peri- und Postinterventionelle Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden die Komplikationen periinterventionell sowie innerhalb der ersten 30 Tage nach der Klappenimplantation dokumentiert. Dabei wurden die Komplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien definiert.

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
NYHA (nach 30 Tagen), n	n=46	n=87	0,991
I	19 (41,3%)	37 (42,5%)	
II	21 (45,7%)	39 (44,8%)	
III/IV	6 (13,0%)	11 (12,6%)	
Major Schlaganfall, n	3 (2,1%)	5 (2,8%)	1,000
Minor Schlaganfall, n	1 (0,7%)	0	1,000
Myokardinfarkt, n	0	1 (0,7%)	1,000
Perikardtampnade, n	1 (0,7%)	4 (2,8%)	0,371
Major Gefäßkomplika-tion (30 Tage), n	8 (5,6%)	9 (6,3%)	0,802
Major Blutung	8 (5,6%)	8 (5,6%)	1,000
ANV	18/141 (12,8%)	36/141 (25,5%)	0,006*
Transfusion von EK, n periprozedural (72 Stunden)	12 (8,5%)	6 (4,2%)	0,144
1 EK	5 (3,5%)	3 (2,1%)	1,000
2 EK	3 (2,1%)	2 (1,4%)	
>2 EK	4 (2,8%)	1 (0,7%)	
ICU/CCU, N	15 (10,6%)	22 (15,5%)	0,217
1 EK	5 (3,5%)	8 (5,6%)	0,552
2-3 EK	5 (3,5%)	10 (7,0%)	
> 3 EK	5 (3,5%)	4 (2,8%)	
während des Krankenhaus-aufenthaltes	22 (15,5%)	30 (20,4%)	0,220
1 EK	8 (5,6%)	10 (7,0%)	0,488
2-3 EK	7 (4,9%)	14 (9,9%)	
> 3 EK	7 (4,9%)	6 (4,2%)	

** Signifikanzniveau erreicht*
NYHA, New York Heart Association; ANV, Akutes Nierenversagen; EK, Erythrozytenkonzentrat; ICU/CCU, Intermediate Care Unit/ Critical Care Unit; n, Anzahl

Tabelle 14 Peri- und postinterventionelle Ergebnisse und Komplikationen

Einen Schlaganfall erlitten insgesamt 9 Patienten, von denen ein Patient nur einen minor (oder "non-disabling") Schlaganfall hatte. Ein major Schlaganfall trat bei 2,1% der Patienten in der Symetis-Kohorte und bei 2,8% der Patienten nach Implantation einer Portico-Prothese ein (s. Tabelle 14). Ein Myokardinfarkt stellte eine sehr seltene Komplikation dar und wurde nur einmal in der Portico-Gruppe diagnostiziert. Insgesamt gab es fünf Patienten, bei denen sich im Rahmen der TAVI eine Perikardtampnade mit hämodynamischer Instabilität entwickelte, von denen vier zuvor eine Portico-Prothese erhielten. Die häufigste Komplikation, die im Rahmen dieser Studie erfasst wurde, stellte das akute Nierenversagen dar. Vergleicht man die beiden Studienkohorten miteinander,

fällt auf, dass nach Einsatz einer Portico-Prothese ein akutes Nierenversagen mit einem Anteil von knapp mehr als 25% auftrat, während nach Implantation der ACURATE neo-Prothese ungefähr die Hälfte der Patienten betroffen waren. Dieser signifikante Unterschied zwischen den zu untersuchenden Bioprothesen stellte sich bei den anderen genannten Komplikationen nicht dar (s. Abbildung 19). Untersucht man das Auftreten schwerer („major“) Blutungen nach der TAVI, konnte unabhängig von der Klappenprothese eine Häufigkeit von 5,6% beobachtet werden. Im Rahmen der Studie wurde außerdem die Anzahl benötigter Erythrozytenkonzentrate dokumentiert, wenn eine Transfusion notwendig war (s. Tabelle 14). Innerhalb der ersten 72 Stunden wurde bei 12 Patienten nach Implantation einer ACURATE neo-Prothese und bei 6 Patienten in der Portico-Kohorte mindestens ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert (s. Tabelle 14). Während periprozedural mehr Patienten mit einer Symetis-Bioklappe eine Bluttransfusion benötigten, haben auf der Intensivstation hingegen mehr Patienten mit einer Portico-Prothese eine Transfusion benötigt. Betrachtet man den gesamten stationären Aufenthalt, erhielt in der Portico-Kohorte ungefähr jeder fünfte Patient (20,4%) Erythrozytenkonzentrate. Im Vergleich dazu lag der Anteil in der Symetis-Kohorte bei nur 15,5%. Insgesamt zeigten sich in Bezug auf die Transfusionsbedürftigkeit keine signifikanten Unterschiede.

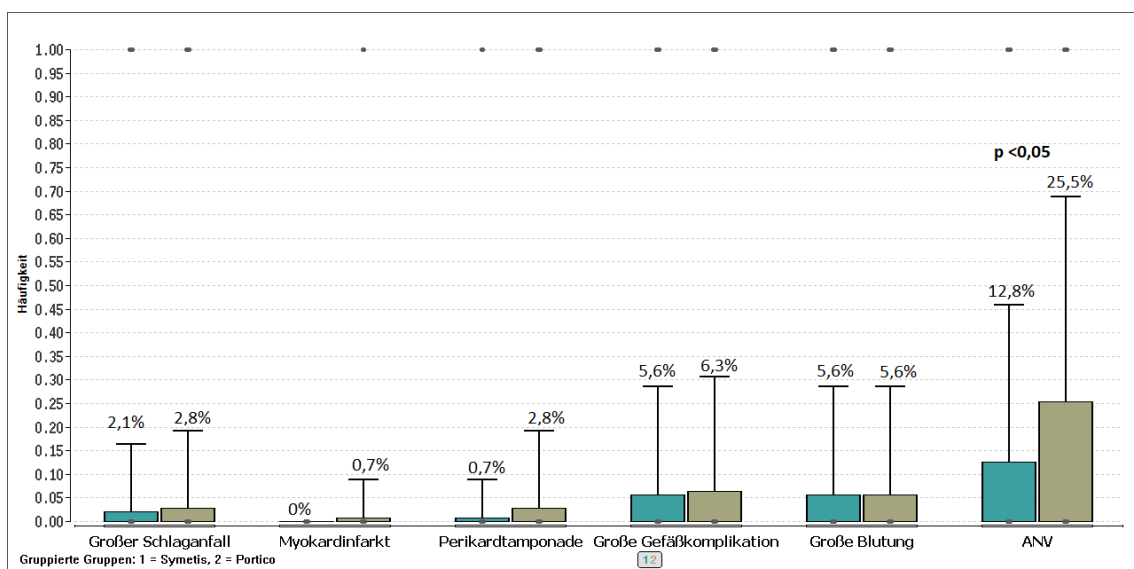


Abbildung 18 Ausgewählte Komplikationen nach VARC-2

4.6.2. Überleitungsstörungen, Arrhythmien und Schrittmacherimplantation

Nach der transfemorale Implantation der Prothesen stellen Arrhythmien und eine Schrittmacherbedürftigkeit keine seltenen Komplikationen dar. In der vorliegenden Studie wurden elektrokardiographische Auffälligkeiten nach der TAVI dokumentiert, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Klappenimplantation stehen (s. Tabelle 15).

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
Vorhofflimmern, n	3 (2,1%)	2 (1,4%)	1,000
LSB, n	33 (23,2%)	49 (34,5%)	0,036*
RSB, n	2 (1,4%)	5 (3,5%)	0,447
LAHB, n	2 (1,4%)	2 (1,4%)	1,000
AV-Block I°, n	18 (12,7%)	11 (7,7%)	0,170
* <i>Signifikanzniveau erreicht</i>			
LSB, Linksschenkelblock; RSB, Rechtsschenkelblock; LAHB, Linksanteriorer Hemiblock; AV-Block, atrioventrikulärer Block; n, Anzahl			

Tabelle 15 Elektrokardiographische Daten nach TAVI

In beiden Studienkohorten trat im Vergleich zu anderen Überleitungsstörungen der benigne linksanteriore Hemiblock mit jeweils zwei Patienten (1,4%) postinterventionell am seltensten auf. Auch ein Rechtsschenkelblock und Vorhofflimmern waren vergleichbar häufige Komplikationen nach der TAVI, während ein erstgradiger AV-Block bereits bei 7,7% bzw. 12,7% der Patienten der Portico- bzw. Symetis-Kohorte neu diagnostiziert werden konnte. Die im Rahmen der TAVI deutlich häufigste Herzrhythmusstörung ist allerdings ein neuer Linksschenkelblock. Betrachtet man die genannten elektrokardiographischen Befunde, lassen sich im direkten Vergleich der Portico- und ACURATE neo-Bioklappe nur beim LSB signifikant unterschiedliche Ergebnisse feststellen. In der Symetis-Gruppe entwickelte sich bei 23,2% der Patienten ein LSB, während der Anteil in der Portico-Gruppe bereits bei mehr als einem Drittel lag (34,5%).

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
Schrittmacher einliegend bereits vor TAVI, n	15 (10,6%)	18 (12,7%)	
Patienten ohne bereits vor TAVI einliegendem Schrittmacher, n	127 (89,4%)	124 (87,3%)	
Neue Schrittmacherimplantation, n	15 (11,8%)	28 (22,6%)	0,011*
Verteilung der SM-Typen, n	n=15	n=28	0,430
1-K	3 (20,0%)	8 (28,6%)	
2-K	11 (73,3%)	20 (71,4%)	
CRT-D	1 (6,7%)	0	
* <i>Signifikanzniveau erreicht</i>			
SM, Schrittmacher; K, Kammer; CRT-D, Kardiale Resynchronisation plus Defibrillator; n, Anzahl			

Tabelle 16 Schrittmacherimplantationen nach TAVI

In einigen Fällen ist eine Schrittmacherabhängigkeit der Grund für die Implantation eines permanenten Schrittmachers unmittelbar nach der TAVI. In der Portico-Gruppe waren nach der TAVI 28 Patienten und damit fast jeder fünfte Patient auf einen neuen Schrittmacher angewiesen, während dies bei nur 15 Patienten in der Symetis-Gruppe zutraf. Insgesamt zeichnete sich diesbezüglich ein signifikanter Vorteil der ACURATE neo-Bioklappe im Vergleich zur Portico-Prothese ab (22,6% vs. 11,8%, $p=0,011$). Nach Implantation einer Portico-Prothese war fast doppelt so häufig ein Schrittmacher erforderlich wie nach Einsatz der ACURATE neo-Prothese von Symetis (s. Tabelle 16).

In der Studie wurde zudem neben der Schrittmacherabhängigkeit untersucht, welche Art Schrittmacher im Anschluss implantiert wurde. Von allen Patienten, die peri- oder unmittelbar postinterventionell schrittmacherabhängig wurden, erhielten in beiden Kohorten jeweils knapp mehr als 70% einen 2-Kammer-Schrittmacher. Bei den restlichen Schrittmacher-Patienten wurde ein 1-Kammer-Schrittmacher implantiert (s. Tabelle 16). Bei nur einem Patienten der Symetis-Kohorte fiel die Entscheidung für eine CRT-D-Implantation.

4.6.3. Indikationen für eine Schrittmacherimplantation

In der Studie wurde in einem weiteren Schritt untersucht, welche Gründe rückblickend zu einer Schrittmacherimplantation geführt haben. In beiden Kohorten stellte ein AV-Block III° die häufigste Indikation dar (s. Tabelle 17). Andere Ursachen waren u.a. ein

bradykardes Vorhofflimmern (Bradyarrhythmia absoluta), ein AV-Block II°, ein Sick-Sinus-Syndrom sowie auch kombinierte Fehlfunktionen des kardialen Erregungsleitungssystems (s. Tabelle 17).

	Acurate Neo n=15	Portico n=28
AV-Block III°	7	16
Intermittierender AV-Block III°	1	2
Inkomplett trifaszikulärer Block	0	1
AV-Block II°/III°	0	1
BAA	2	2
BAA mit intermittierendem AV-Block III°	0	1
SSS, progredienter AV-Block I°, kompletter RSB	1	0
AV-Block I° und LSB mit intermittierendem AV-Block II°	1	0
AV-Block I° und LSB	0	1
AV-Block II° (Wenckebach)	1	1
Intermittierender AV-Block II°	0	1
Alternierender Schenkelblock mit intermittierendem AV-Block II-III°	1	0
Bifaszikulärer Block und intermittierender AV-Block III°	1	0
Kompletter LSB und RSB alternierend	0	1
Binodale Erkrankung	0	1

AV-Block, atrioventrikulärer Block; BAA, Bradyarrhythmia absoluta; SSS, Sick Sinus Syndrom; RSB, Rechtsschenkelblock; LSB, Linksschenkelblock; n, Anzahl

Tabelle 17 Indikationen für eine Schrittmacherimplantation

4.7. NYHA-Klasse

Neben objektivierbaren echo- und elektrokardiographischen Befunden war in der Studie auch die subjektive körperliche Belastbarkeit im Alltag nach 30 Tagen Gegenstand der Untersuchungen. Diese Untersuchung sollte anhand der anamnestisch erhobenen NYHA-Klasse erfolgen.

