



Technische Universität München

TUM School of Medicine and Health

**Comparison of latest-generation balloon-expandable transcatheter
heart valves**

Jannik Lutz

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Michael Joner

2. Priv.-Doz. Dr. N. Patrick Mayr

Die Dissertation wurde am 10.11.2023 bei der Technischen Universität München ein-
gereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 13.03.2024 angenom-
men.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
2. Wissenschaftlicher Hintergrund	11
2.1 Aortenstenose	11
2.1.1 Definition und Einteilung.....	11
2.1.2 Epidemiologie.....	12
2.1.3 Ätiologie.....	12
2.1.4 Pathophysiologie der hochgradigen Aortenklappenstenose	12
2.1.5 Klinik.....	15
2.1.6 Therapiemöglichkeiten	16
2.1.7 Transkatheterherzklappen.....	24
3. Ziel der Arbeit	26
4. Material und Methodik	27
4.1 Patientenkollektiv und Endpunkte	27
4.2 Beschreibung der Transkatheterherzklappen	27
4.3 Statistische Auswertung	28
5. Ergebnisse	30
6. Diskussion	35
6.1 Standardisierung der Prozedur	36
6.2 Paravalvuläre Insuffizienz	37
6.3 Neue permanente Schrittmacherimplantation	38
6.4 Weitere schwerwiegende prozedurbezogene Komplikationen	41
6.5 Ausblick	44
6.6 Limitationen	46
7. Zusammenfassung	48
8. Referenzen	49
9. Tabellenverzeichnis	63
10. Abbildungsverzeichnis	64
11. Danksagung	65
12. Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AP	Angina pectoris
AS	Aortenstenose
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BAV	Ballonvalvuloplastie
EF	Ejektionsfraktion
EPD	embolic protection device
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation SCORE
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LDL	low density lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
NOTCH1	Notch homolog 1, translocation-associated
PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves
PPI	permanent pacemaker implantation
PSM	propensity score matching
PVL	Paravalvuläre Leckage
S3	SAPIEN 3
STS	Society of Thoracic Surgeons
SVD	structural valve deterioration
SVI	stroke volume index
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
THV	Transkatheterherzklappe
Ultra	SAPIEN 3 Ultra
VARC-2	Valve Academic Research Consortium-2
XT	SAPIEN XT

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Abstract

Ziel

Das Ziel dieser Studie ist ein direkter Vergleich der Edwards SAPIEN 3 Ultra (Ultra) Herzklappe mit dem Vorgängermodell Edwards SAPIEN 3 (S3) hinsichtlich klinischer und prozeduraler Ergebnisse nach 30 Tagen.

Hintergrund

Die neueste Generation der ballonexpandierbaren Ultra Herzklappe beinhaltet neue technologische Eigenschaften, die die Ergebnisse nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI) verbessern könnten.

Methoden

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen am Deutschen Herzzentrum München zwischen Januar 2014 und Januar 2020 entweder eine S3 oder eine Ultra Herzklappe implantiert wurde. Um Unterschiede in den Basischarakteristika zu minimieren wurde ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. Es wurden Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) definierte Endpunkte bis 30 Tage nach TAVI untersucht.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 310 Patienten (n=155 Ultra, n=155 S3) eingeschlossen. Es zeigten sich nach dem PSM keine signifikanten Unterschiede in den Basischarakteristika. Bei Ultra Patienten wurde intraprozedural signifikant häufiger eine Lokalanästhesie angewendet, im Vergleich zu S3 Patienten (97,4% vs. 71,6%; p<0,001). Bei S3 Patienten wurde häufiger eine Prädilatation durchgeführt, verglichen mit Ultra Patienten (85,2% vs. 42,6%; p<0,001). Intrahospitale Ergebnisse, wie die Erfolgsraten (91,6% vs. 95,5%, p=0,165), schwerwiegende vaskuläre Komplikationen (12,3% vs. 11,0%; p=0,723) und neue Schrittmacherimplantationen (5,8% vs. 4,5%; p=0,608) waren vergleichbar zwischen Ultra und S3 Patienten. Postprozedurale transprothetische Gradienten ($13,2 \pm 5,7$ mmHg vs. $13,1 \pm 4,7$ mmHg; p=0,829) sowie mittel-hochgradige paravalvuläre Leckagen (PVL) waren vergleichbar in beiden Gruppen (S3: 1,3% vs.

Ultra: 2,7%; $p= 0,414$), wohingegen geringe PVL häufiger bei S3 Patienten auftraten, im Vergleich zu Ultra Patienten (43,0% vs. 18,7%; $p<0,001$).

Zusammenfassung

Mit beiden Generationen ballonexpandierbarer Herzklappen zeigten sich hohe Erfolgsraten mit niedrigen Raten an unerwünschten Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI. Trotz weniger Prädilatationen zeigte sich eine signifikante Reduktion von geringen PVL.

1. Einleitung

Die Aortenstenose (AS) stellt die häufigste behandlungsbedürftige Klappenerkrankung in Nordamerika und Europa (Baumgartner *et al.*, 2018) mit einer gepoolten Prävalenz von 12,4% (Osnabrugge *et al.*, 2013) dar. In Folge des demographischen Wandels ist davon auszugehen, dass die Zahl der Patienten mit hochgradiger AS weiter steigen wird (Khosravi and Wendler, 2018). Eine hochgradige AS ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (Leon *et al.*, 2010), wodurch eine eindeutige Behandlungsindikation besteht. Hierfür stehen mit dem konventionell-chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) und der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (sog. TAVI, transcatheter aortic valve implantation) zwei unterschiedliche Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Die erste TAVI wurde 2002 durch Alain Cribier in Rouen durchgeführt (Cribier *et al.*, 2002). In der Zwischenzeit wurde der Nutzen des Verfahrens in zahlreichen prospektiv-randomisierten Studien nachgewiesen (Leon *et al.*, 2010, 2016; Smith *et al.*, 2011; Mack *et al.*, 2019), sodass dieses in den aktuellen Leitlinien für Patienten mit hochgradiger AS und einem hohen oder intermediären Operationsrisiko empfohlen wird (Baumgartner *et al.*, 2018). Aktuell ist ein Trend zur Behandlung von Patienten mit niedrigerem operativen Risiko zu beobachten und der Nutzen in diesem Patientenkollektiv konnte bereits in zwei randomisierten Studien gezeigt werden (Mack *et al.*, 2019; Popma *et al.*, 2019). Über die letzten Jahre konnte eine stetige Verbesserung der Ergebnisse nach TAVI sowie eine Reduktion der prozeduralen Komplikationen beobachtet werden. Neben einer zunehmenden Erfahrung der Operateure ist dies auch auf eine stetige technologische Weiterentwicklung der Transkatheterherzklappen (THV) zurückzuführen (Binder *et al.*, 2015; Husser *et al.*, 2015; Lanz *et al.*, 2019; Van Belle *et al.*, 2020).

Unlängst wurde die neueste Generation einer ballonexpandierbaren THV aus der Edwards-Familie, die Edwards SAPIEN 3 Ultra, (Ultra; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) auf den Markt gebracht und bereits über vielversprechende Kurzzeitergebnisse berichtet (Saia *et al.*, 2020). Bislang wurde nicht untersucht, ob die neuen technischen Merkmale der Ultra Herzklappe zu besseren klinischen Ergebnissen im Vergleich zum Vorgängermodell, der SAPIEN 3 (S3) führen. Vor diesem Hintergrund

haben wir in der vorliegenden Studie einen direkten Vergleich der beiden ballonexpandierbaren Herzklappen durchgeführt.

2. Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Aortenstenose

2.1.1 Definition und Einteilung

Die AS stellt eine Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes dar und ist in den meisten Fällen valvulär, seltener subvalvulär bzw. supra-valvulär bedingt. Die Schweregradeinteilung erfolgt nach den aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Vahanian *et al.*, 2022, **Tabelle 1**) in leicht-, mittel- und schwergradige Stenosen.

Tabelle 1 Schweregradeinteilung der AS modifiziert nach ESC (Ring *et al.*, 2021; Vahanian *et al.*, 2022)

Schweregrad	Leicht	Mittel	Schwer
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	> 1.5	1,0 - 1,5	< 1,0
Transvalvulärer Gradient (mmHg)	< 20	20 - 40	> 40
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	< 3.0	3 - 4	> 4

Die schwere AS lässt sich weiter unterteilen in:

- 1) High-gradient AS, definiert durch eine Klappenöffnungsfläche (KÖF) <1cm², eine Ausstromgeschwindigkeit >4m/s und einen mittleren transvalvulären Gradienten >40mmHg.
- 2) Low-flow, low-gradient AS mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF), definiert durch eine KÖF <1cm², einen mittleren Gradienten <40mmHg, eine EF <50% und einen Stroke Volume Index (SVI) ≤35mL/m².
- 3) Paradoxe low-flow, low-gradient AS mit erhaltener EF, definiert durch eine KÖF <1cm², einen mittleren Gradienten von <40mmHg, eine EF ≥50% und einen SVI ≤35mL/m² (Vahanian *et al.*, 2022).

2.1.2 Epidemiologie

Die AS stellt die häufigste behandlungsbedürftige Klappenerkrankung in Nordamerika und Europa dar (Baumgartner *et al.*, 2018). Die grundsätzlichen Ursachen der AS unterscheiden sich in Ländern mit hohem Einkommen, meist durch kalzifizierende Aortenklappenerkrankungen, von Ländern mit niedrigem Einkommen, meist durch rheumatische Prozesse, zum Beispiel das rheumatische Fieber (Coffey, Cairns and lung, 2016). Eine Metaanalyse zeigte eine Prävalenz der AS von 12,4% und eine Prävalenz von 3,4% bei den über 75-Jährigen (Osnabrugge *et al.*, 2013). Die Zahl der Erkrankungen steigt exponentiell mit zunehmendem Alter an, so finden sich bei den 50- 59-Jährigen 0,2%, bei den 60- 69-Jährigen 1,3%, bei den 70- 79-Jährigen 3,9% und bei den 80- 89-Jährigen 9,8% mit AS (Ancona *et al.*, 2020). In der Gruppe >75-jähriger Patienten mit schwerer symptomatischer AS wird bis 2050 in den USA und Europa mindestens eine Verdopplung der Fälle vorausgesagt (Osnabrugge *et al.*, 2013).

2.1.3 Ätiologie

Die valvuläre AS kann in unterschiedliche Klassen eingeteilt werden. Von diesen besitzt die degenerativ-kalzifizierte AS mit 81,9% in Europa die höchste Prävalenz. Darauf folgen die rheumatische (11,2%), die kongenitale (5,4%), die post-endokarditische (0,8%), die inflammatorische (0,1%) AS und andere Ursachen (0,6%) (lung *et al.*, 2003). Deutlich seltener kommen sub- bzw. supralvalvuläre AS vor. Die Cardiovascular Health Study zeigte, dass die AS mit diversen Risikofaktoren, wie Alter, männlichem Geschlecht, Rauchen, arterieller Hypertonie und hohem Lipoprotein a- und low density lipoprotein (LDL)-Cholesterinwerten assoziiert ist (Fried *et al.*, 1991).

2.1.4 Pathophysiologie der hochgradigen Aortenklappenstenose

Durch die Verengung (Stenose) der Aortenklappe (AK) baut sich in der Systole ein Druckgradient zwischen linkem Ventrikel (LV) und Aorta ascendens auf. Diesen Gradienten muss der linke Ventrikel zusätzlich zum Widerstand des Systemkreislaufes überwinden, um ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu generieren. In Folge dieser

Nachlasterhöhung entsteht eine Druckbelastung, die zu einer kompensatorischen Hypertrophie des linken Ventrikels führt. Diese Hypertrophie zeigt sich anfangs als konzentrische Hypertrophie. Mit zunehmender Dauer der AS gelingen die Kompensationsmechanismen immer weniger. Es folgt eine exzentrische Hypertrophie, samt Hohlraumerweiterung, eine Verminderung der EF durch verschlechterte Myokardkontraktion, bis hin zur Herzinsuffizienz mit abnehmender Herzleistung. Anfangs sind diese strukturellen Veränderungen meist reversibel, sodass sich zum Beispiel nach AKE die normale Pumpleistung des linken Ventrikels meist weitestgehend erholt. Im Spätstadium sind diese Schädigungen irreversibel (Flachskampf and Daniel, 2004; Génereux *et al.*, 2017). Während **Abbildung 1** eine normale Aortenklappe zeigt, sieht man in **Abbildung 2** eine degenerativ veränderte Aortenklappe samt LV-Hypertrophie.

Früher ging man davon aus, dass die kalzifizierende, degenerative AS ein rein passiver und degenerativer Prozess sei. Neuere Studien zeigen jedoch aktive, komplexe und hoch regulierte pathobiologische Prozesse. Diese beinhalten chronische Inflammation, Lipoprotein a und LDL-Cholesterin, Renin-Angiotensin-System-Aktivierung, osteoblastische Umwandlung von interstitiellen Zellen der Klappe und aktive Kalzifikation (Stewart *et al.*, 1997; Mohler *et al.*, 2001; O'Brien *et al.*, 2002; Messika-Zeitoun *et al.*, 2007; Rajamannan, 2008). Aufgrund der Assoziation mit atherogenen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen und Hypercholesterinämie wird die Pathophysiologie der AS als Atherosklerose-ähnlichen Prozess bezeichnet (Stewart *et al.*, 1997; Otto *et al.*, 1999; Mohler *et al.*, 2001; Otto, 2008; Rajamannan, 2008). Allerdings gibt es auch Hypothesen, die ein komplexeres Bild zeigen. Hier scheinen verschiedene Zell-Signalwege die valvuläre Kalzifikation zu regulieren. Außerdem deuten aktuelle Erkenntnisse darauf hin, dass es auch eine genetische Prädisposition gibt. Hierbei werden vor allem dem Polymorphismus des Vitamin-D-Rezeptors und Mutationen im NOTCH1-Gen eine bedeutende Rolle zugeschrieben (Garg *et al.*, 2005; Thanassoulis *et al.*, 2013).

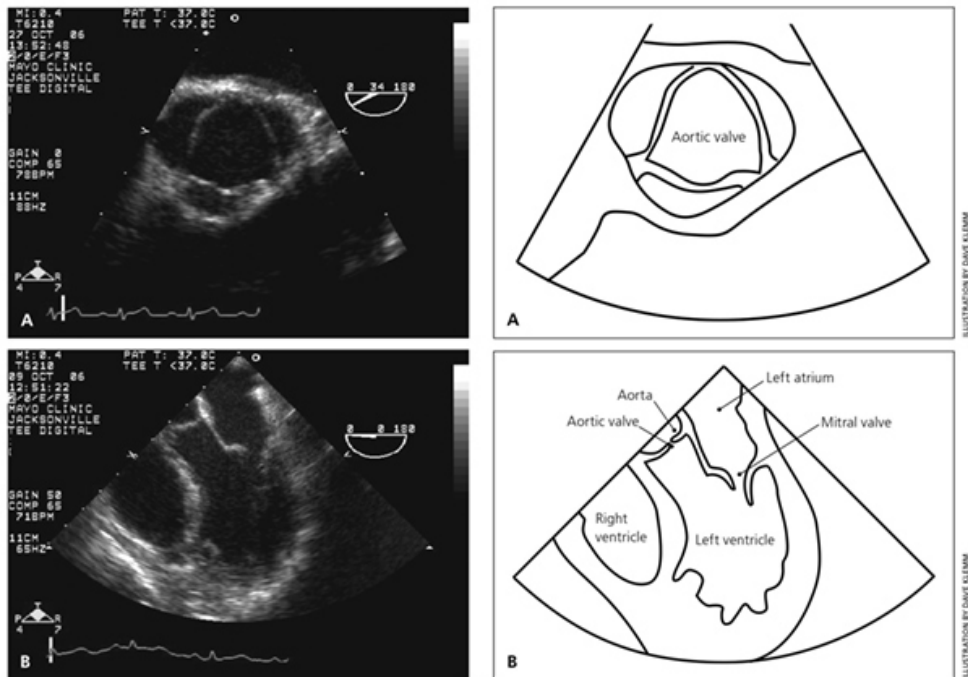


Abbildung 1 Transösophageales Echokardiogramm einer normalen AK. a) axial b) horizontaler 4-Kammerblick (Grimard and Larson, 2008)

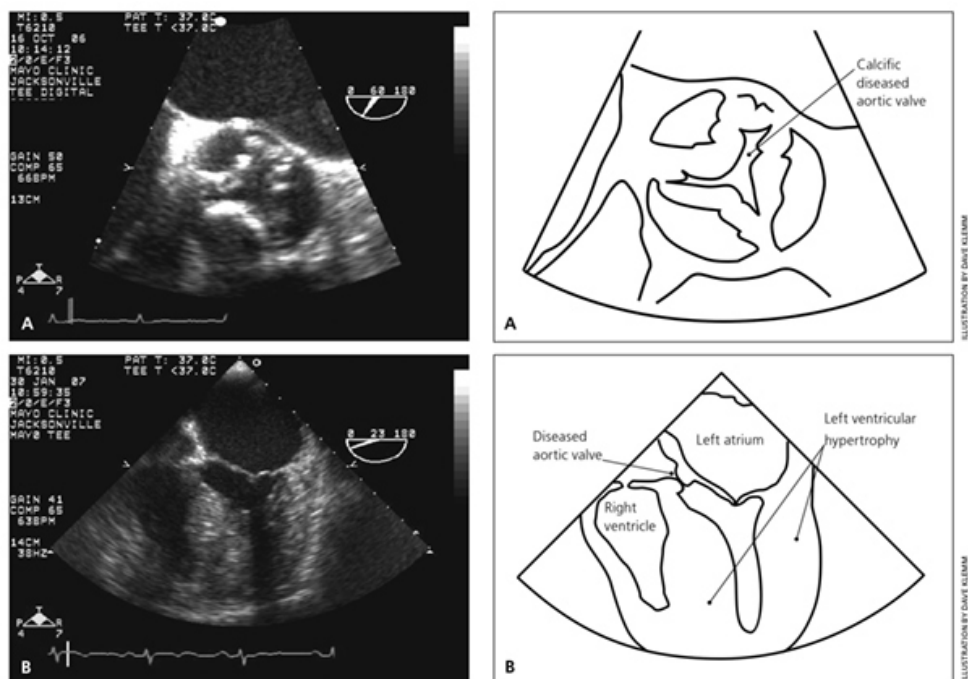


Abbildung 2 Transösophageales Echokardiogramm einer hochgradigen AS mit kalzifizierter und degenerativ veränderter AK und kompensatorischer LV-Hypertrophie. a) axial b) horizontaler 4-Kammerblick (Grimard and Larson, 2008)

2.1.5 Klinik

Oftmals bleibt eine bestehende AS über einen längeren Zeitraum asymptomatisch, was durch die oben beschriebenen Kompensationsmechanismen zu erklären ist. Die ersten Symptome zeigen sich in Form von Atemnot (Dyspnoe) (**Tabelle 2**), als Angina pectoris (AP)-Symptomatik (**Tabelle 3**), Schwindel oder Synkopen. Eine Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse und Wandspannung erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch und begünstigt dadurch die AP-Symptomatik (Flachskampf and Daniel, 2004). Mit Auftreten von Symptomen ist die AS mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, sofern sie nicht therapiert wird. In der Placement of Aortic Transcatheter Valves-1 Studie (PARTNER-1) war die Mortalität der konservativ behandelten Patienten um rund 50% erhöht gegenüber jenen, die mit einer TAVI behandelt wurden (Leon *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2011).

Tabelle 2 New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Dyspnoe

NYHA Stadium	Definition
I	Keine Beschwerden (Dyspnoe) bei bestehender Erkrankung
II	Beschwerden nur bei starker körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 3 Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation der Angina pectoris

CCS Stadium	Definition
I	Symptomatik nur bei schwerer körperlicher Belastung
II	Geringe Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität
III	Erhebliche Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität
IV	Beschwerden bei geringer Belastung / Ruhe

2.1.6 Therapiemöglichkeiten

1) Medikamentöse Therapie

Bislang gibt es keine wirksame, rein medikamentöse Therapie der (hochgradigen) AS (Leon *et al.*, 2010). Allerdings besitzen viele Patienten mit asymptomatischer Stenose gleichzeitig andere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, wie Koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie oder Vorhofflimmern, die zu einer Verschlechterung der Klinik beitragen und somit optimal behandelt werden sollten.

2) Ballonvalvuloplastie

Bei der perkutanen Ballonvalvuloplastie (BAV) wird ein Katheter retrograd über die Femoralarterie bis zur Aortenklappe vorgeschoben und die AS durch den vorhandenen Ballon dilatiert. Dieses Verfahren besticht allerdings mit hohen Restenoseraten von bis zu 70% innerhalb eines Jahres (Buchwald *et al.*, 2001), weshalb die BAV in der Regel nur bei hämodynamisch instabilen Patienten mit hohem Operationsrisiko oder bei Patienten mit schwerer symptomatischer AS als kurzfristige, überbrückende Therapie zur TAVI oder Operation eingesetzt wird. In Einzelfällen wird sie auch palliativ eingesetzt, wenn Operation und TAVI ausgeschlossen sind (Vahanian *et al.*, 2022).

3) Aortenklappenersatz

Die einzige effektive Behandlungsmöglichkeit einer symptomatischen, hochgradigen AS liegt im AKE. Dieser kann konventionell chirurgisch oder kathetergestützt erfolgen (Grimard, Safford and Burns, 2016). Für beide Verfahren wurde in zahlreichen randomisierten Studien der Nachweis der Effektivität erbracht (Smith *et al.*, 2011; Kodali *et al.*, 2012; Grimard, Safford and Burns, 2016; Leon *et al.*, 2016; Mack *et al.*, 2019; Popma *et al.*, 2019).

Anhand von verschiedenen Kriterien, wie Alter, anatomischen Gegebenheiten und operativem Risiko bespricht das Heart-Team für jeden Patienten das individuell beste Therapiekonzept (**Abbildung 3**). Zur Beurteilung des operativen Risikos werden in

den aktuellen Leitlinien konventionelle Risikoscores, wie der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro)SCORE oder Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score empfohlen. Die Einteilung erfolgt in geringes, mittleres und hohes Operationsrisiko (Vahanian *et al.*, 2022). Zur Berechnung werden verschiedene kardiale, patienten- und operationsbezogene Faktoren berücksichtigt (**Tabelle 4**). Die Scores sind zwar Mittel der Wahl zur Prädiktion des operativen Risikos, sowie der 30-Tages-Mortalität, besitzen allerdings auch einige Limitationen, da sie z.B. wichtige TAVI-spezifische Risikofaktoren, wie u.a. Frailty (Gebrechlichkeit), nicht miteinbeziehen (Baumgartner *et al.*, 2018).

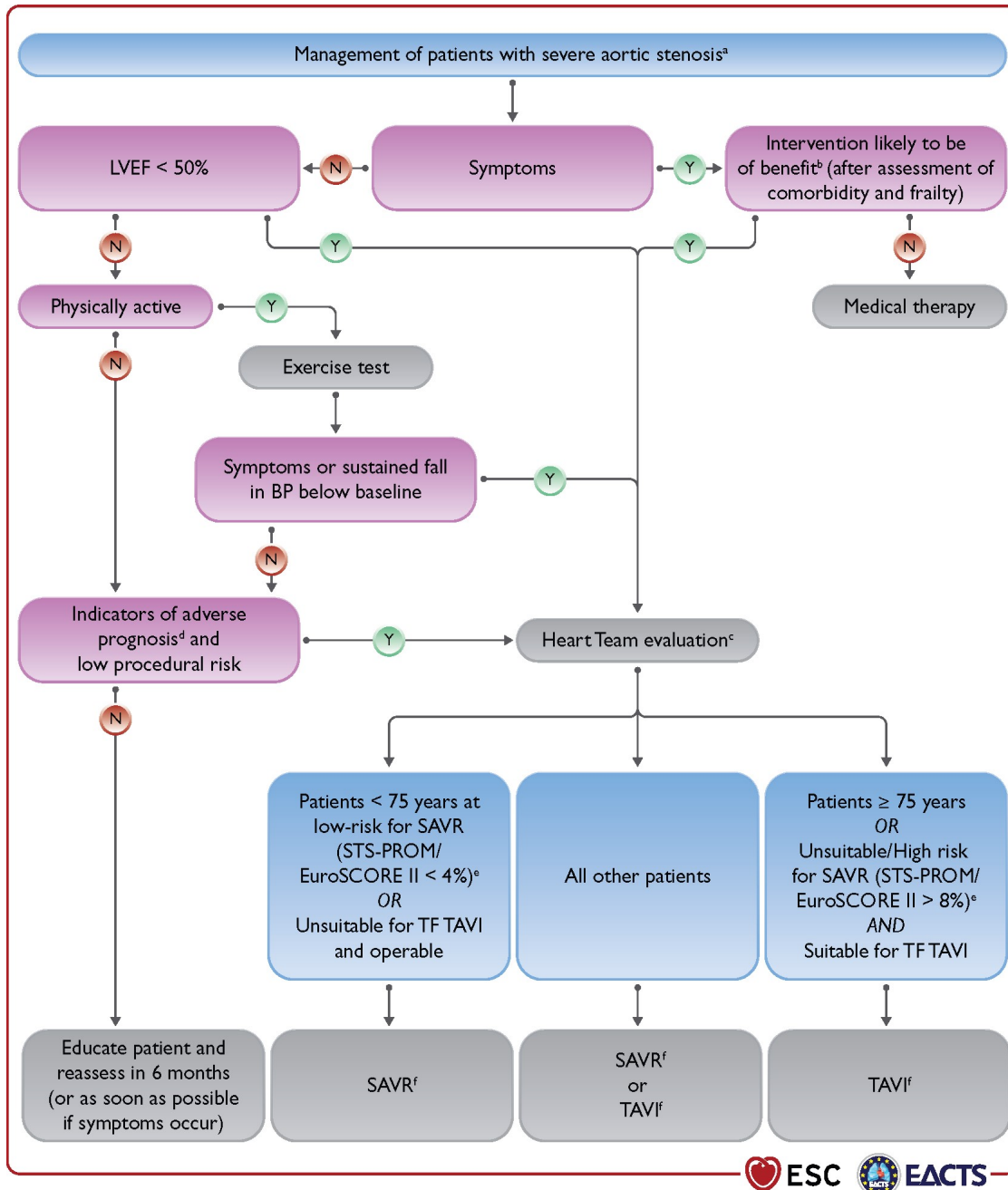


Abbildung 3 Management der hochgradigen AS. BP: blood pressure (Blutdruck), EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAVR: surgical aortic valve replacement (chirurgischer AKE), STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality, TAVI: transcatheter aortic valve implantation (Transkatheter-Aortenklappenimplantation), TF: Transfemoral (Vahanian *et al.*, 2022)