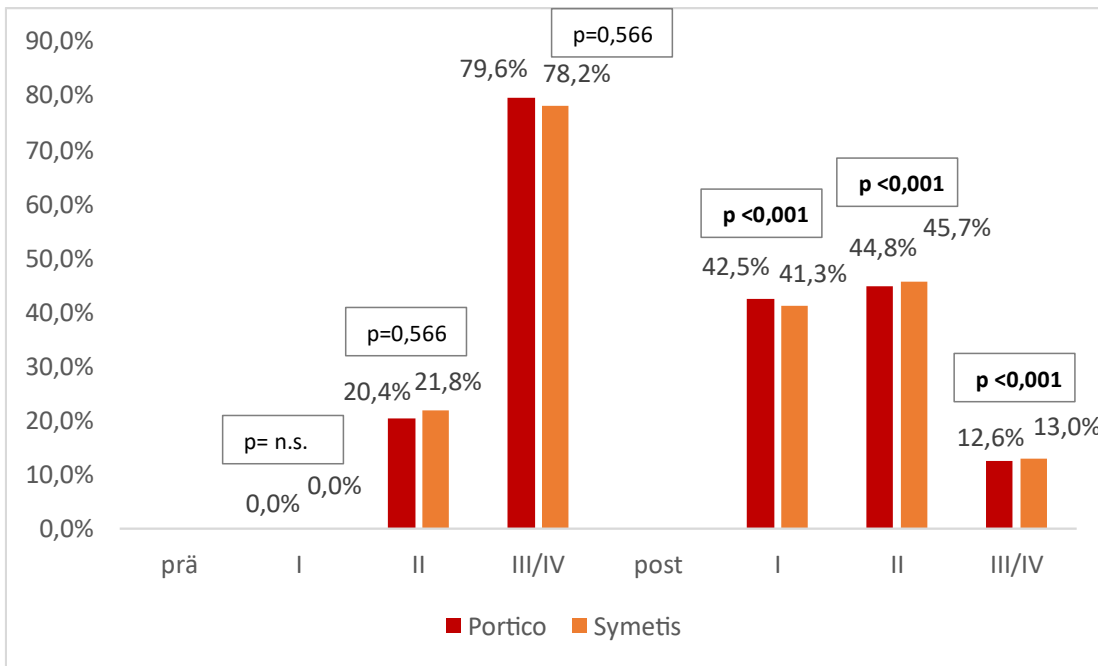


Abbildung 19 NYHA-Klasse vor und 30 Tage nach der TAVI

Vergleicht man die Bioprothesen von Portico und Symetis miteinander, zeigen die Patienten der Studienkohorten nach der Klappenimplantation eine ähnliche Entwicklung bzw. Verbesserung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit. Vor der TAVI war die Belastbarkeit bei allen Patienten mindestens leicht eingeschränkt (NYHA II) und kein Patient war uneingeschränkt belastbar. Der Anteil an Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV war in beiden Studienkohorten sehr ähnlich und repräsentierte mit ungefähr 79% den Großteil der Patienten (s. Abbildung 20). Bis 30 Tage nach Implantation einer der beiden selbstexpandierbaren Prothesen reduzierte sich der Anteil der NYHA-Klassen III und IV rapide auf ca. 13%, während ca. 42% der Patienten nun keine Einschränkung ihrer körperlichen Belastbarkeit mehr wahrgenommen haben. Eine nur leicht eingeschränkte Belastbarkeit lag nach der Intervention bei doppelt so vielen Patienten im Vergleich zu vorher vor. Patienten mit NYHA I repräsentierten dann anstelle der NYHA III/IV die Mehrheit der Patienten. Insgesamt zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Symptomatik, die auf die Implantation der beiden Bioklappen zurückzuführen sind.

4.8. Laborparameter nach TAVI

In der Studie wurden die Laborparameter nicht nur vor der Intervention, sondern auch nach erfolgter transfemoraler Klappenimplantation analysiert. Dadurch konnten labortechnisch u.a. die Funktion von Niere und Herz oder Entzündungszustände erfasst werden. Nach der TAVI ergaben sich im direkten Vergleich der beiden Prothesentypen mit Ausnahme des NT-proBNP-Wertes keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 18).

Die Nierenfunktion ist unter Berücksichtigung von Kreatinin und der eGFR postprozedural relativ stabil geblieben. Die kardialen Marker der Herzinsuffizienz zeigten nach der Intervention eine erhöhte Belastung des Herzens an. Die Troponin-Werte waren in den beiden Studienkohorten mit einem Wert von ungefähr 150 pg/ml vergleichbar und haben sich im Vergleich zu den präinterventionellen Werten auf das 6-fache erhöht. Auch die Werte für das Herzenzym CK bzw. CK-MB haben sich leicht erhöht. Betrachtet man den Median der NT-proBNP-Konzentrationen, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Portico- und Symetis-Prothese. Nach Einsatz der Portico-Prothese lag der NT-proBNP-Wert deutlich höher als nach Implantation der Symetis-Prothese (3288,0 pg/ml vs. 2095,5 pg/ml, p=0,007).

Untersucht man die proinflammatorischen Laborparameter, lassen diese im Allgemeinen keine Rückschlüsse auf einen akuten Entzündungszustand zu. Sowohl der CRP-Wert als auch der Wert der Leukozyten lag in beiden Kohorten im Normalbereich. Der Wert für das Zytokin Interleukin-6 zeigte hingegen eine leichte Erhöhung. Im direkten Vergleich der beiden Kohorten ließen sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Auch die Werte für Laktat und die Thrombozyten-Konzentration waren normwertig und zeigten keine Auffälligkeiten.

Wird der Hb-Wert im postinterventionellen Verlauf zwischen den beiden Kohorten verglichen, hatten Patienten nach Implantation der Portico-Prothese bis zur Entlassung einen signifikant größeren Hb-Abfall mit einem signifikant niedrigeren absoluten Hb-Wert nachzuweisen als Patienten mit der Prothese von Symetis.

	Acurate Neo (n=142)	Portico (n=142)	P-Wert
NIERENWERTE			
Kreatinin (mg/dl)	1,06 (0,85-1,43) n=140	1,04 (0,83-1,34) n=141	0,864
eGFR nach MDRD (ml/min/1,73m²)	58,83±1,84 n=140	56,90 (42,75-73,50) n=141	0,894
Harnstoff (mg/dl)	40,00 (33,00-56,00) n=141	41,00 (13,00-54,50) n=141	0,941
HERZINSUFFIZIENZ			
NT-proBNP (pg/ml)	2095,50 (665,17-3847,25)	3288 (1507,50-8590,50)	0,007*

Troponin T (pg/ml)	n=62 154,50 (104,00-230,50)	n=65 152,00 (105,00-252,00)	0,619
CK (U/l)	n=62 81,50 (61,00-128,00)	n=89 96,00 (63,00-131,50)	0,308
CKMB (U/l)	n=140 26,00 (18,00-32,75)	n=140 25,00 (19,00-34,00)	0,586
PROINFLAMMATORISCHE PARAMETER			
CRP (mg/dl)	n=140 0,42 (0,14-1,47)	n=139 0,46 (0,17-1,69)	0,547
Interleukin 6 (pg/ml)	n=64 19,85 (9,80-30,58)	n=83 25,20 (9,80-60,40)	0,102
Leukozyten (/nl)	n=141 8,56 (6,36-11,22)	n=141 8,46 (6,77-11,28)	0,587
WEITERE PARAMETER			
Laktat (mg/dl)	n=135 10,00 (8,00-13,00)	n=139 10,00 (8,00-14,00)	0,873
Thrombozyten (/nl)	n=141 184,00 (157,50-223,00)	n=141 184,00 (149,00-228,00)	0,792
Minimaler Hb postprozedural bis zur Entlassung (g/dl)	n=140 9,40 (8,20-10,60)	n=140 9,00 (7,63-10,10)	0,038*
Hb-Abfall (g/dl) innerhalb von 72 Stunden nach der TAVI	n=140 1,60 (0,83-2,20)	n=141 1,70 (1,20-2,50)	0,049*
<i>* Signifikanzniveau erreicht</i>			

Tabelle 18 Laborparameter nach TAVI

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit der vorliegenden Studie mit einem retrospektiven Ansatz wurde erstmals ein direkter Vergleich der zwei Klappenprothesen von Portico und Symetis für den transfemorale Zugang angestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität nach 1 Jahr mit der Portico-Prothese signifikant höher war als mit der Symetis-Prothese.

Prädiktive Faktoren für die Mortalität waren außerdem die NYHA-Funktionsklassen III/IV sowie die LVEF. Echokardiographische Untersuchungen haben ergeben, dass in der Symetis-Gruppe unabhängig vom Schweregrad signifikant häufiger eine paravalvuläre AI nach der TAVI festgestellt werden konnte. Andere hämodynamische Parameter wie P_{mean} oder die LVEF nach der TAVI blieben ähnlich zwischen den Kohorten. Der P_{mean} ist mit beiden Prothesen signifikant gesunken ($p < 0,001$), was auf ein insgesamt gutes Ergebnis der TAVI schließen lässt. Elektrokardiographisch ist mit der Portico-Prothese ein LSB signifikant häufiger aufgetreten (34,5% vs. 23,2%; $p = 0,036$) und die Implantation eines neuen Schrittmachers war häufiger erforderlich (22,6% vs. 11,8%, $p = 0,011$) als mit der Symetis-Prothese. Unabhängig von der Prothese war ein AV-Block III° die häufigste Ursache für eine Schrittmacherimplantation. Nach 30 Tagen verbesserte sich die Symptomatik auf der Grundlage der NYHA-Klasse in beiden Kohorten signifikant und es ergaben sich kaum signifikante Unterschiede in Hinblick auf peri- und postinterventionelle Komplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien. In der Portico-Gruppe konnte häufiger ein ANV (25,5% vs. 12,8%, $p = 0,006$) beobachtet werden. Die Raten für Major Schlaganfall (2,8% bei Portico vs. 2,1% bei Symetis), Herzinfarkt (0,7% bei Portico vs. 0,0% bei Symetis), Perikardtamponade (2,8% bei Portico vs. 0,7% bei Symetis), Major Gefäßkomplikationen (6,3% bei Portico vs. 5,6% bei Symetis) oder Blutungen (5,6% jeweils bei Portico und Symetis) sind relativ gering geblieben und waren ähnlich in beiden Gruppen ($p = \text{n.s.}$).

5.2. Kommentar der Ergebnisse

Die Studie befasste sich mit dem Vergleich der beiden neuen Generationen selbstexpandierbarer Transkatheterklappen von Boston Scientific und Abbott Cardiovascular. Im direkten Vergleich ergab sich in Bezug auf den primären Endpunkt, der Gesamtmortalität nach 1 Jahr, ein signifikanter Unterschied zugunsten der Symetis-Prothese mit einer fast doppelt so hohen Mortalität mit der Prothese von Abbott (12,2%

mit Symetis vs. 25,2% mit Portico). Die Mortalität nach 30 Tagen unterscheidet sich hingegen nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten (2,8% mit Symetis vs. 6,3% mit Portico).

Die Tatsache, dass sich die signifikanten Unterschiede erst später im Verlauf zeigten und periprozedural bis 6 Monate postinterventionell noch kein Überlebensvorteil bei einer der Prothesen konstatiert werden konnte, ist am ehesten *nicht direkt mit der Intervention* verbunden. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass *akute Situationen* eine plausible Erklärung für den kurzfristigen schnellen Anstieg der Mortalitätsrate post TAVI liefern könnten, allerdings weniger für die signifikant höhere Sterblichkeit mit der Portico-Prothese ab 1 Jahr. Demgegenüber stehen die signifikant unterschiedlichen Komplikationsraten, die zwar zeitnah nach der TAVI beobachtet wurden, jedoch auch Auswirkungen auf das längerfristige Überleben haben könnten.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Mortalität in den beiden Studienkohorten ist, dass bestimmte Eigenschaften der Patienten unterschiedlich gewesen sein könnten. In dieser Studie handelte es sich um vergleichbar multimorbide Patienten mit kaum signifikanten Unterschieden in Hinblick auf Komorbiditäten, echo- und elektrokardiographische Untersuchungen sowie Laborparameter. Wenn auch ohne Signifikanz in dieser Studie, war ein *Diabetes mellitus* tendenziell häufiger vorbekannt und eine KHK tendenziell stärker ausgeprägt. In vorherigen Analysen konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zum Diabetes mellitus eine KHK bei TAVI-Patienten mit einer höheren 1-Jahres-Mortalität einhergeht.^{157,158} Eine insgesamt ungünstigere gesundheitsbezogene Ausgangssituation der Kohorte könnte für die höhere 1-Jahresmortalität mit der Portico-Prothese mitverantwortlich gewesen sein. Dazu gehören auch Komorbiditäten und Risikofaktoren wie die Frailty oder beispielsweise Tumorerkrankungen, welche im STS- und EuroSCORE nicht berücksichtigt wurden.

In der Studie stellten sich eine präinterventionell niedrige LVEF, eine NYHA-Funktionsklasse III und IV sowie die Portico-Klappe als Prädiktoren für Mortalität heraus. Patienten mit schwerer AS und einer *ingeschränkten LVEF* stellen eine besonders herausfordernde Gruppe dar. Bereits in früheren Studien wurde der Kausalzusammenhang zwischen einer eingeschränkten LVEF und einer erhöhten Sterberate untersucht mit dem Ergebnis, dass eine LV-Dysfunktion zwar ein schlechteres Überleben vorhersage^{159,160}, allerdings auch mit einer besseren Erholung der LVEF assoziiert sei.¹⁶¹ Dies lasse darauf schließen, dass Patienten mit eingeschränkter LV-

Funktion am meisten von der TAVI profitieren könnten. In dieser Studie war eine eingeschränkte LVEF zwar mit einer höheren Mortalität assoziiert, jedoch betrug die LVEF in beiden Kohorten sowohl prä- als auch postinterventionell im Median 60%. Trotz guter echokardiographischer Resultate in beiden Gruppen, kann das bessere Überleben in der Symetis-Gruppe daher nicht auf eine bessere LV-Funktion zurückgeführt werden.

Erfreulicherweise verweist zwar die Verbesserung der NYHA-Klasse unabhängig vom Prothesentyp auf eine signifikant reduzierte Symptomatik nach dem Eingriff, allerdings können hiermit analog zur LVEF Mortalitätsunterschiede zwischen den beiden Prothesen im längerfristigen Verlauf nicht erklärt werden. Im Gegensatz dazu zeigt sich mit dem divergenten Verlauf der beiden Kaplan-Meier-Kurven eine hohe Sterblichkeit mit der *Portico-Prothese*.

Eine weitere Erklärung für die regulierenden Mortalitätsunterschiede liefern die signifikant höheren Komplikationsraten wie die für ANV, LSB und Schrittmacherimplantationen nach Implantation der Portico-Prothese.

Ein ANV konnte in dieser Kohorte mit einer Prävalenz von 25,5% bei doppelt so vielen Patienten diagnostiziert werden. In anderen Studien hat sich das ANV als eines der stärksten Prädiktoren für kurz- und langfristige Mortalität nach TAVI herausgestellt, unabhängig davon, ob die präinterventionelle Nierenfunktion wiederhergestellt werden konnte.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Die Krankenhaussterblichkeit habe sich dabei um das zehnfache bzw. bei Komplikationen (Hyperkaliämie, Lungenödem, metabolischer Azidose) um das zwanzigfache erhöht.¹⁶⁵ Haase-Fielitz et al. konnten beobachten, dass es sich bei einem unmittelbar postprozeduralen ANV am ehesten um eine Kombination aus prärenal Azotämie aufgrund renaler Hypoperfusion und direkt nephrotoxischer Einflüsse des Kontrastmittels handelt.¹⁶⁶ In der vorliegenden Arbeit war der *Kontrastmittelverbrauch* in der Portico-Kohorte höher und die Prozedur dauerte signifikant länger, was zu einer schlechteren Nierenfunktion geführt haben könnte. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass der prädiktive Wert der Kontrastmitteldosis für ein ANV post TAVI noch kontrovers diskutiert wird^{163,167,168,165}, weshalb dieser Aspekt nur unter Vorbehalt eine Erklärung für den Überlebensvorteil mit der Symetis-Prothese liefern kann. So kann auch die Erfahrung des Untersuchers sowie insgesamt die Lernkurve einen Einfluss auf den Kontrastmittelverbrauch haben. Goldsweig et al. haben herausgefunden, dass nicht der Klappentyp, sondern u.a. das Jahr der Intervention mit einem höheren Kontrastmittelverbrauch assoziiert ist, was die *Lernkurve* als wichtigen Einflussfaktor

hervorhebt.¹⁶⁹ Auch Mas-Peiro et al. haben beobachtet, dass mit der Portico-Prothese der Kontrastmittelverbrauch signifikant höher war als mit der Sapien 3.¹⁴⁵ Die prozeduralen Ergebnisse haben zudem gezeigt, dass mit der Portico-Prothese signifikant häufiger *vordilatiert* wurde. Vor dem Hintergrund der Multimorbidität und der hohen Atheroskleroselast (KHK, pAVK, cAVK) der Patienten ist von einer systemischen Gefäßverkalkung auszugehen. Die BAV, die Manipulation an der Aorta mit dem Katheter oder die Klappenentfaltung könnten intraprozedural Kalkplaques gelöst und eine Embolisation verursacht haben.¹⁶⁶ Darüber hinaus könnten bei längerer Prozedurzeit mit der Portico-Prothese auch die Phasen einer extremen Hypotension während des *RVRP* länger angehalten haben, wodurch im Verlauf eine renale Ischämie bis hin zu einer akuten Tubulusnekrose ausgelöst werden kann.¹⁶⁶

Im Vergleich der elektrokardiographischen Befunde zwischen beiden Studienkohorten fallen die in der Portico-Kohorte signifikant höheren Inzidenzraten für einen LSB auf. Wie auch in dieser Studie stellt der *LSB* allgemein die häufigste Herzrhythmusstörung im Rahmen der TAVI-Prozedur dar^{170,171} und konnte bereits als Prädiktor für Mortalität identifiziert werden.^{170,172} Es ist naheliegend, dass eine solche Herzrhythmusstörung am ehesten einer intraprozeduralen mechanischen Schädigung des Reizleitungssystems aufgrund der anatomischen Nähe der Aortenklappe zu AV-Knoten und linkem Tawara-Schenkel zugrunde gelegt werden kann.¹⁷³ Mögliche Ursachen für die höhere Inzidenz in der Portico-Kohorte könnten technische Aspekte wie das Design der Prothese oder prozedurale Faktoren sein wie die häufigeren BAV mit vielleicht zu großen Ballons. Eine Studie von Lange et al.¹⁷⁴ konnte zeigen, dass eine moderate Vordilatation mit kleineren Valvuloplastieballons die Schrittmacherrate verringert. Die Autoren schlagen ein „Two-Hit“ Modell vor, nach dem als erstes die BAV mit großen Ballons das Reizleitungssystem schädigt, aber noch keine Reizleitungsstörungen auszulösen kann, während der zweite Schaden durch die Klappenentfaltung entsteht und im EKG anhand pathologischer Befunde sichtbar wird.¹⁷⁴ Ein Progress zu höhergradigen atrioventrikulären Blockierungen oder aber auch eine Dyssynchronität der Ventrikel als Folge linksventrikulären Remodellings können die Prognose des LSB stark verschlechtern.¹⁷² Längerfristig wird dies daran deutlich, dass sich die LVEF nicht verbessert bzw. die Herzinsuffizienz zunimmt.^{172,170}

In Bezug auf weitere prozedurale Einflussfaktoren könnte die *Implantationshöhe* der Portico-Prothese einen wesentlichen Einfluss auf die elektrokardiographischen

Komplikationen (LSB, Schrittmacher) gehabt haben. Ihre tiefe Implantation in den Ventrikel hinein könnte unmittelbar zu einem Gewebeschaden geführt haben und für die signifikant höhere Schrittmacherrate im Vergleich zur supraannularen Symetis-Prothese verantwortlich gewesen sein.^{175,176} Vor dem Hintergrund, dass ein neu aufgetretener LSB mit einer höheren *Schrittmacherrate* assoziiert ist^{170,177}, scheint es nicht verwunderlich zu sein, dass Schrittmacherimplantationen in der Portico-Gruppe signifikant häufiger durchgeführt wurden. Die häufigste Indikation für eine Schrittmacherimplantation bestand in einem *kompletten AV-Block*, der sich z.B. initial zusätzlich zu einem LSB entwickelt haben könnte. Außerdem wäre denkbar, dass ein insgesamt schlechteres Risikoprofil für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen in der Portico-Gruppe wie eine längere QT-Zeit¹⁷⁰ oder bislang unbekannte Risikofaktoren zusätzlich einen negativen Einfluss auf das Reizleitungssystem hatten.

Die Schrittmacherrate kann trotz der Leitlinien auch abhängig sein von dem *Studienzentrum* bzw. der vor Ort geltenden und umgesetzten Indikationen zur Schrittmacherimplantation. Zwar bleiben in dieser Einzelcenterstudie die Bedingungen ähnlich, jedoch sollte berücksichtigt werden, dass z.B. eine Übertherapie mit Schrittmachern nicht ausgeschlossen werden kann. Zwar ist die Schrittmacherabhängigkeit eine häufige Komplikation der TAVI, jedoch ist die Studienlage über einen Zusammenhang mit erhöhter Sterblichkeit kontrovers.^{178,179} Einerseits könnte ein Schrittmacher langfristig einen negativen Einfluss auf die LVEF haben, andererseits wirkt er protektiv bei plötzlichem Herztod.¹⁷⁹

In der Studie ergaben die Laboruntersuchungen nach dem Eingriff signifikant höhere Werte von *NT-proBNP* in der Portico- im Vergleich zur Symetis-Kohorte. Neben dem ANV gilt der NT-proBNP-Wert bislang ebenfalls als unabhängiger Mortalitätsrisikofaktor nach TAVI¹⁸⁰ und ist als Marker der Herzinsuffizienz als prognostischer Faktor zu bewerten. Bei initial vergleichbar hohen Werten für NT-proBNP impliziert die Differenz post TAVI eine größere kardiale Belastung mit der Transkatheterklappe von Portico, was zu den schlechteren Ergebnissen im Vergleich zur Symetis-Prothese passend erscheint. Um Risikopopulationen besser identifizieren zu können, wäre in Zukunft denkbar, dass der *NT-proBNP*-Wert als eines der Biomarker in Risikoscores aufgenommen wird, um vor allem das mittel- bis langfristige Risiko post TAVI besser abschätzen zu können.

Labortechnisch sollte weiterhin nicht unerwähnt bleiben, dass in der Portico-Kohorte trotz ähnlicher Ausgangswerte das *Hb-Minimum* nach der TAVI bis zur Entlassung signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe (9,0g/dl vs. 9,4g/dl; p=0,038). Bereits innerhalb der ersten 72h nach Implantation der Portico-Prothese *fiel der Hb* durchschnittlich um 1,7g/dl (vs. 1,6g/dl; p=0,049). Königstein et al. haben festgestellt, dass allerdings erst ab einem Hb-Abfall von >3g/dl eine signifikant höhere Mortalität zu erwarten ist und dass insbesondere die Transfusion von *Erythrozytenkonzentraten* ein starker Prädiktor für erhöhte Sterblichkeit bei TAVI-Patienten ist.¹⁸¹ Allerdings ergab die Untersuchung der transfundierten Erythrozytenkonzentrate sowie der vaskulären und Blutungskomplikationen in dieser Forschungsarbeit keine signifikanten Unterschiede.

Neben den bereits erwähnten Komplikationen ANV, LSB und Schrittmacherabhängigkeit als potenzielle Ursache für die Mortalitätsdifferenzen wurde ebenfalls das Auftreten von *neuen PVL* als bekannte Problematik post TAVI untersucht.

Dabei konnte gezeigt werden, dass echokardiographisch gemessene höhergradige PVL (AI \geq II°) in beiden Kohorten mit einem Anteil von unter 15% den geringsten Anteil ausmachten. In der Portico-Kohorte waren sogar weniger als 10% der Patienten betroffen. Die meisten Patienten hatten unabhängig von der Prothese ein leichtgradiges PVL. In der Portico-Kohorte war der Anteil an Patienten mit höhergradigen PVL geringer als der Anteil an Patienten ohne PVL, wohingegen es in der Symetis-Kohorte andersherum war. Auch wenn der direkte Vergleich der PVL \geq II° zwischen den beiden Prothese keinen signifikanten Unterschied ergeben hat, muss berücksichtigt werden, dass bereits ein PVL I° langfristig zwar gut toleriert¹⁸², aber mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sein kann.^{183,184} Vor diesem Hintergrund haben die insgesamt günstigeren PVL-Raten möglicherweise einen Vorteil der Portico-Prothese gegenüber dem Modell von Symetis ergeben.

Auch wenn sich in der Vergangenheit ein PVL \geq II° als Prädiktor für Mortalität erwiesen hat,¹¹⁹ scheint es in dieser Studie keinen nachteiligen Effekt auf die Gesamtmortalität gehabt zu haben, da die Sterblichkeit in der Portico-Kohorte höher war, obwohl weniger Patienten ein PVL hatten. In Bezug auf die Komplikationen scheint ein Spannungsverhältnis zwischen postinterventionellen Herzrhythmusstörungen einerseits und PVL andererseits zu bestehen. Möglicherweise wirken mit der supraannularen Symetis-Prothese weniger mechanische Kräfte auf das Gewebe ein, sodass elektrokardiographische Komplikationen (LSB, Schrittmacherimplantation) seltener

vorkommen als mit der intraannularen Portico-Prothese. Im Gegenzug dazu könnten schwächere *Radialkräfte* dazu geführt haben, dass das Risiko für eine insuffiziente Abdichtung des Anulus gestiegen ist. Brinkert et al. haben herausgefunden, dass u.a. eine größere Prothese von Symetis aufgrund der geringeren Radialkraft das Risiko für höhergradige PVL nach der TAVI erhöht.¹⁸⁵ Diese Beobachtung passt zu dem Ergebnis dieser Studie, dass mit der Symetis-Prothese auch eher größere Größen als mit der Portico-Prothese gewählt wurden.

Interessanterweise wurde mit der Symetis-Prothese häufiger *nachdilatiert*, was das Risiko für die Entstehung von residuellen PVL hätte senken können.¹⁸⁶ Gleichzeitig kann das bessere Ergebnis der Portico-Prothese eher weniger mit den häufigeren BAV noch mit den dafür eingesetzten Ballongrößen erklärt werden, da diese Faktoren keinen signifikanten Einfluss auf PVL haben.¹⁸⁷ Auf der Grundlage dieser Beobachtungen liegt die Vermutung nahe, dass bei vielen Patienten unmittelbar nach direkter Implantation der Symetis-Prothese eine suboptimale Abdichtung der Prothese vorgelegen haben könnte. Dies könnte die höhere Rate an PVL begünstigt haben, die nach der Implantation mithilfe der Nachdilatationen hätte korrigiert werden müssen. Zwar ließen sich angiographisch unmittelbar nach erfolgter Klappenimplantation $AI > I^\circ$ bei knapp über 50% der Patienten ähnlich häufig feststellen ($p=0,916$), jedoch hätten initial suboptimale Positionen der Klappe im Nachhinein die Entwicklung und Aggravation von PVL fördern können.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine suboptimale Position von Transkatheterklappen Komplikationen wie Reizleitungsstörungen und PVL verursachen kann, könnte das *Resheathing* der Portico-Prothese zusätzlich zur Nachdilatation bei PVL ein potenziell vorteilhaftes Feature darstellen. Im Gegensatz zur Symetis-Prothese hätte eine zu tiefe Implantation korrigiert werden können, indem die Prothese vor ihrer vollständigen Freisetzung nachträglich durch Zug in eine höhere Position gebracht werden würde.