Tabelle 4 Variablen zur Berechnung des EuroSCORE. CABG: coronary artery bypass graft (Koronararterienbypass), i.v.: Intravasal, LV: Linker Ventrikel, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, OP: Operation, Z.n.: Zustand nach (Nashef et al., 1999)

Risikofaktor	Definition	Score
Patientenbezogene Faktoren		
Alter	Pro 5 Jahre ab 60. Lebensjahr	1
Geschlecht	Weiblich	1
Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung	Langzeitbehandlung mit Steroiden oder Bronchodilatoren (wegen Lungenerkrankung)	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Claudicatio, Karotisverschluss oder >50% Stenose, Eingriff an Aorta abdominalis, Extremitätenarterien oder Karotiden	2
Neurologische Dysfunktion	Schwere Einschränkungen im Alltag	2
Vorherige Herzoperation	Vorherige Öffnung des Perikards	3
Serumkreatinin	>200 µmol/l präoperativ	2
Aktive Endokarditis	Antibiotikabehandlung während OP	3
Kritischer präoperativer Status	Z.n. Kammertachykardie, -Flimmern, Wiederbelebung, Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamingabe, intraaortaler Ballonpumpe, akutem Nierenversagen (Anurie oder Oligurie <10ml/h)	3
Kardial bezogene Faktoren		
Instabile Angina Pectoris	Gabe von i.v. Nitraten bis zur Operation	2
LV Dysfunktion	LVEF 30-50% (mittel)	1
	LVEF <30% (schwer)	3
Vorheriger Myokardinfarkt	<90 Tage	2
Pulmonale Hypertension	Systolischer pulmonart. Druck >60mmHg	2
Operationsbezogene Faktoren		
Notfall	OP vor Beginn des nächsten Werktages	2
Eingriffe zusätzlich zum CABG	Großer kardialer Eingriff oder Zusatz zum CABG	2
OP an thorakaler Aorta	Aorta ascendens	3
	Aortenbogen	
	Aorta descendens	
Postinfarkt Septumruptur		4

3.1) Chirurgischer AKE

Eine Möglichkeit die AS invasiv zu behandeln besteht im konventionellen chirurgischen AKE. Hierbei ist der Patient in Vollnarkose an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Mit Hilfe einer Sternotomie wird der Brustkorb eröffnet und die stenosierte Aortenklappe ersetzt (Ramlawi *et al.*, 2014). Der chirurgische AKE führt zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate, in der Regel einhergehend mit einer Besserung der Symptome (Kodali *et al.*, 2012; Grimard, Safford and Burns, 2016).

In den aktuellen europäischen Leitlinien wird der chirurgische AKE bei jüngeren Patienten mit niedrigem Operationsrisiko empfohlen (<75 Jahre und STS-PROM/EuroSCORE II <4%) oder bei Patienten die operabel und nicht geeignet für eine transfemorale TAVI sind. Zudem wird der chirurgische AKE bei Patienten mit hochgradiger AS, die sich einer Myokardrevaskularisation oder einem chirurgischen Eingriff an der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen, empfohlen. Nach Diskussion im interdisziplinären Heart-Team sollte der chirurgische AKE auch bei Patienten mit moderater AS, die sich einer Myokardrevaskularisation oder einem chirurgischen Eingriff an der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen, in Betracht gezogen werden (Vahanian *et al.*, 2022).

3.2) TAVI

Neben dem konventionellen chirurgischen AKE steht die TAVI als eine weitere Behandlungsoption der AS zur Verfügung. Bei einer TAVI handelt es sich um ein katetergestütztes Verfahren, bei dem eine Bioprothese in die stenosierte Aortenklappe implantiert wird. Hierfür stehen verschiedene Zugangswege bereit: über die Femoralarterie (transfemoral), über die Spitze des linken Ventrikels (transapikal), über die Hauptschlagader (transaortal), über die Schlüsselbeinarterie (transsubclavial), über die Halsschlagader (transcarotical), über die Herzscheidewand (transseptal), über die Beckenarterie (transiliacal), über die Achselhöhle (transaxillär) oder über die untere Hohlvene (transcaval) (Smith *et al.*, 2011; Overtchouk and Modine, 2018). Aufgrund

der geringeren Komplikationsraten, z.B. einer signifikant niedrigeren Mortalität hat sich der transfemorale Zugangsweg als Standardzugangsweg etabliert (Kumar, 2019). In **Abbildung 4** sieht man exemplarisch die retrograde kathetergestützte Platzierung einer Herzklappe in Aortenklappenposition.

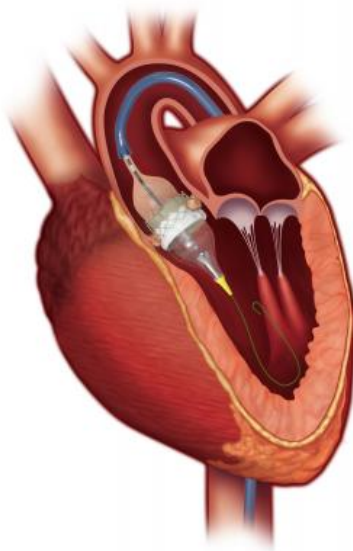


Abbildung 4 Transfemorale TAVI (www.dicardiology.com)

Anfangs stellte die TAVI lediglich bei inoperablen Patienten oder Höchstisikopatienten eine Alternative zum chirurgischen AKE dar, ist allerdings mittlerweile in diesem Kollektiv die empfohlene Behandlungsmethode (Leon *et al.*, 2010). In der PARTNER-1 Studie zeigten sich in diesem Patientenkollektiv äquivalente Ergebnisse bei chirurgischem AKE und TAVI bezüglich der Mortalität nach 30 Tagen (6,5% vs. 3,4%; $p=0,07$). Signifikante Unterschiede zeigten sich in den periprozeduralen Komplikationen. So traten bei TAVI Patienten signifikant häufiger schwerwiegende vaskuläre Komplikationen, verglichen mit dem chirurgischem AKE auf (11,0% vs. 3,2%; $p<0,001$). Dahingegen zeigten sich beim chirurgischen AKE signifikant häufiger schwerwiegende Blutungen (9,3% vs. 19,5%; $p<0,001$) und neu aufgetretenes Vorhofflimmern (8,6% vs. 16,0%; $p<0,006$) (Smith *et al.*, 2011).

In der PARTNER-2 Studie zeigten sich bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko vergleichbare Ergebnisse zwischen TAVI und chirurgischem AKE in Bezug auf Mortalität (16,7% vs. 18,0%; $p=0,45$) und Schlaganfall (9,5% vs. 8,9%, $p=0,67$) innerhalb

von zwei Jahren. Verglichen mit TAVI Patienten kam es allerdings neben längeren Krankenhausaufenthalten (Median, 9 Tage vs. 6 Tage; $p < 0,001$) beim chirurgischen AKE zu einem signifikant häufigeren Auftreten von schwerwiegenden Blutungen (47,0% vs. 17,3%; $p < 0,001$), akuter Niereninsuffizienz (6,2% vs. 3,8%; $p = 0,02$) und Vorhofflimmern (27,3 vs. 11,3%; $p < 0,001$). Lediglich schwerwiegende vaskuläre Komplikationen traten bei TAVI signifikant häufiger auf, verglichen mit dem chirurgischen AKE (8,6% vs. 5,5%; $p = 0,006$) (Leon *et al.*, 2016).

In der PARTNER-3 Studie zeigt sich auch bei Niedrigrisikopatienten eine Überlegenheit gegenüber dem konventionellen chirurgischen AKE, im Sinne einer signifikanten Reduktion von Tod (1,0% vs. 2,5%; Hazard Ratio (HR), 0,41; 95% CI, 0,14 – 1,17), Schlaganfall (1,2% vs. 3,1%, HR, 0,38; 95% CI, 0,15 – 1,0) und Rehospitalisierungen (7,3% vs. 11,0%; HR, 0,65; 95% CI, 0,42 – 1,0) innerhalb eines Jahres (Mack *et al.*, 2019; Popma *et al.*, 2019).

Aufgrund dieser Ergebnisse wird die TAVI bei älteren Patienten über das gesamte Risikospektrum hinweg empfohlen. Genauer werden die Indikationen zur TAVI in den aktuellen europäischen Leitlinien wie folgt definiert: Patienten >75 Jahre oder Patienten mit hohem operativen Risiko, bzw. für einen chirurgischen AKE ungeeignete Patienten (STS-PROM/EuroSCORE II $>8\%$) (Vahanian *et al.*, 2022). Die Zahl der TAVI Eingriffe steigt global rapide an (Durko *et al.*, 2018). Unter anderem in Deutschland und den USA übersteigt die Zahl der TAVIs mittlerweile schon die der konventionellen chirurgischen Eingriffe (Mack *et al.*, 2019; Gaede *et al.*, 2022). Diese beiden Aspekte verdeutlicht **Abbildung 5**. Sie zeigt einen Anstieg der transvaskulären TAVI Prozeduren in Deutschland auf 22973 Eingriffe im Jahr 2019, bei gleichzeitigem Rückgang der Anzahl der chirurgischen AKE und transapikalen TAVI (Gaede *et al.*, 2021).

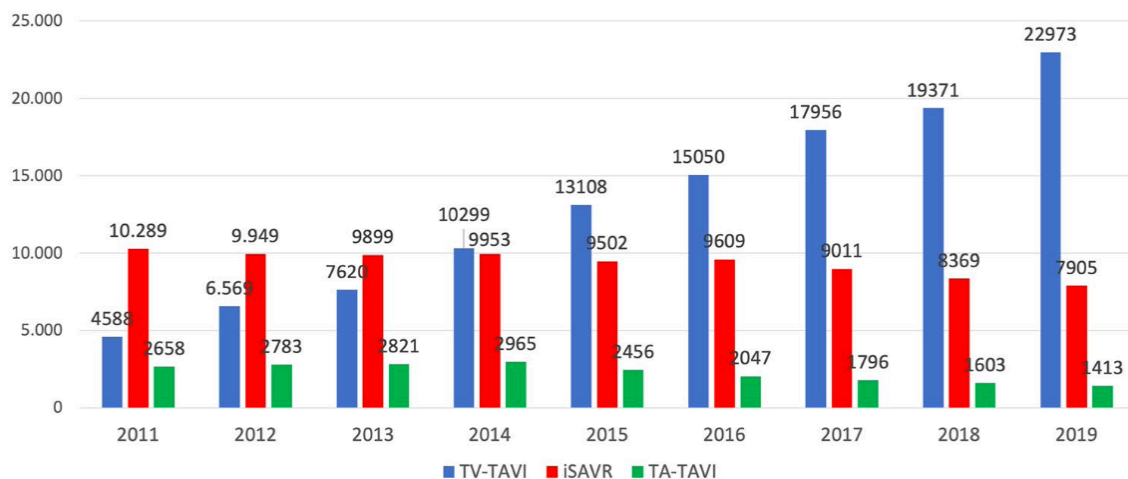


Abbildung 5 TAVI Prozeduren in Deutschland. TV-TAVI: transvaskuläre TAVI, iSAVR: isolated surgical aortic valve replacement (isolierter chirurgischer Aortenklappenersatz), TA-TAVI: transapikale TAVI (Gaede *et al.*, 2021)

Im Zuge des rapiden Anstieges der Zahl der TAVI Eingriffe wurde in den letzten Jahren eine Standardisierung der Prozedur angestrebt (Frangieh *et al.*, 2017; Wood *et al.*, 2019). Neben der zunehmenden Erfahrung der Operateure und der Optimierung der Prozedurabläufe spielen zudem kontinuierliche technologische Weiterentwicklungen eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der Prozedurergebnisse. Das belegen die sinkenden Raten der TAVI-bezogenen Komplikationen, wie vaskuläre Komplikationen, Schrittmacherimplantationen und höhergradige (para-)valvuläre Insuffizienzen (Husser *et al.*, 2015; Pellegrini *et al.*, 2019; Gaede *et al.*, 2020). Aufgrund dieser ständigen Weiterentwicklungen konnte die 1-Jahres Mortalität, von 24% mit Herzklappen der älteren Generation auf 12% mit denen der neueren Generation, reduziert werden (Pellegrini *et al.*, 2019). Bei Niedrigrisikopatienten zeigen aktuelle Studien sogar eine 1-Jahres Mortalität von 1-2,4% nach TAVI, was zum einen die guten Ergebnisse der TAVI unterstreicht und zum anderen positiv in die Zukunft blicken lässt, mit der Möglichkeit die Patientengruppe der TAVI um jüngere- und Niedrigrisikopatienten zu erweitern (Mack *et al.*, 2019; Popma *et al.*, 2019).