Dies könnte zusätzlich dazu beigetragen haben, dass die Rate an PVL mit der Portico-Prothese niedriger war.

Darüber hinaus sollten auch der *Implantationsprozess* sowie das *Klappendesign* der beiden Prothesentypen in die Überlegungen zu den unterschiedlichen PVL-Raten miteinfließen. Möglicherweise hatten diese prothesenspezifischen Faktoren auch indirekt (durch Komplikationen bedingt) einen negativen Einfluss auf das Überleben. Die

Prothese von Symetis verfügt zwar über einen Skirt, der Stentkörper und untere Krone abdeckt, allerdings bleibt die obere Krone frei, welche im Rahmen der Top-Down Entfaltung als erstes freigegeben wird. Denkbar wäre, dass an dieser Stelle oberhalb des Skirts auf Höhe der oberen Krone eine mangelhafte Abdichtung entstanden ist. Dadurch, dass auf die Prothese so lange Zugkräfte einwirken sollen, bis die obere Krone in den nativen Anulus eingehakt ist, kann Kalk an der nativen Aortenklappe im CT, die Positionierung der Prothese beeinträchtigt haben.¹⁸⁵ Die *Geometrie des nativen Aortenanulus* kann durch einen höheren Verkalkungsgrad auf Höhe der Implantation wesentlich verändert werden, was sich auf die *Exzentrizität* der implantierten Prothese auswirkt und zu Lücken zwischen der Außenfläche des Stents und der Innenfläche des nativen Anulus führen kann. Aber auch grundsätzlich größere Aortendimensionen der Patienten können den Effekt haben, dass keine optimale Abdichtung des periprothetischen Raums zustande kommen kann.^{188,189}

Anders als die Prothese von Symetis verfügt die Portico-Prothese über einen *Cuff*, der analog zur oberen Krone der Symetis-Prothese auf Höhe des Annulus eine abdichtende Funktion innehat.¹⁰⁶ Insbesondere bei Patienten mit größerer Kalklast könnte die Manschette möglicherweise, zusammen mit den großen Stentzellen, eine bessere Abdichtung gegenüber dem Anulus gewährleisten als die Symetis-Prothese.

Der natürliche Aortenanulus ist eher oval statt kreisrund, was insbesondere bei einer intraannularen Prothesenposition eine große Beeinträchtigung der Klappenfunktion darstellen könnte, wenn eine schwere exzentrische Anatomie des Anulus vorliegt.¹¹⁸ Für die Portico-Prothese gilt daher ein Verhältnis von minimaler zu maximaler Anulusachse von $\geq 0,7$ als optimal, um eine korrekte Klappenfunktion nach der Entfaltung sicherzustellen.¹¹⁸ In Anbetracht der Tatsache, dass trotz intraannularer Position der Portico-Prothese signifikant niedrigere PVL beobachtet werden konnten, kann angenommen werden, dass möglicherweise das Klappendesign einem nachteiligen Einfluss der intraannularen Position entgegengewirkt hat, sodass selbst eine hohe Kalklast innerhalb des Anulus niedrigere Raten für $PVL \geq II^\circ$ ermöglichen konnte.

Wenn man die Ergebnisse zu den *anderen Komplikationen* nach VARC-2 (Major Schlaganfall, Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Major Gefäßkomplikationen und Blutung) betrachtet, bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienkohorten. Im Zusammenhang mit den insgesamt niedrigen Inzidenzen lässt sich deshalb insgesamt eine hohe Sicherheit der TAVI-Prozedur mit beiden

Prothesenmodellen konstatieren. Obwohl unterschiedlich große Einführschleusen verwendet wurden (18F und 19F mit Portico und 18F mit Symetis), waren die Raten an vaskulären Komplikationen nicht signifikant verschieden. Auch wenn das Resheathing der Portico-Prothese zu ungünstigen Ereignissen führen kann, indem z.B. Kalkpartikel von der nativen Klappe gelöst und dadurch embolische zerebrovaskuläre Ereignisse¹⁹⁰ ausgelöst oder Klappentaschen strukturell geschädigt¹⁹¹ werden, hat eine Metaanalyse von sieben Arbeiten gezeigt, dass das Resheathing nicht zu einem erhöhten periprozeduralen Risiko führt.¹⁹² Weder auf die Sicherheit und Effektivität der TAVI-Prozedur noch auf die Haltbarkeit der Prothese hat dieses Manöver eine schädliche Wirkung.¹⁹³ Deshalb und aufgrund der niedrigen und ähnlichen periprozeduralen Komplikationsraten wird auch in dieser Studie davon ausgegangen, dass das Resheathing keinen unmittelbaren nachteiligen Einfluss auf das Outcome mit der Portico-Prothese hatte.

Analysiert und vergleicht man die Entwicklung der *Symptomatik* zwischen den beiden Prothesen vor sowie nach dem Eingriff, kann man feststellen, dass sich trotz höherer Komplikationsraten wie in Bezug auf Schrittmacherimplantationen und ANV in der Portico-Kohorte die NYHA-Klasse in beiden Kohorten 30 Tage postinterventionell signifikant gebessert hat. Zu diesem Ergebnis passt die ähnliche linksventrikuläre Pumpleistung mit beiden Prothesentypen.

Ein weiterer Aspekt, der in die Überlegungen zu den unterschiedlichen Ergebnissen in dieser Studie miteinfließen sollten, ist die bereits erwähnte *Lernkurve*, mit der nicht nur der Kontrastmittelverbrauch, sondern auch Mortalität und Komplikationen im Zusammenhang beurteilt werden können. Die Implantationen der Transkatheterklappen erfolgten gemäß den Vorgaben der Hersteller, was eine gute Grundlage für eine adäquate Erfassung der Ergebnisse geschaffen hat. Sowohl unterschiedliche Erfahrungsstände als auch unterschiedliche fachliche Kenntnisse der einzelnen intervenierenden Ärzte können das Implantationsergebnis qualitativ beeinträchtigt und so zu den höheren Sterblichkeits- und Komplikationsraten mit der Portico-Prothese von Abbott beigetragen haben.

Insgesamt sensibilisieren die Studienergebnisse für eine adäquate *Patientenselektion* und machen darauf aufmerksam, dass möglicherweise eine der untersuchten TAVI-Prothesen bei einer spezifischen Patientenpopulation eine bessere Prognose liefern könnte und daher bevorzugt implantiert werden sollte. Vor dem Hintergrund, dass sich die Prothesenauswahl am individuellen Patienten orientieren sollte, motiviert die Arbeit auch

zu weiteren Untersuchungen dieser beiden Prothesentypen. Von Interesse sind insbesondere *Risikopopulationen* und Vorteile bestimmter Prothesenmodelle, die genutzt werden könnten, um das langfristige Outcome weiter zu verbessern.

So könnte diskutiert werden, ob bei Patienten mit vorbekannten Nierenerkrankungen oder Rhythmusstörungen des Herzens die Symetis-Prothese gegenüber der Portico-Klappe bevorzugt werden sollte. Unabhängig vom Prothesentyp hat sich das ANV in dieser Studie als zweithäufigste Komplikation nach dem LSB erwiesen und könnte potenziell als *limitierender* Faktor der TAVI gesehen werden, insbesondere bei Patienten mit einer vorbekannten chronischen Nierenerkrankung, die sich durch ein ANV progressiv verschlechtern kann.¹⁶⁵ Aus diesem Grund kann in Erwägung gezogen werden, dass bei Patienten mit vorbekanntem Blockbild im EKG die Implantation der Portico-Prothese eher vermieden werden sollte. In dieser Studie war bei mehr als der Hälfte der Patienten ein chronisches Nierenversagen im CKD-Stadium ≥ 3 vorbekannt. Es ist bekannt, dass die Prävalenz von AS bei Patienten mit chronischem Nierenversagen grundsätzlich höher und mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert ist^{194,165}, weshalb in Zukunft die Minimierung renaler Komplikationen ein wichtiges Ziel sein kann.

Unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse werden im weiteren Verlauf präventiv bessere Designs entwickelt. Da ein korrektes Sizing der Transkatheterklappe für das Implantationsergebnis und für Komplikationen wie PVL und Störungen des Reizleitungssystems eine große Rolle spielt, sollten echokardiographische Techniken und die Multislice-CT präprozedural weiterhin sehr bedeutsam sein. Auf dieser Grundlage wird die Anatomie des Patienten evaluiert und das *Sizing* der Transkatheterklappe verbessert.¹⁹⁵ Die Studie konnte die bestehende Problematik eines *Ausgleichseffekts von PVL und der Schrittmacherrate* bestätigen in Abhängigkeit von Radialkräften, die auf den Anulus einwirken. Damit gemeint ist die Gefahr, dass bei der Entwicklung neuer TAVI-Systeme nur eine der beiden Komplikationen gezielt verringert werden kann, während die andere zunimmt. Es ist zu erwarten, dass dieser Zielkonflikt auch in der Entwicklung neuer Klappengenerationen Berücksichtigung finden wird.

5.3. Vergleich mit anderen Studien

In der Literatur existiert bereits eine Vielzahl an Studien zu Mortalität und Komplikationen nach VARC-2 bei TAVI-Patienten, weshalb zur besseren Einschätzung die Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen werden sollen.

Vergleicht man die *Überlebensraten* innerhalb der *ersten 30 Tage* nach dem Eingriff mit den Ergebnissen anderer Studien zu den beiden Prothesentypen, konnten keine wesentlichen Abweichungen beobachtet werden. In der Literatur beträgt die 30-Tages-Sterblichkeit mit der Portico-Prothese 2,3%-5,8%^{145,196,197,106,198} und ebenfalls bis 5,8%^{199,200} mit dem Modell von Symetis. Die Mortalitätsraten dieser nicht-randomisierten Studien passen zu den in der vorliegenden Studie konstatierten 30-Tages-Mortalität sowohl in der Portico- (6,3%) als auch in der Symetis-Kohorte (2,8%).

Auch nach 1 Jahr zeigte sich mit der Portico-Prothese ein signifikanter Überlebensnachteil. Im Vergleich zu vorherigen nicht-randomisierten Portico-Studien, in denen die *1-Jahres-Mortalität* zwischen 12,1% und 15,8%^{201,106,198,197} lag, konnte hier mit 25,2% eine höhere Sterblichkeit festgestellt werden. Im Gegensatz dazu war in der Symetis-Kohorte die 1-Jahres-Mortalität mit 12,2% vergleichbar mit den Ergebnissen der neuesten Klappengenerationen. Das SAVI-TF (Symetis ACURATE neo Valve Implantation Using Transfemoral Access) Register untersuchte die Symetis-Prothese unter realen, praxisnahen Bedingungen und dokumentierte eine 1-Jahres-Mortalität von 8,0%.²⁰² Die SCOPE-I (Safety and Efficacy Comparison Of Two TAVI Systems in a Prospective Randomized Evaluation) und SCOPE-II Studien zeigten nicht signifikant höhere Mortalitätsraten mit der Symetis-Prothese im Vergleich zur ballonexpandierbaren Sapien 3 (10,9% vs. 8,3%; p=0,27)²⁰³ oder der selbstexpandierbaren CoreValve Evolut (13% vs. 9%; p=0,13)²⁰⁴. Während diese Studien festgestellt haben, dass die Symetis-Prothese den anderen Prothesen nicht unterlegen ist, konnte unsere Studie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Prothese von Portico unter Real-world-Bedingungen konstatieren.

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie haben signifikant höhere Inzidenzen von ANV, LSB und Schrittmacherimplantationen mit der Portico-Prothese ergeben. Ein *AKI* ist eine häufige Komplikation im Rahmen der TAVI und wurde in vergangenen Studien bei bis zu 41% der Patienten beobachtet.^{205,206} In der Literatur findet man mit den beiden Prothesen auch vergleichsweise niedrige Inzidenzen im Bereich unter 10%.^{196,202} Die viel höheren Raten in unserer Studie können am ehesten damit erklärt werden, dass der Anteil an Patienten in der Studienpopulation mit einer fortgeschrittenen chronische Niereninsuffizienz im CKD-Stadium ≥ 3 sehr hoch war. Grundsätzlich kann die Häufigkeit eines AKI je nach Studie variieren, da die Pathogenese multifaktoriell ist.

Die *Schrittmacherrate* mit der Portico-Prothese war mit 22,6% zwar erhöht, allerdings noch vergleichbar mit den vorherigen Beobachtungen zu diesem Modell (8,8% bis 21,9%)^{197,145,198}. Ähnlich verhielt es sich mit der signifikant niedrigeren Schrittmacherrate in der Symetis-Gruppe, die stimmig ist mit der in vorherigen Studien.^{203,202} Allerdings wurden mit der Prothese in der Vergangenheit auch wesentlich niedrigere Schrittmacherraten unter 5% erreicht.²⁰⁷ Es ist davon auszugehen, dass mit zunehmender Erfahrung mit den neuesten Klappengenerationen Komplikationen wie die Schrittmacherabhängigkeit, die mit einer Gewebeschädigung in Verbindung gebracht werden können, weiter zurückgehen könnten. Dazu gehören auch Herzrhythmusstörungen post TAVI. Wie auch in anderen Studien¹⁴⁵ war ein AV-Block III° unabhängig von der Prothese die häufigste Indikation zur Schrittmacherimplantation. In dieser Studie stellte der *LSB* die häufigste elektrokardiographische Komplikation dar und trat in der Portico-Kohorte bei mehr als einem Drittel der Patienten und damit signifikant häufiger auf. Trotz der technischen Weiterentwicklung mit neuen Klappengenerationen sind Reizleitungsstörungen nach wie vor eine wichtige Problematik der TAVI (insbesondere mit SEV¹⁷⁸), was sich darin zeigt, dass im Vergleich zu früheren Studien die Raten für neue *LSB* vergleichbar hoch geblieben sind.^{175,172,171}

In der Studie konnten $PVL \geq II^\circ$ bei 9,2% bzw. 14,4% der Patienten nach Implantation der Portico- bzw. Symetis-Prothese diagnostiziert werden, was kongruent mit den Ergebnissen anderer Studien jeweils zu den beiden Klappenmodellen ist.^{196,204} Die signifikant höheren *PVL*-Raten in der Symetis-Kohorte, vorausgesetzt man bezieht milde *PVL I°* separat in die Berechnung ein, sind dahingehend interessant, dass die Symetis-Prothese in den SCOPE I und II Studien hinsichtlich *PVL* bereits im Vergleich zu anderen Klappenmodellen schlechter abgeschnitten hätte.^{204,203} Eine denkbare Hypothese wäre, dass das Design oder die Top-Down-Entfaltung der Symetis-Prothese möglicherweise anfälliger für die Entwicklung von *PVL* sein könnte.

In vorherigen Beobachtungsstudien wurden bereits die Prothesen von Symetis und Portico jeweils mit der ballonexpandierbaren Sapien 3 (Edwards Lifesciences) verglichen.^{145,208} Interessanterweise zeigte im Vergleich zur BEV von Edwards Lifesciences die Symetis-Prothese eine signifikant höhere Rate an $PVL \geq II^\circ$ (4.8% mit Symetis vs. 1.8% mit Sapien 3; $p = 0,01$)²⁰⁸ während die Portico-Prothese vergleichbar zur Sapien 3 war (8,2% mit Portico vs. 4,5% mit Sapien 3, $p=0,54$)¹⁴⁵. Diese

Beobachtungen lassen eine höhere Insuffizienz der Symetis vermuten und würden ebenfalls konsistent sein mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie.

Andere Komplikationen nach VARC-2 sind in dieser Studie in beiden Kohorten niedrig geblieben und haben sich nicht signifikant voneinander unterschieden. In anderen Studien, die die Portico-Prothese unter anderem mit dem Modell von Symetis und damit nicht direkt verglichen haben, haben sich vergleichbar niedrige Raten für Major Schlaganfall (0,5%-5,3%)^{201,198,209}, Major Blutung (3,8%-11,3%)^{145,196,209} und Major Gefäßkomplikation (4,9%-8,8%)^{201,197,209} ergeben. Bezüglich vaskulärer Komplikationen soll nicht unerwähnt bleiben, dass die Einführschleusen mit den beiden Prothesentypen in ähnlichen Größen verwendet wurden (18F und 19F bei Portico und 18F bei Symetis), weshalb wesentlich voneinander abweichende Raten nicht unbedingt zu erwarten gewesen wären. Mit der Portico-Prothese von Abbott könnte sogar auf eine Einführschleuse verzichtet und der effektive Außendurchmesser dadurch sogar noch stärker reduziert werden, weshalb die Prothese für Patienten mit besonders tortuösen und kalzifizierten Anatomien trotz ähnlicher Komplikationen dennoch praktikabler und sicherer sein könnte.

5.4. Limitationen und Stärken der Studie

Die vorliegende Studie befasste sich mit den Daten von insgesamt 284 gematchten Patienten. Die Größe der Studienpopulation konnte im Vergleich eine gute Grundlage für einen direkten Vergleich der beiden Prothesentypen liefern. Es handelte sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, weshalb das Risiko von Bias größer ist als bei einem prospektiven Ansatz mit Randomisierung.

Darüber hinaus berücksichtigt die Studie nur ein kurzfristiges Follow-up und liefert keine langfristigen Ergebnisse des direkten Vergleichs der beiden Prothesentypen. Hinzu kommt, dass die Informationen zu den *Todesursachen* unvollständig waren und diese demzufolge nicht analysiert und herangezogen werden konnten, um entscheidende Pathomechanismen zur Erklärung der Mortalitätsunterschiede zwischen den beiden Prothesen aufzufindig zu machen. Allerdings gehen wir davon aus, dass in beiden Kohorten jeweils die Hälfte der Todesfälle auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen ist.

Darüber hinaus könnten die signifikanten Mortalitätsunterschiede dem *PSM* und dem daraus hervorgehenden *Patientenkollektiv* zugrunde gelegen haben. Das Patientenkollektiv wurde für die Studie so ausgewählt, dass eine möglichst optimale

Grundlage für den Vergleich der beiden Klappenmodellen geschaffen wurde, indem eine begrenzte Auswahl an auserwählten Patientencharakteristika einen Einfluss auf die Zusammenstellung der Studienkohorten hatte. Durch die Reduzierung von Störfaktoren wurde das Risiko eines Selektionsbias minimiert und die interne Validität der Studie erhöht, indem nach dem Matching in beiden Studiengruppen ähnliche Risikofaktoren vorliegen. Dazu gehörten u.a. die Risikoscores, da diese selbst mehrere einzelne operative Risiken miteinschließen, die bei multimorbiden Patienten von besonderer Bedeutung sein können. Auch wenn in beiden Gruppen gleichermaßen multimorbide Patienten untersucht wurden, sollte beachtet werden, dass trotz des Vergleichs der Baseline-Charakteristika und des PSM in der Portico-Kohorte entscheidende patientenspezifische Risikofaktoren vorgelegen haben könnten, die aber nicht in das Matching oder die errechneten Risikoscores miteinbezogen worden sind und Selektionsbias hätten verursachen können.

Auch wenn nicht alle Faktoren im PSM Berücksichtigung finden können, sollte es in dieser Studie im Vergleich zu anderen Beobachtungsstudien als große Stärke gesehen werden, da das Matching trotz retrospektiven Studiendesigns ohne Randomisierung eine ähnliche Zusammensetzung der Studienkohorten sicherstellen und dadurch die Basis für eine gute Vergleichbarkeit schaffen konnte. Diese Methode stellte eine gute Alternative zur Randomisierung dar und konnte zu einer höheren internen Validität beitragen.

In der vorliegenden Arbeit war keine Randomisierung vorgesehen. Dafür handelte es sich jedoch um eine *Real-world-Studie*, die auf realitätsnahen TAVI-Verfahren basierte, wie sie in der klinischen Praxis durchgeführt werden. Der Vorteil dieser Real-world-Studie ist, dass die beobachteten Komplikationsraten potenziell weniger unterschätzt werden, wie es möglicherweise bei randomisierten klinischen Studien aufgrund kontrollierter Rahmenbedingungen der Fall sein könnte. Eine Analyse unter Real-world-Bedingungen erhebt dagegen den Anspruch, die Patientenverläufe, Behandlungswege und ihre Wirksamkeit besser verstehen zu können.

Hinsichtlich der beobachteten Komplikationsraten muss berücksichtigt werden, dass für ihre Untersuchung dieselben Patienten herangezogen wurden wie bereits für die Hauptanalyse, die den Fokus auf die Mortalität legte. Es handelte sich daher um eine *exploratorische Analyse*, weshalb die Aussagekraft bezüglich der Komplikationen insgesamt nur vorsichtig beurteilt werden sollte. Dadurch, dass die genannten Komplikationen zudem multifaktoriell bedingt sind, ist es schwer, den Klappentyp isoliert zu untersuchen und Confounder zuverlässig zu eliminieren. In Bezug auf die

Klappengrößen sollte nicht unerwähnt bleiben, dass diese nicht einheitlich erhältlich sind. Während die Symetis-Prothese in den Größen S, M und L eingesetzt wurde, stand die Portico-Klappe in den Größen 23mm bis 29mm und mit einer Prothesengröße mehr zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde von einem statistischen Vergleich abgesehen.

Ein weiterer Aspekt ist, dass die Arbeit an einem *einzelnen* «*high volume*» Zentrum in Frankfurt am Main stattgefunden hat, weshalb die Studienergebnisse nicht auf andere Bedingungen extrapoliert werden können. Um die Validität zu erhöhen ist es erforderlich, dass die Ergebnisse auf multizentrischer Ebene bestätigt werden.

In dieser Studie wurden ausschließlich AS-Patienten im Alter von mindestens 80 Jahren beobachtet und *Bikuspidalklappen* und *ViV* ausgeschlossen. Nach wie vor liegen keine Daten zu Patienten *<50 Jahren* vor, was höchstwahrscheinlich Thema künftiger Studien sein wird. Patienten mit *Bikuspidalklappen* und *ViV*-Prozeduren sollten eventuell separat untersucht werden, da Studienergebnisse von einem durchschnittlichen Patientenspektrum eine deduktive Schlussfolgerung bzw. Übertragung auf besondere Patientenpopulationen nicht sinnvoll ermöglichen.²¹⁰

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Arbeit ist, dass nicht nur periprozedurale Ergebnisse präsentiert, sondern die Mortalität *bis hin zu 2 Jahre* nach der TAVI analysiert wurde. Gerade bei einem älteren multimorbiden Patientenkollektiv könnten bereits kürzere Überlebensvorteile mit einer der beiden Prothesen sehr wertvoll sein. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Altersgrenze für die Indikation zur TAVI in Zukunft voraussichtlich weiter sinken wird, ist eine gute langfristige Prognose unabdingbar. Hierfür sollten auch längerfristige Nachuntersuchung der TAVI-Patienten über mehrere Jahre erfolgen, um Aussagen über die *Beständigkeit* der beiden unterschiedlichen SEV treffen zu können. Aufgrund der starren Stents und der großen Dynamik der Aortenwurzel ist eine unnatürliche Ermüdungsspannung in den Taschensegeln im langfristigen Verlauf zu erwarten.²¹¹

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Aortenklappenstenose stellt in Europa und Nordamerika das häufigste Klappenitium dar und ist vor allem auf eine degenerative Genese zurückzuführen. Da das Auftreten erster Symptome mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, ist die transfemorale Aortenklappenimplantation mittels Katheter (TAVI) als minimalinvasive Therapie schon seit längerem eine Alternative zum operativen Ersatz der Aortenklappe und aktuelles Thema der Forschung. Zwar existiert eine Vielzahl an Transkatheterklappen und es werden fortlaufend neue Generationen entwickelt, allerdings liegt bislang noch keine Studie vor, die einen direkten Vergleich der intraannularen Portico-Prothese (Abbott) mit der ebenfalls selbstexpandierbaren, aber supraannularen, Symetis-Prothese (Boston Scientific) präsentiert.

Methoden:

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 142 gematchten (nach Alter, BMI, NYHA-Klasse, EuroScore, insulinpflichtiger Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, COPD, KHK, präinterventionelle eGFR, cAVK, Schlaganfall, TIA in der Vorgeschichte) Patienten je Klappenmodell im medianen Alter von 83 Jahren, die sich mit einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose im Zeitraum vom 12.10.2015 bis zum 07.01.2020 einer transfemorale TAVI im Universitätsklinikum in Frankfurt am Main unterzogen. Untersucht wurde als primärer Endpunkt die Gesamtmortalität nach 1 Jahr. Darüber hinaus wurden mittels multivariater Cox-Regression unabhängige Risikofaktoren identifiziert. Als sekundäre Endpunkte wurden Komplikationen innerhalb von 30 Tagen gemäß den Definitionen des Valve Academic Research Consortium (VARC) 2 gewählt wie die Implantationen neuer Schrittmacher, paravalvuläre Leckage, Gefäßkomplikationen und akutes Nierenversagen. Analysiert wurden außerdem prozedurale Faktoren, die Symptomatik anhand der NYHA-Klasse sowie einige Laborparameter vor und nach der TAVI.

Ergebnisse:

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die 1-Jahres-Mortalität mit der Portico-Prothese signifikant höher ist als mit der Symetis-Prothese (25,2% vs. 12,2%; $p=0,011$). Dabei gelten neben der Portico-Prothese eine reduzierte linksventrikuläre Funktion und die NYHA-Klassen III/IV gemäß multivariater Cox-Regressionsanalyse als unabhängige

Risikofaktoren. Postinterventionell war in der Portico-Kohorte ein neuer Linksschenkelblock (34,5% vs. 23,2%; $p=0,036$), die Implantation neuer Schrittmacher (22,6% vs. 11,8%; $p=0,011$) sowie ein akutes Nierenversagen (25,5% vs. 12,8%; $p=0,006$) signifikant häufiger. Hinsichtlich prozedurbezogener Faktoren hat sich herausgestellt, dass mit der Symetis-Prothese häufiger nachdilatiert (41,5% vs. 25,3%; $p=0,004$), mit der Portico-Prothese hingegen häufiger vordilatiert (92,2% vs. 82,3%; $p=0,012$) wurde. Außerdem wurde in der Portico-Kohorte signifikant mehr Kontrastmittel eingesetzt und das Verfahren mit der Durchleuchtung dauerte signifikant länger. Echokardiographisch resultierte post TAVI mit der Symetis-Prothese eine signifikant andere bzw. günstigere Verteilung der Aortenklappeninsuffizienzgrade. Laborchemisch war der Wert für NT-proBNP als biochemischer Marker für eine Herzinsuffizienz signifikant höher als in der Symetis-Gruppe.

Schlussfolgerung:

Diese Arbeit zeigte eine signifikant höhere Mortalität nach 1 Jahr mit der Portico-Prothese im direkten Vergleich mit der Symetis-Prothese. Außerdem ergab der Vergleich signifikant höhere Komplikationsraten in der Portico-Kohorte hinsichtlich Schrittmacherimplantationen, neuem Linksschenkelblock und akutem Nierenversagen. Weitere Studien sollten die beiden Prothesen im längerfristigen Verlauf vergleichend analysieren. Die Ergebnisse dieser Studie können zur Optimierung neuer Klappengenerationen beitragen, indem sie auf potenziell prognosebestimmende Aspekte des Designs und der Implantationstechnik aufmerksam machen. Außerdem sensibilisiert die Studie für eine individuell für jeden Patienten angepasste Prothesenauswahl. Möglicherweise sollte bei Vorerkrankungen der Niere oder bei vorbekannten Herzleitungsstörungen die Symetis- gegenüber der Portico-Prothese vorgezogen werden.