2.1.7 Transkatheterherzklappen

Die erste THV wurde 1992 durch Henning Rud Andersen beschrieben (Andersen *et al.*, 1992). Seitdem hat sich vieles getan, vor allem in den letzten Jahren ist eine beeindruckende Weiterentwicklung der THVs zu beobachten. Mittlerweile sind mehrere konkurrierende THVs auf dem Markt vertreten (Vahl *et al.*, 2016). Hierzu zählen selbstexpandierbare und ballonexpandierbare THVs. Da diese Arbeit einen Vergleich zweier ballonexpandierbarer THVs darstellt, konzentriere ich mich an dieser Stelle lediglich auf diese Art der THVs.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die ballonexpandierbaren THVs der Edwards Familie und deren zeitliche Einordnung. Die originale Cribier-Edwards THV (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) wurde 2002 veröffentlicht und bestand aus einem Edelstahlrahmen und Klappensegeln aus Perikardgewebe von Pferden. Über die Jahre hinweg stellte Edwards nachfolgende modifizierte Modelle vor, wie 2006 die SAPIEN, 2009 die SAPIEN XT (XT) und 2013 und 2019 die in dieser Arbeit miteinander verglichenen S3 und Ultra. Die beiden letztgenannten Modelle werden in **Kapitel 4.2** ausführlicher beschrieben.

Um das Auftreten von prozedurbezogenen Komplikationen, wie PVL, permanente Schrittmacherimplantation (PPI), schwerwiegende vaskuläre Komplikationen oder zerebrovaskuläre Ereignisse zu minimieren, wurden die Modelle über die Jahre stetig modifiziert. Einige Modifikationen sind besonders hervorzuheben. So wurde die SAPIEN im Vergleich zur Cribier-Edwards mit einer erhöhten Dichtungsmanschette und Klappensegeln aus Rinderperikard vorgestellt. Die nachfolgende Generation, die XT wurde im Vergleich zum Vorgängermodell mit einem neuem Kobaltchrom-Aluminiumrahmen vorgestellt. Mit dem Ziel einen einfacheren Zugang zu den Koronargefäßen zu gewähren, wurde die S3 im Vergleich zur XT mit einer geringeren Rahmenhöhe entwickelt. Zusätzlich wurde erstmals ein „outer skirt“ aus Polyethylenterephthalat verwendet, der das Auftreten von PVL reduzieren sollte. Wie in **Kapitel 4.2** ausführlicher beschrieben wurde die neue Ultra mit weiteren Modifizierungen vorgestellt, mit dem Ziel das Auftreten von PVL weiter zu reduzieren. Zu diesen Modifizierungen zählt ein im Vergleich zur S3 annähernd 40% höherer „outer skirt“, wodurch bis zu 50% mehr Kontaktfläche mit der nativen Klappenanatomie angestrebt wird (Rheude *et al.*, 2018).

Das Auftreten von prozedurbezogenen Komplikationen konnte auch durch die Weiterentwicklungen der THVs noch nicht komplett verhindert werden, weshalb weitere technologische und prozedurale Weiterentwicklungen anzustreben sind. Die bisherigen Kurzzeitdaten zur Ultra stimmen zuversichtlich in die Zukunft (Saia *et al.*, 2020), sollten jedoch auch in weiteren randomisierten Studien bestätigt werden.

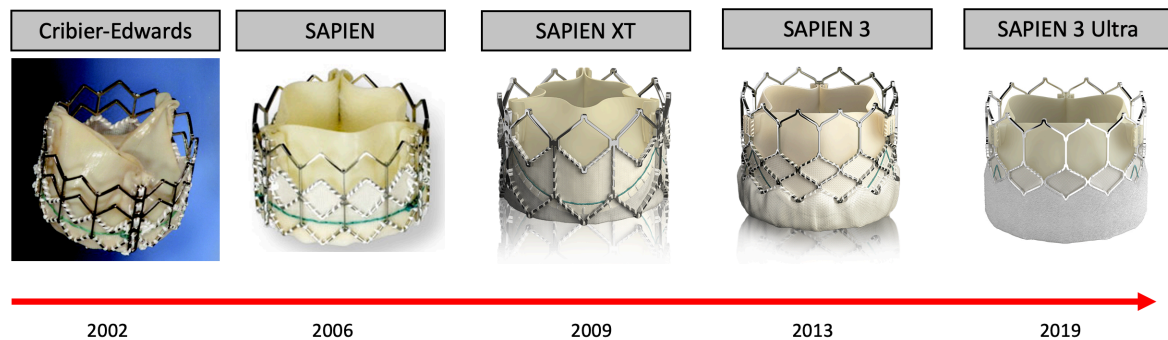


Abbildung 6 Die ballonexpandierbaren Herzklappen der Edwards Familie (Rheude *et al.*, 2018)

3. Ziel der Arbeit

Die Anzahl an TAVI Prozeduren hat in den letzten Jahren global stetig zugenommen, mit einem aktuellen Trend zur Behandlung von jüngeren Patienten mit einem niedrigeren operativen Risiko. Es konnte eine stetige Verbesserung der klinischen Ergebnisse und eine Reduktion der Komplikationen nach TAVI beobachtet werden. Technologische Entwicklungen spielen hierbei eine zentrale Rolle.

Unlängst wurde die neueste ballonexpandierbare Herzklappe der Edwards-Familie, die Ultra, auf den Markt gebracht, mit vielversprechenden Kurzzeitergebnissen. Bis dato wurde nicht untersucht, ob die neuen technischen Merkmale zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse im Vergleich zum Vorgängermodell, der S3, führen.

Vor diesem Hintergrund haben wir in der vorliegenden monozentrischen Registerstudie einen direkten Vergleich der beiden ballonexpandierbaren Herzklappen hinsichtlich der prozeduralen und klinischen Ergebnisse nach 30 Tagen nach Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) Kriterien durchgeführt. Um einen möglichen Einfluss unterschiedlicher Basischarakteristika der beiden Kohorten aufgrund des nicht-randomisierten Studiendesigns auf die klinischen Endpunkte zu minimieren, wurde ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt.

4. Material und Methodik

4.1 Patientenkollektiv und Endpunkte

In diese retrospektive monozentrische Studie wurden alle Patienten mit hochgradiger AS oder degenerierter Aortenklappenbioprothese eingeschlossen, bei denen zwischen Januar 2014 und Januar 2020 in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Deutschland entweder eine S3 oder eine Ultra Herzklappe implantiert wurde. Ein interdisziplinäres Heart-Team, im Kern bestehend aus einem Herzchirurgen und Kardiologen, diskutierten die individuell optimale Behandlungsmethode.

Die Daten wurden bei Routinebesuchen in der Ambulanz des deutschen Herzzentrums München, bei der Durchsicht der Krankenhausaufzeichnungen, im Kontakt mit dem Hausarzt oder durch direkten Kontakt mit dem Patienten beziehungsweise seinen Angehörigen erfasst und in einer zentralen, klinikinternen Datenbank gesammelt. Die Datensammlung umfasste die Erhebung von demographischen Informationen, Prozedurdaten, sowie klinische und echokardiographische Befunde. Unerwünschte klinische Ereignisse wurden bis zu 30 Tage nach TAVI dokumentiert. Alle klinischen Endpunkte, Verfahrensdaten und intrahospitalen Komplikationen wurden anhand der aktualisierten VARC-2 Kriterien kategorisiert (Kappetein *et al.*, 2012). Transthorakale Ultraschalluntersuchungen wurden vor der TAVI, vor Entlassung nach TAVI und im Rahmen des 30-Tages Follow-ups durchgeführt.

4.2 Beschreibung der Transkatheterherzklappen

In dieser Studie wurden die beiden ballonexpandierbaren Herzklappen, S3 und Ultra (**Abbildung 7**), verglichen, die beide bereits im Detail beschrieben wurden (Binder *et al.*, 2013; Saia *et al.*, 2020). Kurzum, bestehen beide THV aus Rinderperikardgewebe mit einem Kobalt-Chrom-Aluminiumrahmen mit schmalem Profil und ausgeprägter Radialkraft. Die größten Unterschiede zwischen den beiden Generationen liegen vor allem im „outer skirt“, der bei der Ultra aus Polyethylenterephthalat besteht und annähernd 40% höher ist gegenüber der S3, wodurch bis zu 50% mehr Kontaktfläche

mit der nativen Klappenanatomie angestrebt wird. Diese Entwicklung zielte auf eine bessere Abdichtung der Klappe ab, mit dem Ziel PVL zu reduzieren. Die Ultra ist in drei verschiedenen Größen (20mm, 23mm und 26mm) erhältlich, wohingegen die S3 in Größen von 20-29mm erhältlich ist. Mit der Ultra wurde auch ein neues Einführsystem vorgestellt, das auf eine Optimierung des Eingriffs abzielte. Initial ersetzte dieses 14F Axela Sheath das vorherige eSheath. Meldungen von unerklärbarem Platzen des Ballons während der Implantation, mit daraus resultierenden Schwierigkeiten das Einführsystem in die Schleuse zurückzuholen, führten im Juli 2019 zu einem Rückruf des Einführsystems. Seitdem empfiehlt Edwards die Ultra mit dem Commander Einführsystem und eSheath des Vorgängermodells zu verwenden.



Abbildung 7 Edwards SAPIEN 3 (rechts) und Edwards SAPIEN 3 Ultra (links) Herzklappen (<https://www.edwards.com/healthcare-professionals/products-services/transcatheter-heart/transcatheter-sapien-3-ultra>; <https://www.edwards.com/de/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3>)

4.3 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilbereich) dargestellt. Sie wurden jeweils mit Hilfe des T-Test oder Mann-Whitney U-Test miteinander verglichen. Kategorische Variablen sind als Verhältnis und Häufigkeiten dargestellt und wurden mit Hilfe des Chi-Square oder Fisher-Test miteinander verglichen. Unerwartete klinische Ereignisse gemäß VARC-2 Kriterien sind als krude Eventraten dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen innerhalb 30 Tagen nach TAVI bei Patienten mit S3 versus

Ultra wurde mit Hilfe einer Cox-Regressionsanalyse verglichen. Die HR und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden errechnet. Um den Effekt von Unterschieden in den Basischarakteristika zu reduzieren, wurde ein PSM mit Hilfe des R-Pakets „MatchIt“ (Version 3.0.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Folgende Variablen wurden beim PSM berücksichtigt: logistischer EuroSCORE, Hypercholesterinämie und vorherige Schrittmacherimplantation. Die gematchte Kohorte besteht aus zwei Gruppen mit je 155 Patienten (**Abbildung 8**).