Summary

Background:

Aortic valve stenosis is the most common valve condition in Europe and North America and is mainly due to a degenerative process. Since the onset of symptoms is associated with a poor prognosis, transfemoral aortic valve implantation via catheter (TAVI) as a minimally invasive therapy has long been an alternative to surgical replacement of the aortic valve and is a current topic of research. Although a variety of transcatheter valves exist and new generations are continuously being developed, no study has yet presented a direct comparison of the intraannular Portico (Abbott) prosthesis with the likewise self-expandable, but supraannular, Symetis (Boston Scientific).

Methods:

A retrospective analysis of 142 matched (to age, BMI, NYHA class, EUROScore, insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension, COPD, coronary heart disease, preinterventional eGFR, cerebrovascular disease, stroke, history of TIA) patients per valve model with a median age of 83 years who underwent transfemoral TAVI with severe symptomatic aortic valve stenosis within the period from 12 October 2015 to 7 January 2020 at the University Hospital in Frankfurt am Main was performed. The primary endpoint was all-cause 1-year mortality. Independent risk factors were identified using a multivariate Cox regression. Secondary endpoints included complications within 30 days according to the definitions of the Valve Academic Research Consortium (VARC) 2 such as permanent pacemakers implantation, paravalvular leak, vascular complications and acute renal failure. Procedural factors, functional capacity according to NYHA class and several laboratory parameters before and after TAVI were also analysed.

Results:

This study shows that 1-year mortality was significantly higher with the Portico prosthesis than with the Symetis prosthesis (25.2% vs. 12.2%; $p=0.011$). Besides the Portico prosthesis, reduced left ventricular ejection fraction and NYHA classes III/IV were found to be independent risk factors according to multivariate Cox regression analysis. Post-intervention, new left bundle branch block (34.5% vs. 23.2%; $p=0.036$), permanent pacemaker implantation (22.6% vs. 11.8%; $p=0.011$) and acute renal failure (25.5% vs. 12.8%; $p=0.006$) were significantly more frequent in the Portico cohort. With regard to

procedure-related factors, post-dilation was more frequent with the Symetis prosthesis (41.5% vs. 25.3%; $p=0.004$), whereas pre-dilation was more frequent with the Portico prosthesis (92.2% vs. 82.3%; $p=0.012$). In addition, significantly more contrast dye was used in the Portico cohort and fluoroscopy time was significantly longer. Echocardiography analyses showed a more favourable distribution?? of aortic valve regurgitation degrees after TAVI with the Symetis prosthesis. Regarding laboratory parameters, NT-proBNP-values, a biomarker of heart failure, was significantly higher in the Portico group.

Conclusion

This study showed a significantly higher 1-year mortality with the Portico prosthesis when compared directly with the Symetis prosthesis. Patients who received a Portico prosthesis showed higher rates of pacemaker implantations, new left bundle branch block and acute renal failure. Future studies should compare the two prostheses in the longer term. The results of this study could contribute to the optimisation of newer generations of valves by pointing out to potentially prognosis-determining aspects of the valve's design and implantation technique. In addition, the study raises awareness for an individualised prosthesis selection for each patient. The Symetis prosthesis could be preferred over the Portico prosthesis in patients with pre-existing kidney disease or pre-existing conduction disturbances.

Literaturverzeichnis

1. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000;84(6):670-673. doi:10.1136/heart.84.6.670
2. Pisani G, Scaffa R, Ieropoli O, et al. Role of the sinuses of Valsalva on the opening of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(4):999-1003. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.03.060
3. Paulis R de, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(3):313-321. doi:10.21037/acs.2019.04.16
4. Yacoub MH, Kilner PJ, Birks EJ, Misfeld M. The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(3 Suppl):S37-43. doi:10.1016/s0003-4975(99)00745-6
5. Silver MA, Roberts WC. Detailed anatomy of the normally functioning aortic valve in hearts of normal and increased weight. *Am J Cardiol*. 1985;55(4):454-461. doi:10.1016/0002-9149(85)90393-5
6. Charitos EI, Sievers H-H. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(1):53-56. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.18
7. Cook AC, Anderson RH. Attitudinally correct nomenclature. *Heart*. 2002;87(6):503-506. doi:10.1136/heart.87.6.503
8. Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg; 2010.
9. Bellhouse BJ, Bellhouse FH. Mechanism of closure of the aortic valve. *Nature*. 1968;217(5123):86-87. doi:10.1038/217086b0
10. Sutton JP, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(2):419-427. doi:10.1016/0003-4975(94)00893-c
11. Clayton B, Morgan-Hughes G, Roobottom C. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *Br J Radiol*. 2014;87(1033):20130595. doi:10.1259/bjr.20130595
12. Apitz J. BJ. *Leitlinien Zur Diagnostik Und Therapie in Der Pädiatrischen Kardiologie: 8 Aortenstenose (Subvalvulär, Valvular Und Supravalvular) (S2)*. Elsevier, Urban & Fischer; 2007.

13. Mack G, Silberbach M. Aortic and pulmonary stenosis. *Pediatr Rev.* 2000;21(3):79-85. doi:10.1542/pir.21-3-79
14. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(11):609-661. doi:10.1016/j.cpcardiol.2007.07.002
15. Bonow R, Carabello B, Leon A de, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1486-1582. doi:10.1016/s0735-1097(98)00454-9
16. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
18. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;111(7):920-925. doi:10.1161/01.CIR.0000155623.48408.C5
19. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-1243. doi:10.1016/S0195-668X(03)00201-X
20. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-634. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3
21. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-2496. doi:10.1093/eurheartj/ehs109
22. Mundigler G, Mascherbauer J, Kasimir M-T, Bergler-Klein J. Aortenstenose: Diagnostik, Verlauf und Therapie. *Wiener Klin Wochenschr Educ.* 2009;4(2):91-111. doi:10.1007/s11812-009-0055-7
23. Baumgartner H WT. Aortic stenosis. *ESC CardioMed. 3 edn ed. Oxford, UK: Oxford University Press.* 2018:1641-1658. doi:10.1093/med/9780198784906.001.0001
24. Flachskampf FA, Daniel WG. Aortenstenose. *Internist.* 2004;45(11):1281-1292. doi:10.1007/s00108-004-1285-5

25. Eichstädt H, Reichert M, Stoermer B, Reichert H, Haase U. Herzerkrankungen im Röntgen-Thorax-Bild. Teil 2. *Radiologe*. 1999;39(2):164-172. doi:10.1007/s001170050492
26. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, et al. Diagnostische herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(8):475-512. doi:10.1007/s00392-008-0686-1
27. Erbel R. Aortenstenose – welche diagnostischen Algorithmen und welche Therapie? *Herz*. 2020;45(7):703-714. doi:10.1007/s00059-020-04980-6
28. Geiger H. ZP. Echo-Standards Klappenstenosen//Valve Stenosis. *Austrian Journal of Cardiology*. 2018;25(11-12):322-331.
29. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60(4):727-800. doi:10.1093/ejcts/ezab389
30. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923
31. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254-275. doi:10.1093/ehjci/jew335
32. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-2492. doi:10.1161/CIR.0000000000000029
33. Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis: new evidence, more questions. *Circulation*. 2013;128(16):1729-1732. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005718
34. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123(8):887-895. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983510

35. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel M-A. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1835-1848. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.045
36. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1220-1225. doi:10.1016/0735-1097(93)90249-z
37. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):642-648. doi:10.1161/01.ATV.0000255952.47980.c2
38. Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. In: Baumgartner H, Baumgartner H, Walther T, eds. *ESC CardioMed*. Oxford University Press; 2018:1641-1658.
39. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106(17):2224-2230. doi:10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2
40. Côté C, Pibarot P, Després J-P, et al. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart*. 2008;94(9):1175-1180. doi:10.1136/hrt.2007.125740
41. Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, Young SG, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation*. 2006;114(19):2065-2069. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634139
42. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999;286(5446):1946-1949. doi:10.1126/science.286.5446.1946
43. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):554-561. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.072
44. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103(11):1522-1528. doi:10.1161/01.cir.103.11.1522
45. Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S, et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020;41(8):933-939. doi:10.1093/eurheartj/ehz591
46. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:57-64. doi:10.1093/eurheartj/9.suppl_e.57

47. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia polska*. 2016;74(10):1037-1147. doi:10.5603/KP.2016.0141
48. Braunwald E. Aortic Stenosis: Then and Now. *Circulation*. 2018;137(20):2099-2100. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033408
49. Mas-Peiro S, Vasa-Nicotera M, Weiler H, et al. Thirty-Day Outcomes in 100 Consecutive Patients Undergoing Transfemoral Aortic Valve Replacement With the Portico Valve on an All-Corner Basis. *J Invasive Cardiol*. 2017;29(12):431-436.
50. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35(1):41-46. doi:10.1136/hrt.35.1.41
51. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-617. doi:10.1056/NEJM200008313430903
52. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151-156. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170
53. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. *Circulation*. 2015;131(11):969-971. doi:10.1161/circulationaha.115.014846
54. Díez JG. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): the hype and the hope. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(3):298-301.
55. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):S45-60. doi:10.1093/ejcts/ezs533
56. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602
57. Salzberg SP, Corti R, Biaggi P, Grünenfelder J. Der moderne Aortenklappenersatz: minimalinvasiv oder «TAVI». *Swiss Med Forum*. 2014;14(38). doi:10.4414/smf.2014.02045
58. Brose S, Autschbach R, Engel M, Rauch T, Rauch FW. Patientenadaptierte Klappenselektion: biologischer vs. mechanischer Herzklappenersatz bei

- Aortenklappenvitien. *Z Kardiol.* 2001;90(Suppl 6):48-57.
doi:10.1007/s003920170008
59. Wang A, Kevin Harrison J, Bashore TM. Balloon aortic valvuloplasty. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 1997;40(1):27-36. doi:10.1016/S0033-0620(97)80020-5
 60. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(25):e1159-e1195. doi:10.1161/CIR.0000000000000503
 61. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2012;105(3):146-152. doi:10.1016/j.acvd.2012.01.005
 62. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT? *The Lancet.* 1986;327(8472):63-67. doi:10.1016/S0140-6736(86)90716-6
 63. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J.* 1992;13(5):704-708. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060238
 64. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *The Lancet.* 2000;356(9239):1403-1405. doi:10.1016/S0140-6736(00)02844-0
 65. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-3008. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8
 66. Mas-Peiro S, Fichtlscherer S, Walther C, Vasa-Nicotera M. Current issues in transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Dis.* 2020;12(4):1665-1680. doi:10.21037/jtd.2020.01.10
 67. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006;113(6):842-850. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582882

68. Sack S, Naber C, Kahlert P, et al. Die perkutane Herzklappenimplantation in Aortenposition. *Herz*. 2005;30(5):433-437. doi:10.1007/s00059-005-2726-1
69. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2005;64(3):322-326. doi:10.1002/ccd.20299
70. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
71. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-1981. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.556
72. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
73. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-1798. doi:10.1056/NEJMoa1400590
74. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616
75. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052
76. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885
77. Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456
78. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe

- aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(5):319-325. doi:10.1055/s-0032-1323155
79. Geschäftsstelle D. Studienprotokoll_Version1.2_Stand 01.01.2020. Accessed April 18, 2022. https://www.aortenklappenregister.de/images/pdf/studienprotokoll_aoklreg_2020.pdf
80. Herzstiftung D. Deutscher Herzbericht 2020. Published June 22, 2021. Accessed December 19, 2021. <https://www.herzstiftung.de/e-paper/#0>
81. Branny M, Branny P, Hudec M, et al. Alternative access routes for transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Cor Vasa.* 2017;59(1):e10-e16. doi:10.1016/j.crvasa.2017.01.024
82. Scherzer S, Kreiner G, Stelzmüller M-E, Wisser W, Neunteufl T. Transkatheter-Aortenklappenimplantation – "TAVI". *Wiener Klin Wochenschr Educ.* 2011;6(4):130-138. doi:10.1007/s11812-011-0014-y
83. Scheidt W von, Welz A, Pauschinger M, et al. Interdisciplinary consensus on indications for transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TF-TAVI). *Clinical Research in Cardiology.* 2020;109(1):1-12. doi:10.1007/s00392-019-01528-5
84. Kofler M, Unbehaun A, Klein C, et al. Zugangswege der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2019;33(3):165-172. doi:10.1007/s00398-018-0275-1
85. Gommeaux A, Manchuelle A. Les différentes prothèses pour le TAVI. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2019;68(6):434-438. doi:10.1016/j.ancard.2019.09.022
86. Santangelo G, Ielasi A, Pellicano M, Latib A, Tespili M, Donatelli F. An Update on New Generation Transcatheter Aortic Valves and Delivery Systems. *J Clin Med.* 2022;11(3). doi:10.3390/jcm11030499
87. Gimv. JenaValve. Published May 4, 2022. Accessed May 4, 2022. <https://www.gimv.com/de/portfolio/health-and-care/jenavalve>
88. Treede H, Rastan A, Ferrari M, Ensminger S, Figulla H-R, Mohr F-W. JenaValve. *EuroIntervention.* 2012;8 Suppl Q:Q88-93. doi:10.4244/EIJV8SQA16
89. Treede H, Mohr F-W, Baldus S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve™ system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(6):e131-8. doi:10.1093/ejcts/ezs129