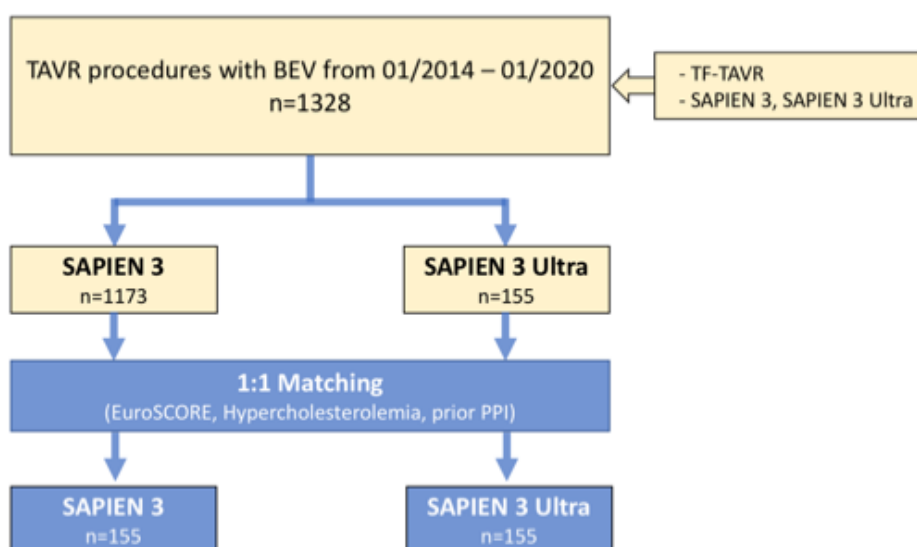


Abbildung 8 Studiendesign. BEV: balloon-expandable valve (ballonexpandierbare Herzklappe), PPI: permanent pacemaker implantation (permanente Schrittmacherimplantation), (TF)-TAVR: (transfemorale) transcatheter aortic valve replacement (transfemorale Transkatheter-AKE)

Ein zweiseitiger p-Wert <0,05 wird als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von R (Version 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und IBM SPSS Statistics (Version 24.0 for Macintosh, IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

5. Ergebnisse

Insgesamt wurden 310 Patienten (S3: n=155, Ultra: n=155) mit hochgradiger AS in der vorliegenden Analyse berücksichtigt. Nach PSM bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Basischarakteristika beider Gruppen (**Tabelle 5**). Insbesondere zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters (81 Jahre [77-84] vs. 81 Jahre [77-84]; $p=0,730$, des logistischen EuroSCOREs (11,7% [8,1;20,7] vs. 11,2% [7,7;20,9]; $p=0,910$) oder des mittleren transvalvulären Gradienten (44 mmHg [38;53] vs. 42 mmHg [36;49]; $p=0,363$) zwischen S3- und Ultra Patienten.

Die prozeduralen Daten sind in **Tabelle 6** aufgeführt. 26mm Klappen wurden in der Ultra Gruppe häufiger implantiert als in der S3 Gruppe (56,8% (88/155) vs. 31% (48/155); $p<0,001$). 29mm Klappen wurden in 27,1% (42/155) der Fälle in der S3 Gruppe verwendet, wohingegen 29mm Ultra Klappen bislang nicht erhältlich sind. Eine Prädilatation wurde häufiger in der S3 Gruppe im Vergleich zur Ultra Gruppe durchgeführt (85,2% (132/155) vs. 42,6 (66/155); $p<0,001$). Obwohl Eingriffs- (S3: 48 min [39,59] vs. Ultra: 49 min [38,63]; $p=0,99$) und Fluoroskopiedauer (S3: 10,7 min [8,3;13,3] vs. Ultra 11,1 [8,1;15,4]; $p=0,427$) vergleichbar waren, wurde bei den S3 Patienten weniger Kontrastmittel verwendet (S3: 102 ml [90;130] vs. Ultra: 122 ml [100;160]; $p<0,001$). Außerdem ist ein eindeutiger Trend zu beobachten, dass bei Ultra Patienten die TAVI häufiger in Analgosedierung durchgeführt wurde (Ultra: 97,4% vs. S3: 71,6%; $p<0,001$). Zwischen beiden Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der periprozeduralen Komplikationen und der klinischen Ergebnisse gefunden (**Tabelle 6**).

Tabelle 5 Basischarakteristika

	SAPIEN 3 (n= 155)	SAPIEN 3 Ultra (n=155)	p-Wert
Alter (Jahre)	81 [77,0;84,0]	81 [77,0;84,0]	0,730
Weibliches Geschlecht, n (%)	64 (41,3%)	73 (47,1%)	0,303
Body Mass Index (kg/m ²)	25,9 [23,4;28,8]	26,3 [24;29,3]	0,733
Logistischer EuroSCORE I (%)	11,7 [8,1;20,7]	11,2 [7,7;20,9]	0,910
NYHA Klasse III/IV	104 (67,1%)	106 (68,4%)	0,808
Arterielle Hypertonie	130 (83,9%)	141 (91%)	0,060
Hypercholesterinämie	92 (59,4%)	92 (59,4%)	0,99
Diabetes mellitus	36 (23,2%)	51 (32,9%)	0,058
Koronare Herzkrankheit	131 (84,5%)	137 (88,4%)	0,319
Vorheriger Myokardinfarkt	11 (7,1%)	15 (9,7%)	0,412
Vorherige Perkutane Koronarintervention	49 (31,6%)	61 (39,4%)	0,154
Vorherige Bypass-Operation	12 (7,7%)	18 (11,6%)	0,249
Vorheriger Aortenklappenersatz	9 (5,8%)	14 (9%)	0,279
Vorheriger Schlaganfall	24 (15,5%)	21 (13,5%)	0,629
Vorheriges Malignom	35 (22,6%)	32 (20,6%)	0,679
Vorherige Schrittmacherimplantation	8 (5,2%)	12 (7,7%)	0,355
Chronische Niereninsuffizienz	92 (59,4%)	85 (54,8%)	0,422
Chronisch Obstruktive Atemwegserkrankung	20 (12,9%)	23 (14,8%)	0,622
Vorhofflimmern	60 (38,7%)	56 (36,1%)	0,639
Linksschenkelblock	11 (7,1%)	15 (9,7%)	0,412
Rechtsschenkelblock	15 (9,7%)	11 (7,1%)	0,412
Mittlerer transvalvulärer Gradient (mmHg)	44 [38;53]	42 [36;49]	0,363
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	60 [50;60]	60 [51;60]	0,99
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤35%	19 (12,3%)	11 (7,1%)	0,124

Tabelle 6 Prozedurale Charakteristika

	SAPIEN 3 (n=155)	SAPIEN 3 Ultra (n=155)	p-Wert
Prozedurale und intrahospitale Charakteristika			
<u>Klappengröße</u>			
20 mm, n (%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)	0,562
23 mm, n (%)	63 (40,6%)	66 (42,6%)	0,730
26 mm, n (%)	48 (31%)	88 (56,8%)	<0,001
29 mm, n (%)	42 (27,1%)	-	-
Valve-in-valve Prozedur, n (%)	11 (7,1%)	7 (4,5%)	0,331
Analgosedierung	111 (71,6%)	151 (97,4%)	<0,001
Prädilatation, n (%)	132 (85,2%)	66 (42,6%)	<0,001
Postdilatation, n (%)	38 (24,5%)	27 (17,4%)	0,125
Prozedurdauer (min)	48 [39;59]	49 [38;63]	0,99
Fluoroskopiedauer (min)	10,7 [8.3;13.3]	11,1 [8.1;15;4]	0,427
Kontrastmittelmenge (ml)	102 [90;130]	122 [100;160]	<0,001
Klappenerfolg	142 (91,6%)	148 (95,5%)	0,165
Notwendigkeit einer zweiten Klappe, n (%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0,99
Konversion zu offener Chirurgie, n (%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0,317
Koronarobstruktion, n (%)	0 (0%)	2 (1,3%)	0,156
Prozedurale Mortalität	2 (1,3%)	0 (0%)	0,156
Relevante vaskuläre Komplikationen	19 (12,3%)	17 (11%)	0,723
Lebensbedrohliche Blutungen	5 (3,2%)	5 (3,2%)	0,99
Schlaganfall	2 (1,3%)	3 (1,9%)	0,652
Akutes Nierenversagen	5 (3,2%)	2 (1,3%)	0,251
Neue Schrittmacherimplantation	9 (5,8%)	7 (4,5%)	0,608
Tage auf Intensivstation	1 [1;1]	1 [1;1]	0,376
30-Tages Ergebnisse			
Gesamtmortalität	6 (3,9%)	4 (2,6%)	0,520
Rehospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz	3 (1,9%)	1 (0,6%)	0,314
Erneute Prozedur	0 (0%)	1 (0,6%)	0,317
Schlaganfall	4 (2,6%)	5 (3,2%)	0,735
Neue Schrittmacherimplantation	9 (5,8%)	7 (4,5%)	0,608

Postprozedurale mittlere transvalvuläre Gradienten ($13,2 \pm 5,7$ mmHg vs. $13,1 \pm 4,7$ mmHg; $p=0,829$) und die Rate relevanter, d.h. mindestens moderater PVL waren vergleichbar bei S3 und Ultra Patienten, während geringe PVL signifikant häufiger waren bei S3 im Vergleich zu Ultra (43% (64/149) vs. 18,7% (28/150); $p<0,001$) (**Abbildung 10**).

Nach 30 Tagen war die Gesamtmortalität insgesamt gering (3,2% (10/310)) und unterschied sich nicht signifikant zwischen S3 und Ultra Patienten (S3: 3,9% (6/155) vs. Ultra: 2,6% (4/155); $p=0,520$). Weitere unerwünschte klinische Ereignisse, wie Rehospitalisierungen aufgrund Verschlechterung der Herzinsuffizienz (1,9% (3/155) vs. 0,6% (1/155); $p=0,314$), erneute Prozeduren (0% vs. 0,6% (1/155); $p=0,317$), Schlaganfälle (2,6% (4/155) vs. 3,2% (5/155); $p=0,735$) und neue Schrittmacherimplantationen (5,8% (9/155) vs. 4,5% (7/155); $p=0,608$) waren vergleichbar (**Tabelle 6, Abbildung 9**)