90. First in Man Study of the JenaValve TAVI Plus System Transfemoral - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Published May 5, 2022. Accessed May 5, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818959?cond=jenavalve&draw=2&rank=1>
91. Jenavalve - JenaValve Technology . JenaValve Receives CE Mark for Trilogy™ - Jenavalve. Published August 17, 2021. Accessed May 4, 2022. <https://jenavalve.com/jenavalve-receives-ce-mark/>
92. Meredith IT, Hood KL, Haratani N, Allocco DJ, Dawkins KD. Boston Scientific Lotus valve. *EuroIntervention*. 2012;8 Suppl Q:Q70-4. doi:10.4244/EIJV8SQA12
93. Boston Scientific Announces LOTUS Edge™ Aortic Valve System Voluntary Recall and Product Discontinuation. *FDA*. Published <time datetime="2022-01-27T16:38:39Z">Thu, January 27, 2022 - 16:38</time>. Accessed September 20, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/boston-scientific-announces-lotus-edgetm-aortic-valve-system-voluntary-recall-and-product#recall-announcement>.
94. SURPERFORMANCE. Boston Scientific Announces Lotus Edge Aortic Valve System Voluntary Recall and Product Discontinuation | MarketScreener. Published September 20, 2022. Accessed September 20, 2022.
95. Schäfer A, Conradi L, Schäfer U, Blankenberg S, Reichenspurner H. TAVI für alle. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2019;33(3):155-164. doi:10.1007/s00398-018-0265-3
96. Wiegerinck EMA, van Kesteren F, van Mourik MS, Vis MM, Baan J. An up-to-date overview of the most recent transcatheter implantable aortic valve prostheses. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(1):31-45. doi:10.1586/17434440.2016.1120665
97. PCR Online. Boston Scientific: ACURATE neo™ Transfemoral and ACURATE neo™: Transapical Aortic Valve Systems. Published September 21, 2020. Accessed September 21, 2020. <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/TAVI-Atlas/Techniques/Devices/Boston-Scientific-ACURATE-neo-Transfemoral-and-ACURATE-neo-Transapical-Aortic-Valve-Systems>
98. Seiffert M, Conradi L, Kloth B, et al. Single-centre experience with next-generation devices for transapical aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(1):39-45; discussion 45. doi:10.1093/ejcts/ezu041
99. Möllmann H, Walther T, Siqueira D, et al. Transfemoral TAVI using the self-expanding ACURATE neo prosthesis: one-year outcomes of the multicentre "CE-

- approval cohort". *EuroIntervention*. 2017;13(9):e1040-e1046. doi:10.4244/EIJ-D-17-00187
100. Möllmann H, Diemert P, Grube E, Baldus S, Kempfert J, Abizaid A. Symetis ACURATE TF™ aortic bioprosthesis. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl:S107-10. doi:10.4244/EIJV9SSA22
 101. Kovac J, Baron JH, Jilaihawi H, Chin DT. Novel TAVI designs. *Cor Vasa*. 2017;59(1):e42-e50. doi:10.1016/j.crvasa.2017.01.014
 102. www.bostonscientific.com. ACURATE neo valve design. Published September 24, 2020. Accessed September 24, 2020. <https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/transcatheter-heart-valve/acurate-tavi-valve-system/design.html>
 103. [Http://fyra.io](http://fyra.io). Transcatheter Aortic Valve Implantation - Cardiac Interventions Today. Published September 24, 2020. Accessed September 24, 2020. <https://citoday.com/device-guide/european/299>
 104. Lamm G. Devices und technische Aspekte bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) // Devices and technical aspects in TAVI. *Austrian Journal of Cardiology*. 2020;27(11-12):376-380.
 105. Abbott MediaRoom. Abbott Receives FDA Approval for Minimally Invasive Portico™ with FlexNav™ TAVR System to Treat Patients with Aortic Valve Disease. Published December 19, 2021. Accessed December 19, 2021. <https://abbott.mediaroom.com/2021-09-20-Abbott-Receives-FDA-Approval-for-Minimally-Invasive-Portico-TM-with-FlexNav-TM-TAVR-System-to-Treat-Patients-with-Aortic-Valve-Disease>
 106. Linke A, Holzhey D, Möllmann H, et al. Treatment of Aortic Stenosis With a Self-Expanding, Resheathable Transcatheter Valve: One-Year Results of the International Multicenter Portico Transcatheter Aortic Valve Implantation System Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):e005206. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005206
 107. Sinning J-M, Werner N, Nickenig G, Grube E. Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2012;8(2):9-12. doi:10.14797/mdcj-8-2-9
 108. Tzikas A, Chrissoheris M, Halapas A, Spargias K. Portico™ Transcatheter Heart Valve. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56 Suppl A:15-19.
 109. Vietmeier K. Understanding the Unique Properties of Nitinol Portico™ Transcatheter Aortic Valve Implantation System. 2015.

110. Tzikas A, Amrane H, Bedogni F, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Portico System: 10 Things to Remember. *J Interv Cardiol.* 2016;29(5):523-529. doi:10.1111/joic.12322
111. [Http://fyra.io](http://fyra.io). Portico Valve - Cardiac Interventions Today. Published September 17, 2020. Accessed September 17, 2020. <https://citoday.com/articles/2012-july-aug/portico-valve>
112. van Wely M, Bruschi G, Bedogni F, et al. Clinical Outcomes of the Portico Transcatheter Aortic Valve Delivered via Alternative Access: 30-Day and 1-Year Results of the Portico ALT Study. *J Invasive Cardiol.* 2020.
113. *Understanding the Unique Properties of Nitinol Portico™ Transcatheter Aortic Valve Implantation System.* 2015.
114. Editors M. St. Jude's Portico Transcatheter Aortic Valve Implanted in Human (Exclusive Pics) |. Published May 18, 2023. Accessed May 18, 2023. <https://www.medgadget.com/2011/06/st-judes-portico-transcatheter-aortic-valve-implanted-in-human-exclusive-pics.html>
115. Taramasso M, Denegri A, Kuwata S, et al. Feasibility and safety of transfemoral sheathless portico aortic valve implantation: Preliminary results in a single center experience. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2018;91(3):533-539. doi:10.1002/ccd.27100
116. Mike Morrissey. Portico With FlexNav TAVI System: Enhancing Innovative Technology to Optimize Patient Outcomes and Physician Experience| PCRonline. Published September 20, 2020. Accessed September 20, 2020. <https://www.pronline.com/Cases-resources-images/Industry-partner-perspectives/Sponsored-content/2020/Portico-FlexNav-System-aortic-stenosis-severe-renal-impairment-diffuse-iliac-atherosclerosis>
117. Understanding the Unique Properties of Nitinol Portico™ Transcatheter Aortic Valve Implantation System | Radcliffe Cardiology. Published December 19, 2021. Accessed December 19, 2021. <https://www.radcliffecardiology.com/articles/understanding-unique-properties-nitinol-porticotm-transcatheter-aortic-valve-implantation#CitationTab>
118. Manoharan G, Spence MS, Rodés-Cabau J, Webb JG. St Jude Medical Portico valve. *EuroIntervention.* 2012;8 Suppl Q:Q97-101. doi:10.4244/EIJV8SQA18

119. Costa G, D'Errigo P, Rosato S, et al. Long-term outcomes of self-expanding versus balloon-expandable transcatheter aortic valves: Insights from the OBSERVANT study. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2021;98(6):1167-1176. doi:10.1002/ccd.29701
120. Kleczyński P, Dziewierz A, Daniec M, et al. Impact of post-dilatation on the reduction of paravalvular leak and mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Kardiologia polska*. 2017;75(8):742-748. doi:10.5603/KP.2017.0152
121. Wang N, Lal S. Post-dilatation in transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Interven Cardiol*. 2017;30(3):204-211. doi:10.1111/joic.12378
122. Valkov V, Kalchev D, Kostadinov A, Kashlov Y, Kanazirev B. SNARE MANEUVER FOR MANAGEMENT OF LOW TAVI IMPLANTATION - CLINICAL CASE. *JofIMAB*. 2018;24(2):2034-2037. doi:10.5272/jimab.2018242.2034
123. Conzelmann L, Würth A, Schymik G. „Wire skills“ zur Transkatheter-Aortenklappenimplantation. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2018;32(6):434-443. doi:10.1007/s00398-018-0220-3
124. Tarantini G, Gasparetto V, Napodano M, Fraccaro C, Gerosa G, Isabella G. Valvular leak after transcatheter aortic valve implantation: a clinician update on epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *American journal of cardiovascular disease*. 2011;1(3):312-320.
125. Stundl A, Rademacher M-C, Descoups C, et al. Balloon post-dilatation and valve-in-valve implantation for the reduction of paravalvular leakage with use of the self-expanding CoreValve prosthesis. *EuroIntervention*. 2016;11(10):1140-1147. doi:10.4244/EIJY15M11_04
126. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Kardiologe*. 2020;14(3):182-204. doi:10.1007/s12181-020-00398-w
127. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13. doi:10.1016/s1010-7940(99)00134-7

128. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(5):695-700. doi:10.1016/j.ejcts.2004.02.022
129. Roques F. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24(9):882. doi:10.1016/S0195-668X(02)00799-6
130. Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, et al. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart.* 2006;92(12):1817-1820. doi:10.1136/hrt.2005.083204
131. Kobayashi KJ, Williams JA, Nwakanma LU, et al. EuroSCORE predicts short- and mid-term mortality in combined aortic valve replacement and coronary artery bypass patients. *J Card Surg.* 2009;24(6):637-643. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00906.x
132. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 744-5. doi:10.1093/ejcts/ezs043
133. Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF, et al. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology.* 2013;126(1):15-23. doi:10.1159/000351438
134. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S23-42. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.056
135. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S43-62. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.055
136. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1411-1418. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.03.002
137. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.M146
138. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major

- morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(2):222-228. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963157
139. Hartert M, Abugameh A, Vahl C-F. Herausforderung Porzellanaorta. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2013;27(6):391-398. doi:10.1007/s00398-013-1039-6
140. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(1):6-23. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.002
141. Kuck K-H, Eggebrecht H, Figulla HR, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkathetären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologe*. 2015;9(1):11-26. doi:10.1007/s12181-014-0622-8
142. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011;32(2):205-217. doi:10.1093/eurheartj/ehq406
143. Elgendy IY, Gad MM, Mahmoud AN, et al. Meta-analysis Comparing Outcomes of Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020;128:202-209. doi:10.1016/j.amjcard.2020.05.007
144. Thiele H, Kurz T, Feistritzer H-J, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*. 2020;41(20):1890-1899. doi:10.1093/eurheartj/ehaa036
145. Mas-Peiro S, Seppelt PC, Weiler H, et al. A Direct Comparison of Self-Expandable Portico Versus Balloon-Expandable Sapien 3 Devices for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Case-Matched Cohort Study. *J Invasive Cardiol*. 2019;31(7):E199-E204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257214/>
146. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2173-2195. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.011
147. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2010;121(7):870-878. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.855866

148. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):1427-1432. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.026
149. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1043-1052. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.003
150. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2008;29(11):1463-1470. doi:10.1093/eurheartj/ehn183
151. Hayashida K. Hybrid Operating Rooms for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Must-Have or Nice to Have? *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(21):2204-2206. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.037
152. Schächinger V, Nef H, Achenbach S, et al. Leitlinie zum Einrichten und Betreiben von Herzkatheterlaboren und Hybridoperationssälen/Hybridlaboren. *Kardiologe.* 2015;9(1):89-123. doi:10.1007/s12181-014-0631-7
153. Sündermann S, Unbehaun A, Meyer A, Falk V, Kempfert J. Wire skills for the surgeon - Femoral access safety net and vascular closure devices in transfemoral transcatheter aortic valve implantation procedures. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2016;2016. doi:10.1510/mmcts.2016.008
154. Seppelt PC, Mas-Peiro S, Rosa R de, et al. Dynamics of cerebral oxygenation during rapid ventricular pacing and its impact on outcome in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2020. doi:10.1002/ccd.28975
155. Sack S, Schofer J. Die kathetergestützte Implantation einer Aortenklappenprothese: Aktueller Stand und zukünftige Technologien. *Herz.* 2009;34(5):357-366. doi:10.1007/s00059-009-3260-3

156. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. Matching as Nonparametric Preprocessing for Reducing Model Dependence in Parametric Causal Inference. *Polit anal.* 2007;15(3):199-236. doi:10.1093/pan/impl013
157. Sankaramangalam K, Banerjee K, Kandregula K, et al. Impact of Coronary Artery Disease on 30-Day and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10). doi:10.1161/JAHA.117.006092
158. Chorin E, Finkelstein A, Banai S, et al. Impact of Diabetes Mellitus and Hemoglobin A1C on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1898-1903. doi:10.1016/j.amjcard.2015.09.032
159. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch M-A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with LV dysfunction: impact on mortality and predictors of LV function recovery. *J Invasive Cardiol.* 2014;26(3):132-138. doi:Study
160. Moat NE, Ludman P, Belder MA de, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(20):2130-2138. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.050
161. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation.* 2010;122(19):1928-1936. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929893
162. Kliuk-Ben Bassat O, Finkelstein A, Bazan S, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(3):433-438. doi:10.1093/ndt/gfy264
163. Sinning J-M, Ghanem A, Steinhäuser H, et al. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(11):1141-1149. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.009
164. Nuis R-JM, van Mieghem NM, Tzikas A, et al. Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2011;77(6):881-889. doi:10.1002/ccd.22874