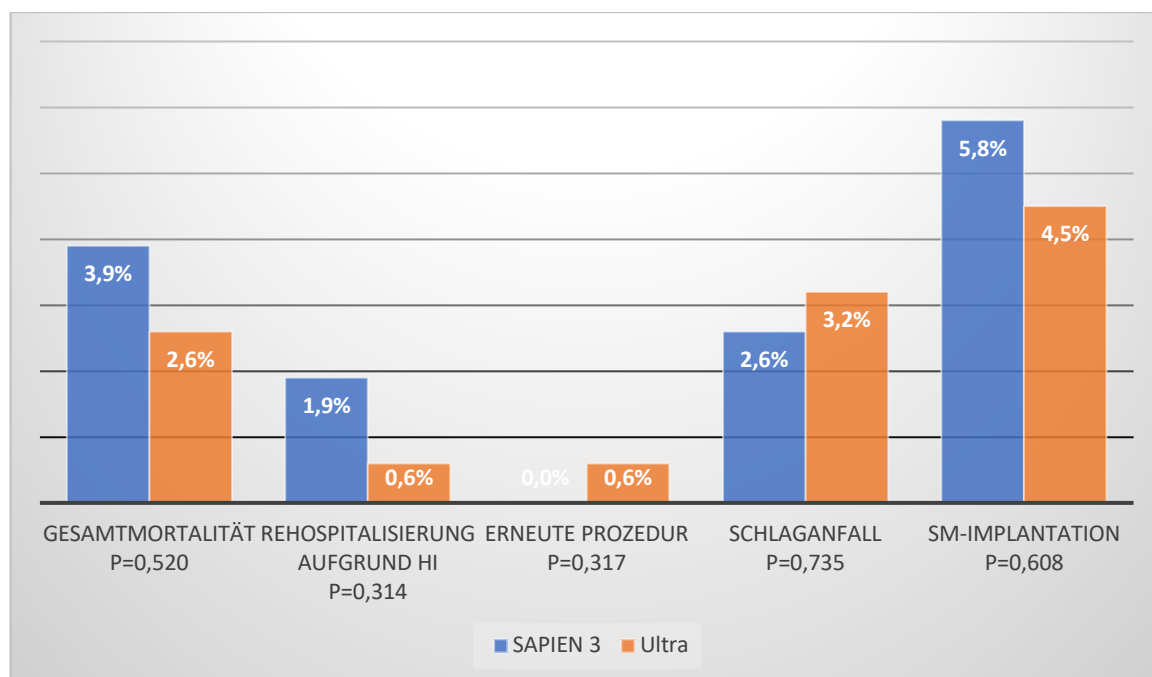


Abbildung 9 30-Tages Follow-up. HI: Herzinsuffizienz, SM: Schrittmacher

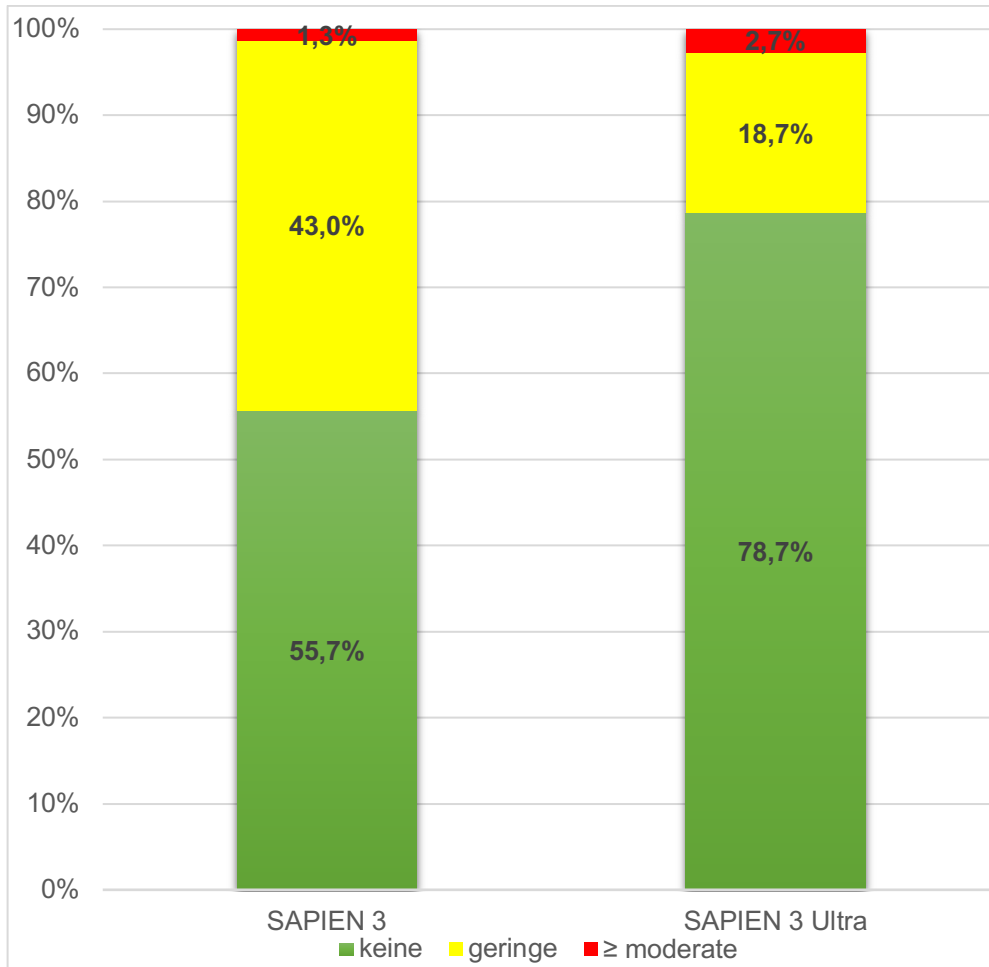


Abbildung 10 Paravalvuläre Insuffizienzen nach TAVI

6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden prozedurale und klinische Ergebnisse nach einer TAVI mit einer ballonexpandierbaren S3 bzw. Ultra Herzklappe verglichen. Die Analyse zeigte, dass:

- 1) prozedurale Komplikationen und intrahospitale klinische Ergebnisse beider Herzklappen mit hohen Erfolgsraten vergleichbar sind
- 2) eine direkte Klappenimplantation ohne Prädilatation mit der Ultra signifikant häufiger durchgeführt wurde
- 3) die hämodynamischen Ergebnisse beider Herzklappen vergleichbar waren mit einer signifikant geringeren Rate von geringen PVL bei Ultra Patienten
- 4) die Rate unerwünschter klinischer Ereignisse nach 30 Tagen insgesamt gering ist

Über die letzten Jahre war weltweit eine stetige Zunahme der Anzahl an TAVI Prozeduren zu verzeichnen. In zahlreichen prospektiven, randomisierten Studien konnte der Nutzen des Verfahrens bei älteren Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS über das gesamte Risikospektrum hinweg gezeigt werden (Smith *et al.*, 2011; Leon *et al.*, 2016; Mack *et al.*, 2019). Die zunehmende Verbreitung des Verfahrens und die stetige Erweiterung der Indikationen auf jüngere Patienten mit niedrigerem Risiko ging mit einer konstanten technischen Weiterentwicklung der Herzklappen, mit dem Ziel die prozeduralen Ergebnisse weiter zu verbessern, einher (Binder *et al.*, 2015; Husser *et al.*, 2015; Lanz *et al.*, 2019; Van Belle *et al.*, 2020).

Die Ultra weist einige neue technische Merkmale auf, die auf eine Vereinfachung der TAVI Prozedur mit einer Reduktion der prozeduralen Schritte abzielen. So wurde beispielsweise die äußere Dichtungsmanschette überarbeitet, mit dem Ziel die PVL-Raten weiter zu reduzieren. Zudem sollte eine direkte Klappenimplantation ohne zwingend notwendige Prädilatationen ermöglicht werden. Diese Vereinfachung und

Standardisierung der TAVI Prozedur, auch bekannt als „minimalist approach“, wurde in den letzten Jahren zunehmend umgesetzt, um die klinischen und prozeduralen Ergebnisse zu optimieren und die Kosten des Eingriffs zu senken (Dvir, Jhaveri and Pichard, 2012; Husser *et al.*, 2018; Wood *et al.*, 2019). Im folgenden Abschnitt werden diese Entwicklungen mit einer Standardisierung und Vereinfachung der Prozedur im Detail diskutiert.

6.1 Standardisierung der Prozedur

Es gibt verschiedene Ansätze TAVI Prozeduren zu standardisieren. So kann die angewendete Anästhesiemethode wesentlich zur Vereinfachung des Verfahrens beitragen. Prinzipiell können TAVIs in Analgosedierung oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden (Husser *et al.*, 2018). Die Anzahl der in Analgosedierung durchgeführten TAVI Prozeduren ist über die letzten Jahre stetig gestiegen (Eltchaninoff *et al.*, 2011). Die TAVI in Analgosedierung ist sicher und mit weniger postprozeduralen Komplikationen und einer niedrigeren 30-Tages-Mortalität assoziiert, sodass deren breite Anwendung propagiert wird (Husser *et al.*, 2018). Die Analgosedierung besitzt diverse Vorteile gegenüber der Allgemeinanästhesie. So kann zum Beispiel der neurologische Status des Patienten zeitnah nach der Prozedur evaluiert werden und ein periprozeduraler Schlaganfall früher erkannt werden (Dvir, Jhaveri and Pichard, 2012). Zudem sind die Patienten gegenüber Patienten in Allgemeinanästhesie schneller wach und mobilisierbar, wodurch die Aufenthaltszeit im Krankenhaus und im Speziellen auf der Intensivstation minimiert wird (Dvir, Jhaveri and Pichard, 2012). Des Weiteren leiden viele der Hochrisikopatienten ebenfalls unter chronischen Lungenerkrankungen, sodass durch eine Analgosedierung im Gegensatz zur Allgemeinanästhesie beatmungsassoziierte Komplikationen reduziert werden können (Dvir, Jhaveri and Pichard, 2012). In sehr seltenen Fällen kommt es bei TAVI Prozeduren zu hämodynamischer Instabilität oder prozeduralen Komplikationen, die einen herzchirurgischen Eingriff erforderlich machen. In diesem Fall ist die Konversion zur Allgemeinanästhesie notwendig, weshalb im Heart-Team auch ein Kardioanästhesist vorgesehen ist. In unserer Studie wurde die Ultra signifikant häufiger in

Analgosedierung als die S3 implantiert (97.4% vs. 71.6%; $p < 0,001$), was den beschriebenen Trend hin zur Analgosedierung bestätigt.

Ein weiterer Punkt, der wesentlich zur Vereinfachung der Prozedur beiträgt, ist die direkte Klappenimplantation ohne zwingend notwendige Prädilatation. Obschon dies in einigen Situationen, beispielsweise bei schwer kalzifizierten Annuli oder höchstgradig stenosierten Aortenklappen mit hohen Gradienten, unabdingbar ist, um eine adäquate Klappenentfaltung zu erzielen, gibt es einige grundsätzliche Bedenken hinsichtlich einer Prädilatation aufgrund potentiell schwerwiegender Komplikationen. So kann es zum Beispiel periprozedural zu einer hämodynamischen Instabilität aufgrund einer akuten, hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz kommen, zudem ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht. Aktuelle Daten zeigen, dass eine direkte TAVI im Allgemeinen ohne Prädilatation sicher durchgeführt werden kann (Ashauer *et al.*, 2019). In Übereinstimmung damit beobachteten wir in unserer Analyse den Trend, dass mit der aktuellen Ultra Herzklappe signifikant seltener eine Prädilatation im Vergleich mit der S3 durchgeführt wurde (42.6% vs. 85.2%; $p < 0,001$) und dies mit vergleichbaren prozeduralen Ergebnissen. Relevante Komplikationen, wie neue permanente Schrittmacherimplantation, schwerwiegende vaskuläre Komplikationen oder akutes Nierenversagen traten sogar seltener in der Ultra Gruppe auf. Folglich zeigen unsere Ergebnisse, dass eine direkte Klappenimplantation ohne vorherige Prädilatation in der Mehrheit der Fälle sicher durchführbar ist und lediglich in speziellen Situationen auf eine Prädilatation zurückgegriffen werden sollte.

6.2 Paravalvuläre Insuffizienz

PVL gehörten initial zu den größten Schwächen der kathetergestützten Aortenklappenimplantation, mit deutlich höheren Raten im Vergleich zum chirurgischen AKE (Smith *et al.*, 2011). Das ist von enormer Bedeutung, da Studien zeigten, dass höhergradige PVL mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert sind (Takagi, Uemoto and ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group, 2016). Im Einklang mit vorangegangenen Studien zeigte sich eine geringe Inzidenz

von höhergradigen PVL mit beiden untersuchten THVs, verglichen mit Herzklappen früherer Generationen (Webb *et al.*, 2014; Husser *et al.*, 2015).

Die klinische Bedeutung einer geringen PVL ist bis dato unklar (Van Belle *et al.*, 2014; Kodali *et al.*, 2015; Mack *et al.*, 2015). In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse wird über eine erhöhte Mortalität bereits bei geringer PVL berichtet (Ando *et al.*, 2018). Die negativen Auswirkungen der geringen PVL scheinen im Speziellen bestimmte Untergruppen von TAVI Patienten zu betreffen, wie Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, reduzierter EF oder weiteren Komorbiditäten (Ando *et al.*, 2018). Das Ziel von Herzklappen der neuesten Generation ist es daher PVL per se zu reduzieren. Hierfür besitzt die Ultra einen überarbeiteten äußeren Dichtungsring, der im Vergleich zur S3 annähernd 40% höher ist, um mehr Kontaktfläche mit der nativen Klappenanatomie zu erreichen. In unserer Studie war bei Ultra Patienten tatsächlich eine signifikante Reduktion der leichten PVL im direkten Vergleich mit der S3 zu beobachten (19% vs. 43%; $p < 0,001$). Diese positiven Ergebnisse der neuen Ultra THV im Hinblick auf geringe PVL bestätigen die kürzlich veröffentlichte S3U Studie, die sogar eine noch niedrigere Rate von lediglich 10% nach 30 Tagen zeigt (Saia *et al.*, 2020). Die deutliche Überlegenheit der Ultra im Vergleich zur S3 muss mit Vorsicht interpretiert werden, da andere Studien geringere Raten an PVL mit der S3 zeigten. In der SOURCE-3 Studie wurde beispielsweise eine Rate von lediglich 23% geringer PVL bei der S3 nach 30 Tagen beobachtet (Wendler *et al.*, 2017). Der Vorteil bei bestimmten Patientengruppen, beispielsweise mit reduzierter EF, sollte in weiteren Studien untersucht und zukünftig bei der Klappenauswahl individuell berücksichtigt werden.

6.3 Neue permanente Schrittmacherimplantation

Neue Reizleitungsstörungen nach TAVI sind häufig (Leon *et al.*, 2010). **Abbildung 11** zeigt das kardiale Reizleitungssystem (A) und die typischen Implantationsorte der Edwards SAPIEN (B) und der Medtronic CoreValve Herzklappe (C). Es wird eindrucksvoll die Nähe zu den Strukturen des Reizleitungssystems, die z.B. während der

Ballondilatation verletzt werden können, verdeutlicht. Daraus können folglich Reizleitungsstörungen resultieren (Bagur *et al.*, 2012).

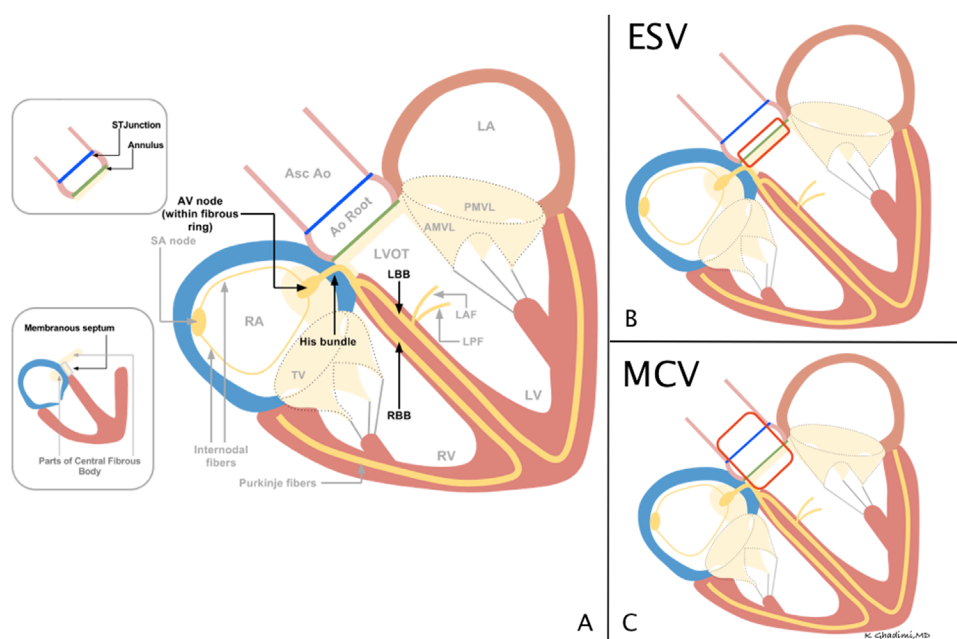


Abbildung 11 Das kardiale Reizleitungssystem (A) Typischer Implantationsort der Edwards SAPIEN (ESV) THV (B) Typischer Implantationsort der Medtronic CoreValve (MCV) (C). AMVL: anterior mitral valve leaflet (Vorderes Mitralklappensegel), Ao: Aorta, Asc Ao: Aorta ascendens, AV: Atrioventrikular, LA: left atrium (Linker Vorhof), LAF: left anterior fascicle (linker vorderer Faszikel), LBB: left bundle branch (linker Tawara-Schenkel), LPF: left posterior fascicle (linker hinterer Faszikel), LV: Linker Ventrikel, LVOT: left ventricular outflow tract (Linksventrikulärer Ausflusstrakt), PMVL: posterior mitral valve leaflet (hinteres Mitralklappensegel), RA: right atrium (rechter Vorhof), RBB: right bundle branch (rechter Tawara-Schenkel), RV: Rechter Ventrikel, SA: Sinoatrial, ST: Sinotubulär, TV: tricuspid valve (Trikuspidalklappe) (Ghadimi *et al.*, 2013)

So wird beispielsweise ein neuer Linksschenkelblock in 20% der Fälle beobachtet (Chamandi *et al.*, 2019). Neue Reizleitungsstörungen, wie ein atrioventrikulärer Block °III (AV-Block °III), die eine Schrittmacherimplantation notwendig machen, wurden in bis zu 36% der Fälle beobachtet (Rosendael *et al.*, 2018). Hier ist allerdings ein deutlicher Rückgang über die letzten Jahre zu beobachten, wie **Abbildung 12** verdeutlicht. Man sieht, dass eine permanente Schrittmacherimplantation anfangs sehr

häufig notwendig war, mittlerweile aber ein deutlich selteneres Ereignis darstellt. Dies ist besonders bedeutend, da eine neue Schrittmacherimplantation nach TAVI mit einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen, sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Costa *et al.*, 2019). Die Notwendigkeit einer PPI stellte initial eine der großen Hürden nach S3-Implantation dar. Das verdeutlicht die SOURCE-3 Studie mit 30-Tages-Raten von 12% (Wendler *et al.*, 2017). Zudem konnten signifikant höhere Raten im Vergleich zum Vorgänger XT (Binder *et al.*, 2015), sowie zu den aktuellen selbstexpandierbaren THV gezeigt werden (Husser *et al.*, 2017). Durch eine höhere Implantation der S3 im Annulus konnten die PPI-Raten jedoch signifikant reduziert werden (Sammour *et al.*, 2021). In unserer Studie zeigten sich insgesamt geringe PPI-Raten und keine signifikanten Unterschiede zwischen Ultra- und S3 Patienten (4,5% vs. 5,8%; $p=0,608$). Auffällig ist, dass die reduzierte Rate der PVL nicht mit einer erhöhten Rate an Schrittmacherimplantationen einherging. Dies ist besonders interessant, da man durch den neuen Dichtungsring der Ultra eine höhere PPI-Rate erwarten könnte. Denn in vorangegangenen Studien wurde festgestellt, dass eine Reduktion der PVL-Raten mit einer Erhöhung der Schrittmacher-Raten einherging und bisher kein optimaler Bereich gefunden wurde, um beiden Aspekten gerecht zu werden (Pellegrini, Hengstenberg and Husser, 2017).

Neben technologischen Weiterentwicklungen wird die Notwendigkeit einer PPI wesentlich durch die Implantationstiefe der Herzklappe beeinflusst. Vorangegangene Studien zeigten, dass durch eine höhere Implantation der Herzklappe die PPI-Raten signifikant reduziert werden können (De Torres-Alba *et al.*, 2016). Dieser Effekt konnte initial auch bei der S3 beobachtet werden (Tarantini *et al.*, 2015; De Torres-Alba *et al.*, 2016), aufgrund der guten Erfahrungen wird die Ultra analog implantiert. Mit der in unserer Studie überall geringen PPI-Inzidenz (numerisch sogar noch geringer bei Ultra) konnte eine große Verbesserung im Vergleich zu den Vorgängermodellen und selbstexpandierbaren THV gezeigt werden.

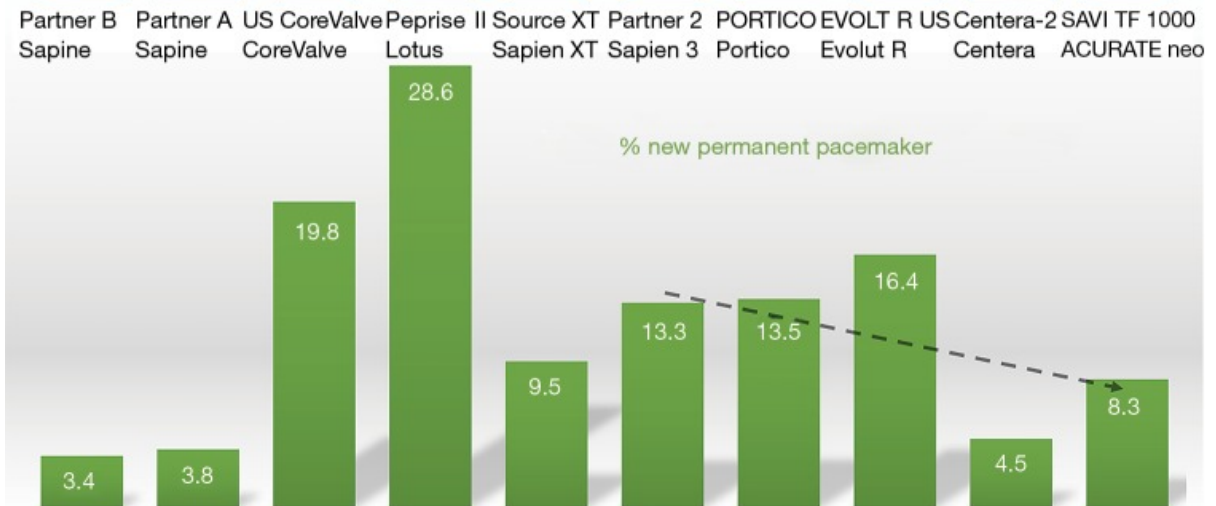


Abbildung 12 Evolution der neuen permanenten Schrittmacherimplantation nach TAVI (Toggweiler *et al.*, 2018)

6.4 Weitere schwerwiegende prozedurbezogene Komplikationen

Trotz der zunehmenden Standardisierung der TAVI Prozedur mit einer stetigen Reduktion der prozeduralen Komplikationen bleiben einige Herausforderungen, wie z.B. vaskuläre Komplikationen oder zerebrale Infarkte, bestehen. Diese werden zwar zunehmend seltener, können im Einzelfall aber bedeutsame Konsequenzen für den Patienten mit sich bringen.

In den Anfangsjahren waren schwerwiegende vaskuläre Komplikationen häufig mit 11% und stellten einen Nachteil gegenüber dem konventionellen AKE dar (Smith *et al.*, 2011). Dies ist insofern relevant, da periprozedurale vaskuläre Komplikationen einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität darstellen (Généreux *et al.*, 2012; Binder *et al.*, 2015). Unter anderem durch die Optimierung der Prozedurvorbereitung mit einer Computertomographie-Bildgebung der Zugangswege bei allen Patienten, die Reduktion der Schleusengröße und mitunter Ultraschall-gesteuerte Punktionen, konnte die Rate an vaskulären Komplikationen deutlich reduziert werden (Annoni *et al.*, 2018; Vincent *et al.*, 2020). Trotzdem bleibt die Herausforderung bestehen, diese unerwünschten Komplikationen weiter zu reduzieren. Ein Ansatz besteht in der Reduktion der Schleusengröße, ein weiterer Ansatz besteht in der Anwendung einer optimalen Verschlussystemstrategie (Eggebrecht *et al.*, 2004; Gewalt *et al.*, 2018). Aufgrund

dessen wurde die neue Ultra mit neuem Einführsystem und Schleuse vorgestellt. Meldungen von unerklärbarem Platzen des Ballons und hieraus resultierenden Schwierigkeiten Ballon und Schleusen ohne vaskuläre Verletzungen zu entfernen, führten 2019 zu einem Rückruf. Seither empfiehlt der Hersteller die Ultra mit dem Commander Einführsystem durch den eSheath zu verwenden. Diese wurden deshalb in 70% unserer Fälle verwendet. In unserer Studie zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von vaskulären Komplikationen in der Ultra Gruppe verglichen mit der S3 Gruppe (11% vs. 12,3%, $p=0,723$).

Da die Rate vaskulärer Komplikationen selbst bei den Herzklappen der aktuellen Generation mit $>10\%$ nicht vernachlässigbar sind, scheinen weitere Anstrengungen zur Verkleinerung der Transkatheter-Herzklappensysteme, zur Verbesserung des Verschlussystems und zu sekundären Zugangsstrategien notwendig (Ott *et al.*, 2017; Junquera *et al.*, 2020).

Eine weitere gefürchtete, wenn auch seltene Komplikation der TAVI stellt der Schlaganfall dar. Im Vergleich zum konventionellen chirurgischen AKE zeigt die TAVI bei Hochrisikopatienten höhere 30-Tages-Raten von Schlaganfällen bzw. generell zerebrovaskulären Events (Leon *et al.*, 2010). In der PARTNER-3 Studie zeigte sich bei Niedrigrisikopatienten, dass Schlaganfälle bei TAVI deutlich seltener auftraten, verglichen mit dem konventionellen AKE (0,6% vs. 2,4%; $p=0,02$) (Mack *et al.*, 2019). Aufgrund der bedeutsamen individuellen Folgen eines Schlaganfalls, sowie dem Trend zur Behandlung von Niedrigrisikopatienten, ist es essentiell die Raten weiter zu reduzieren. In der Mehrheit der TAVI Patienten konnten stille zerebrale Embolisationen während der Prozedur festgestellt werden. Durch den Einsatz von Embolic Protection Devices (EPD), die als mechanische Barriere dienen, sollen diese Embolisationen verhindert werden. In der PROTECTED-TAVI Studie konnte durch EPD kein signifikanter Einfluss auf die Inzidenz von periprozeduralen Schlaganfällen gezeigt werden (Kapadia *et al.*, 2022). Zerebrovaskuläre Events scheinen unabhängig von Klappentyp und Zugangsweg aufzutreten (Athappan *et al.*, 2014). Aus anderen Studien ist bekannt, dass z.B. alternative Zugangswege, eine transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte und Gefäßkrankheiten Prädiktoren für das Auftreten eines Schlaganfalles darstellen (Hatfield *et al.*, 2020). So zeigte sich bei

alternativen Zugangswegen ein mehr als doppelt so hohes Schlaganfallrisiko, verglichen mit dem transfemoralem Zugangsweg. Patienten die auf alternative Zugangswege angewiesen sind haben öfter schwere Gefäßkalzifizierungen bzw. eine schwierige Anatomie der Aorta (Rodes-Cabau *et al.*, 2010). Diese Patientenkollektive gilt es zukünftig mit optimierten Strategien zu behandeln und zu schützen.

Abbildung 13 vergleicht die Inzidenzen eines Schlaganfalles in unterschiedlichen Studien. Hierbei zeigt sich allgemein eine geringe Inzidenz, vereinbar mit den Ergebnissen unserer Studie (S3: 2,6% vs. Ultra 3,2%; $p=0,735$).