165. Haase-Fielitz A, Altendeitering F, Iwers R, et al. Acute kidney injury may impede results after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Kidney J.* 2021;14(1):261-268. doi:10.1093/ckj/sfaa179
166. Scherner M, Wahlers T. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):1527-1535. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.14
167. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2010;31(7):865-874. doi:10.1093/eurheartj/ehp552
168. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, et al. Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):479-486. doi:10.1016/j.jcin.2013.02.007
169. Goldsweig AM, Lyden E, Aronow HD, et al. Predictors of Contrast Volume in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiology.* 2020;145(9):608-610. doi:10.1159/000507506
170. Nazif TM, Williams MR, Hahn RT, et al. Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience. *Eur Heart J.* 2014;35(24):1599-1607. doi:10.1093/eurheartj/ehf376
171. Urena M, Mok M, Serra V, et al. Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1743-1752. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.035
172. Houthuizen P, van Garsse LAFM, Poels TT, et al. Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. *Circulation.* 2012;126(6):720-728. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101055
173. Piazza N, Jaegere P de, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1(1):74-81. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.780858
174. Lange P, Greif M, Vogel A, et al. Reduction of pacemaker implantation rates after CoreValve® implantation by moderate predilatation. *EuroIntervention.* 2014;9(10):1151-1157. doi:10.4244/EIJV9I10A195

175. Predictive Factors and Long-Term Clinical Consequences of Persistent Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Implantation With a Balloon-Expandable Valve. Published June 14, 2022. Accessed June 14, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109712030409?via%3Dihub>
176. Piazza N, Nuis R-J, Tzikas A, et al. Persistent conduction abnormalities and requirements for pacemaking six months after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2010;6(4):475-484. doi:10.4244/EIJ30V6I4A80
177. Bruno F, D'Ascenzo F, Vaira MP, et al. Predictors of pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation according to kind of prosthesis and risk profile: a systematic review and contemporary meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(2):143-153. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa089
178. Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(21):2189-2199. doi:10.1016/j.jcin.2016.07.026
179. Urena M, Webb JG, Tamburino C, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*. 2014;129(11):1233-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005479
180. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, et al. The evolution and prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in predicting 1-year mortality in patients following transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol*. 2013;25(1):38-44.
181. Konigstein M, Havakuk O, Arbel Y, et al. Impact of Hemoglobin Drop, Bleeding Events, and Red Blood Cell Transfusions on Long-term Mortality in Patients Undergoing Transaortic Valve Implantation. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1239.e9-1239.e14. doi:10.1016/j.cjca.2015.10.032
182. Raffa GM, Malvindi PG, Settepani F, et al. Aortic valve replacement for paraprosthetic leak after transcatheter implantation. *J Card Surg*. 2012;27(1):47-51. doi:10.1111/j.1540-8191.2011.01351.x
183. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1686-1695. doi:10.1056/NEJMoa1200384

184. Ando T, Briasoulis A, Telila T, Afonso L, Grines CL, Takagi H. Does mild paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation affect survival? A meta-analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2018;91(1):135-147. doi:10.1002/ccd.27336
185. Brinkert M, Boeck B de, Stämpfli SF, et al. Predictors of paravalvular leak following implantation of the ACURATE neo transcatheter heart valve: the PREDICT PVL study. *Open Heart*. 2020;7(2). doi:10.1136/openhrt-2020-001391
186. Takagi K, Latib A, Al-Lamee R, et al. Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;78(3):432-443. doi:10.1002/ccd.23003
187. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, et al. Sapien 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation With Moderate or Without Predilation. *J Invasive Cardiol*. 2016;28(10):421-426.
188. Bekerredjian R, Bodingbauer D, Hofmann NP, et al. The extent of aortic annulus calcification is a predictor of postprocedural eccentricity and paravalvular regurgitation: a pre- and postinterventional cardiac computed tomography angiography study. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(3):172-180.
189. Hell M, Achenbach S, Arnold M. Aortenklappenstenose: Computertomographie vor Transkatheteraortenklappenimplantation (TAVI). *Herz*. 2015;40(4):576-582. doi:10.1007/s00059-015-4232-4
190. Nombela-Franco L, Webb JG, Jaegere PP de, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2012;126(25):3041-3053. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110981
191. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. 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 J Cardiothorac Surg*. 2017;52(3):408-417. doi:10.1093/ejcts/ezx244

192. Moroni F, Azzalini L, Sondergaard L, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation With and Without Resheathing and Repositioning: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2022:e024707. doi:10.1161/JAHA.121.024707
193. Kefer J, Maes F, Renkin J, et al. Resheathing of self-expanding bioprosthesis: Impact on procedural results, clinical outcome and prosthetic valve durability after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;26:100462. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100462
194. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and Outcomes of Left-Sided Valvular Heart Disease Associated With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10). doi:10.1161/JAHA.117.006044
195. Hayashida K, Bouvier E, Lefèvre T, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2012;8(5):546-555. doi:10.4244/EIJV8I5A85
196. Möllmann H, Linke A, Holzhey DM, et al. Implantation and 30-Day Follow-Up on All 4 Valve Sizes Within the Portico Transcatheter Aortic Bioprosthetic Family. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(15):1538-1547. doi:10.1016/j.jcin.2017.05.021
197. Perlman GY, Cheung A, Dumont E, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Portico valve: one-year results of the early Canadian experience. *EuroIntervention.* 2017;12(13):1653-1659. doi:10.4244/EIJ-D-16-00299
198. Millan-Iturbe O, Backer O de, Bieliauskas G, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Portico valve system in an all-comers population: procedural and clinical outcomes. *EuroIntervention.* 2018;14(6):621-628. doi:10.4244/EIJ-D-18-00488
199. Zembala M, Hawranek M, Waclawski J, et al. Symetis Acurate Neo transfemoral aortic bioprosthesis - initial Polish experience. *Kardiologia polska.* 2016;74(3):206-212. doi:10.5603/KP.a2015.0192
200. Schaefer A, Treede H, Schoen G, et al. Improving outcomes: case-matched comparison of novel second-generation versus first-generation self-expandable transcatheter heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(2):368-373. doi:10.1093/ejcts/ezw021
201. Søndergaard L, Rodés-Cabau J, Hans-Peter Linke A, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Repositionable Self-Expanding Prosthesis: The PORTICO-I Trial 1-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A):2859-2867. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.014

202. Kim W-K, Hengstenberg C, Hilker M, et al. The SAVI-TF Registry: 1-Year Outcomes of the European Post-Market Registry Using the ACURATE neo Transcatheter Heart Valve Under Real-World Conditions in 1,000 Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(14):1368-1374. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.023
203. Lanz J, Kim W-K, Walther T, et al. 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. *The Lancet.* [The Lancet, 394(10209), 1619-1628]. 2019;394(10209):1619-1628. doi:10.1016/S0140-6736(19)32220-2
204. Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, et al. Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Symptomatic Severe Aortic Stenosis: The SCOPE 2 Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051547
205. Konigstein M, Ben-Assa E, Abramowitz Y, et al. Usefulness of updated valve academic research consortium-2 criteria for acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013;112(11):1807-1811. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.048
206. Jhaveri KD, Saratzis AN, Wanchoo R, Sarafidis PA. Endovascular aneurysm repair (EVAR)- and transcatheter aortic valve replacement (TAVR)-associated acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;91(6):1312-1323. doi:10.1016/j.kint.2016.11.030
207. Toggweiler S, Nissen H, Mogensen B, et al. Very low pacemaker rate following ACURATE neo transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention.* 2017;13(11):1273-1280. doi:10.4244/EIJ-D-17-00252
208. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, et al. Multicenter Comparison of Novel Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(20):2078-2087. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.026
209. Pagnesi M, Kim W-K, Conradi L, et al. 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.* 2019;12(5):433-443. doi:10.1016/j.jcin.2018.11.036
210. Maisano F, Worthley S, Rodés-Cabau J, et al. Early commercial experience from transcatheter aortic valve implantation using the Portico™ bioprosthetic valve: 30-

day outcomes in the multicentre PORTICO-1 study. *EuroIntervention*. 2018;14(8):886-893. doi:10.4244/EIJ-D-18-00343

211. Brewer RJ, Deck JD, Capati B, Nolan SP. The dynamic aortic root. Its role in aortic valve function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;72(3):413-417.

Lebenslauf

Forschung

Januar 2022

- » Long-Term Studie zu Portico
Transkatheterklappen
- » Forschungsgruppe mit: PD Dr. Silvia Mas-Peiro

Akademischer Werdegang

Medizinstudium – Oktober 2016 bis November 2022

*Friedrich-Schiller-Universität Jena &
Goethe-Universität Frankfurt am Main*

- » 3. Staatsexamen, Gesamtnote „gut“

11/2021 – 10/2022

- » 3. Tertial des Praktischen Jahres
Chirurgie
Universitätsklinikum Frankfurt am Main

- » 2. Tertial des Praktischen Jahres
Augenheilkunde
Kantonsspital Aarau

- » 1. Tertial des Praktischen Jahres
Innere Medizin
Universitätsspital Zürich

10/2021

- » 2. Staatsexamen, Gesamtnote „befriedigend“
Goethe-Universität Frankfurt am Main

10/2020

- » Famulatur, Zentrale Notaufnahme, Kliniken des
Main-Taunus-Kreises, Bad Soden

09/2020

- » Famulatur, Augenheilkunde, ARTEMIS
Augenkliniken und MVZ, Frankfurt am Main

05/2020 – 06/2020

- » Famulatur, Viszeralchirurgie, Kliniken des
Main-Taunus-Kreises, Bad Soden

02/2020

- » Famulatur, Hausarztpraxis Dr. med. Christoph
Rüsing (Internist), Liederbach

07/2019 – 08/2019

- » Famulatur, Kardiologie, Klinikum Passau

08/2018



» 1. Staatsexamen, Gesamtnote „gut“
Friedrich-Schiller-Universität Jena

02/2017 – 03/2017



» Krankenpflegepraktikum, Gastroenterologie,
Main-Taunus-Kliniken, Bad Soden

07/2017 und 08/2017



» Krankenpflegepraktikum, Privatklinik, Main-
Taunus-Kliniken, Bad Soden

Schulischer Werdegang

08/2013 – 06/2016



Schule und Abitur

*Friedrich-Dessauer-Gymnasium, Frankfurt am
Main*

- » Abschluss: Allgemeine Hochschulreife;
Gesamtnote: 1,1
- » Leistungskurse: Mathematik, Geschichte
- » Mündliche Präsentationsprüfung: Rezeption des
biblischen Buches Ijob am Beispiel des Romans
„Hiob. Roman eines einfachen Mannes“ von
Joseph Roth

08/2013 – 06/2016



Private Kant-Schule, Frankfurt am Main

- » Grundschule und gymnasiale Mittelstufe

Danksagung

Bereits früh im Studium hatte ich das Ziel, in der Kardiologie zu promovieren, weshalb es mir sehr viel bedeutet, meine Dissertation vollendet präsentieren zu dürfen. An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei denjenigen Menschen bedanken, die mich auf diesem herausfordernden, aber auch unglaublich bereichernden Weg begleitet und unterstützt haben.

Als erstes gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. med. Silvia Mas-Peiro, die mich auf diesem Weg von Beginn an begleitet und betreut hat. Ich danke ihr insbesondere für die Zeit und Geduld, die sie auch an stressigen Tagen aufbringen konnte.

Ich möchte auch gerne Herrn Professor Leistner herzlich danken, der als Chefarzt der Kardiologie auch in den Abendstunden Zeit für ein persönliches Gespräch über meine Anliegen hatte. Hervorheben möchte ich sein großes Engagement und seine kompetente Unterstützung in der letzten Phase meiner Dissertation. Ich bin sehr dankbar für sein Vertrauen sowie seine Geduld.

Darüber hinaus möchte ich ebenfalls Herrn Professor Zeiher danken, der mir zu Beginn dieses spannende Thema für meine Dissertation anvertraut hat und mich als Doktorandin in die Forschungsgruppe aufgenommen hat. Mein Dank gilt auch Frau Professor Nicotera für ihre Zeit sowie freundliche Unterstützung bei meinem Dissertationsthema.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Eva Herrmann, der Direktorin des Instituts für Biostatistik und Mathematische Modellierung, bedanken. Sie unterstützte mich mit der Durchführung des Propensity Score Matchings, wodurch die statistische Basis für meine nachfolgenden Berechnungen und die Auswertungen der nicht-randomisierten Daten schaffte. Auch möchte ich Rejane Golbach erwähnen, die mir zuverlässig und ausführlich auf meine offenen Fragen antworten konnte.

Schließlich möchte ich mich bei meinen lieben Eltern Detlef Hartmann und Patricia Diana von Posern-Zielinski-Hartmann für die fürsorgliche und motivierende Begleitung auf diesem Weg bedanken. Sie sind es, die mir das lange Studium der Humanmedizin finanziell ermöglicht haben und, viel wichtiger, mir immer beiseitegestanden und mich auch in schwierigeren Zeiten unterstützt haben. Auch möchte ich mich an meine Zwilling- und Seelenschwester Sandra Bianca Hartmann wenden, die trotz ihres zeitintensiven Studiums der Rechtswissenschaften stets ein offenes Ohr für mich hatte und mir Mut und Motivation verliehen hat, wenn ich es brauchte.

Als letzter, doch eigentlich an erster Stelle, möchte ich meinem Lebenspartner Dr. med. Jean-Pascal Varescon danken. Er tauchte in meinem Leben auf als ich es am wenigsten erwartet habe und wurde letztendlich zur wichtigsten emotionalen Stütze in meinem Leben. Ich danke ihm dafür, dass er auch in für ihn kräftezerrenden Zeiten immer an mich geglaubt hat und mich auch zu später Stunde an seinen inspirierenden Gedanken hat teilhaben lassen. Ich bin sehr dankbar für sein Vertrauen, seine Geduld und seine liebevolle Begleitung in allen Lebensbereichen. Merci pour tout!

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Vergleich der selbstexpandierenden Prothesen
von Symetis und Portico für die transfemorale,
kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

in dem Zentrum der Inneren Medizin, Kardiologie, Medizinische Klinik III unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Silvia Mas-Peiro ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen



Publiziert unter der Creative Commons-Lizenz Namensnennung (CC BY) 4.0 International.
Published under a Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 International License.
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>