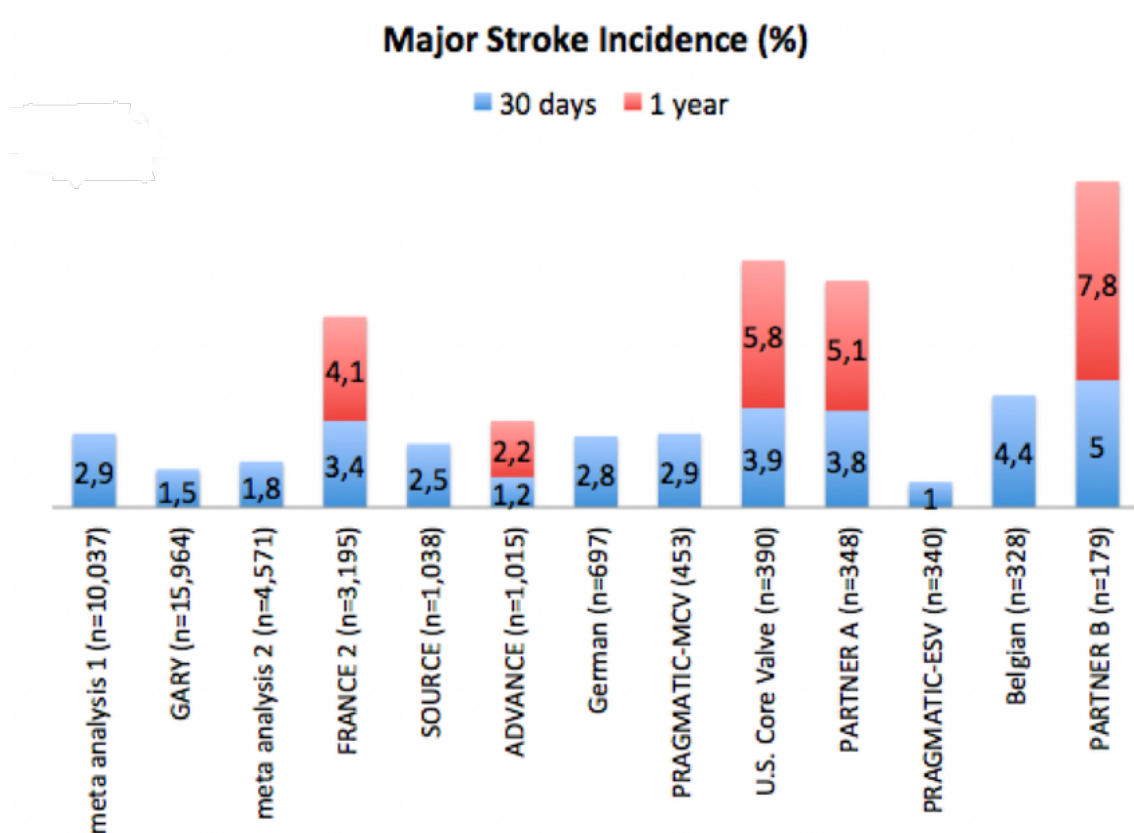


Abbildung 13 Inzidenz von Schlaganfällen – ein Überblick über große TAVI Studien und Meta-Analysen (Ghanem *et al.*, 2016)

Man sieht, dass es weiterhin schwerwiegende prozedurbezogene Komplikationen nach TAVI gibt, deren Auftreten in Zukunft weiter reduziert werden sollten, um bestmögliche Ergebnisse nach TAVI zu erzielen.

6.5 Ausblick

In den aktuellen Leitlinien wird die TAVI bei Patienten ab 75 Jahren oder bei Patienten mit erhöhtem operativem Risiko im Heart-Team Beschluss empfohlen (Vahanian *et al.*, 2022). Die randomisierten Studienergebnisse belegen, dass eine TAVI über das gesamte Risikospektrum hinweg sicher und effektiv ist (Smith *et al.*, 2011; Leon *et al.*, 2016; Mack *et al.*, 2019; Popma *et al.*, 2019). Aufgrund dessen übersteigt die Zahl der TAVIs mittlerweile schon die der konventionellen chirurgischen Eingriffe (Mack *et al.*, 2019; Gaede *et al.*, 2022). Diesen Trend verdeutlicht **Abbildung 14**, sie zeigt den starken Anstieg der Zahl der TAVI Prozeduren in Europa über die letzten Jahre. Hierzu haben diverse Faktoren, wie z.B. zunehmende Erfahrung, Veränderung der Leitlinien und eine Verbesserung der THV beigetragen. Zudem prophezeit **Abbildung 14** einen weiteren Anstieg. Hierdurch wird verdeutlicht, dass die TAVI mittlerweile mehr als nur eine Alternative zum chirurgischen AKE darstellt und auch in Zukunft einen hohen Stellenwert genießen wird.

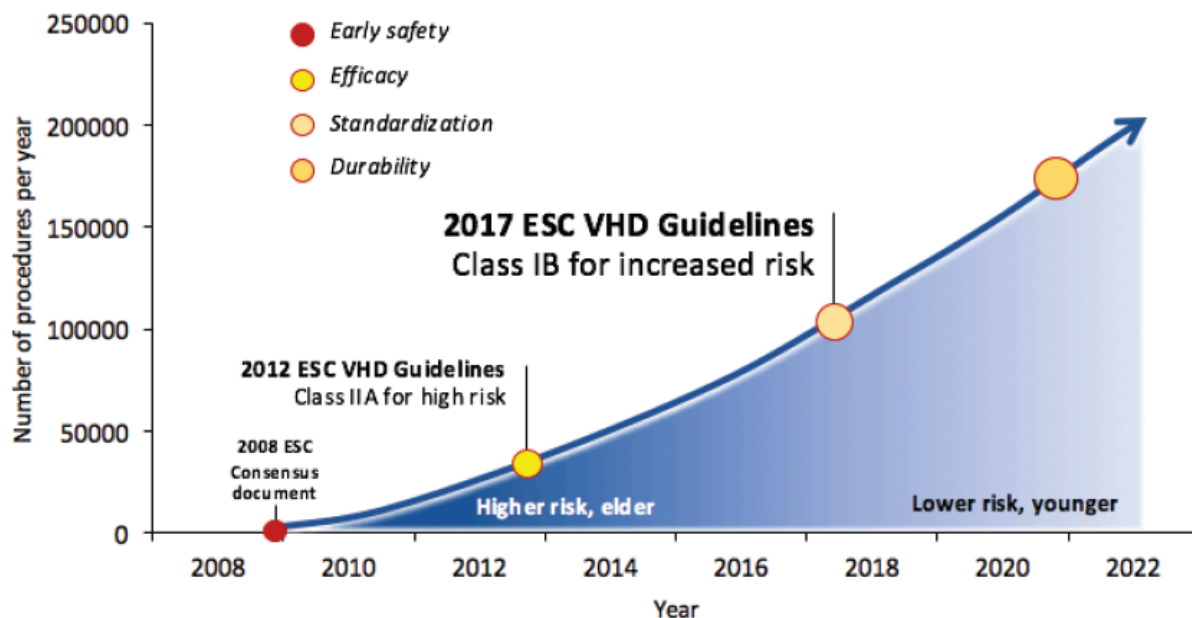


Abbildung 14 Globaler Trend der TAVI Expansion in Europa. ESC: European Society of Cardiology, VHD: valvular heart disease (Herzklappenerkrankung) (Costa *et al.*, 2018)

Ein Hindernis, die TAVI schon bei jüngeren Niedrigrisikopatienten anzuwenden, besteht in den fehlenden Langzeitdaten im Hinblick auf die Haltbarkeit (Durabilität) der THV. Erste Langzeitstudien zeigen exzellente Ergebnisse bis zu 10 Jahre nach TAVI mit einer sehr geringen Rate von strukturellen Klappenerkrankungen (SVD) (Costa *et al.*, 2019). Hier sind jedoch weitere systematische Untersuchungen und längere Beobachtungszeiträume nach Klappenimplantation erforderlich (Blackman *et al.*, 2019). Von chirurgischen Bioprothesen weiß man, dass SVD nach rund 6-8 Jahren auftreten (Wang *et al.*, 2017). Exzellente Langzeit-Ergebnisse der THV könnten in Zukunft zu einer Indikationserweiterung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation hin zu jüngeren Niedrigrisikopatienten führen.

Neben der Durabilität besteht ein weiteres Hindernis im Zugang zu den Koronargefäßen nach TAVI. So zeigen sich bei vielen TAVI Patienten erschwerte Bedingungen bei einer Koronarangiographie oder einer perkutanen Koronarintervention, was vor allem in Akutsituationen schwerwiegende Folgen für die Patienten nach sich ziehen kann. Dieser Zugang zu den Koronargefäßen ist sowohl durch das zunehmend jüngere Patientenkollektiv mit längerer Lebenserwartung, als auch durch die bei TAVI Patienten oftmals bestehende Koexistenz der AS und KHK von besonderer Bedeutung (Chodór *et al.*, 2019). Negativ beeinflusst wird der Zugang zu den Koronargefäßen unter anderem über die Höhe und die Implantationstiefe der THV (Yudi *et al.*, 2018). Laut aktueller Studienlage scheinen ballonexpandierbare THV mit einem intraannulären Design den selbstexpandierbaren THV überlegen (Tarantini *et al.*, 2019). **Abbildung 15** verdeutlicht eindrucksvoll den erleichterten Koronarzugang bei den ballonexpandierbaren THV S3 und Ultra, verglichen mit den selbstexpandierbaren THV Evolut R/Pro und Acurate Neo. Doch auch die ballonexpandierbaren THV können den Zugang zu den Koronargefäßen trotz geringerer Höhe und intraannulärem Design weiterhin erschweren. Dies liegt zum einen an der in **Kapitel 6.3** beschriebenen höheren Implantationstiefe der THV, mit dem Ziel die Notwendigkeit für PPI zu reduzieren. Zum anderen verfügt vor allem die neueste Generation der THV über technische Modifizierungen, wie einer Erhöhung des „outer skirts“, die PVL reduzieren sollen.

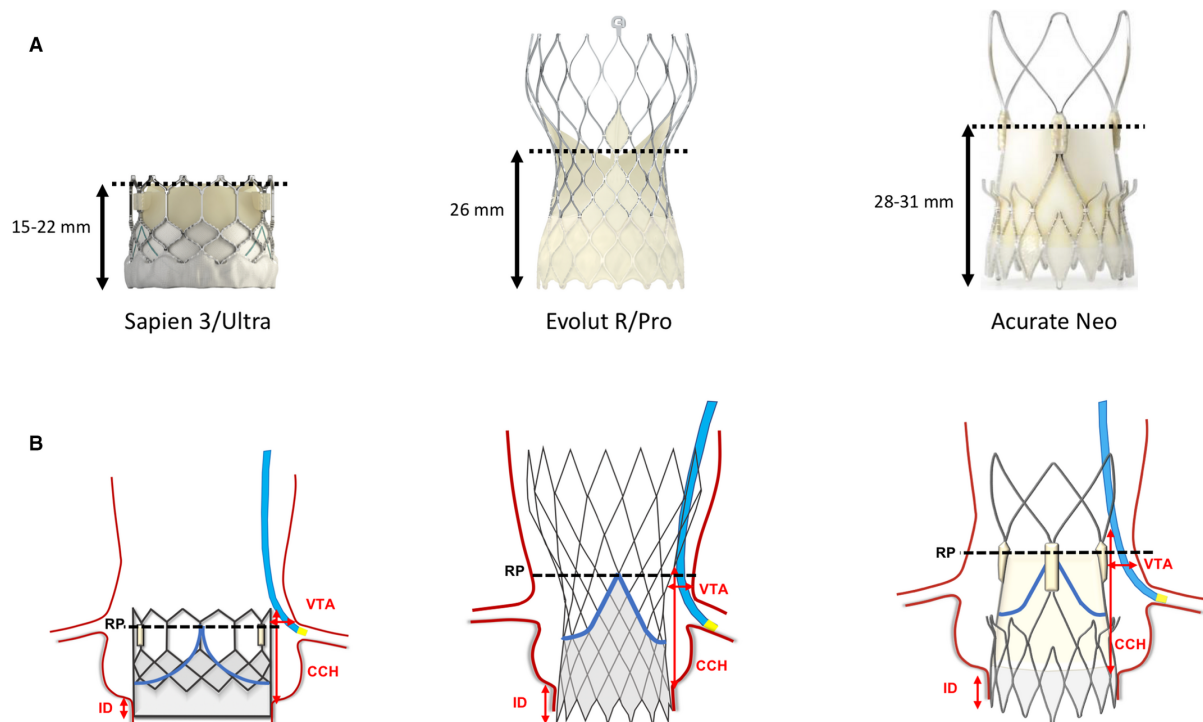


Abbildung 15 Höhe der Risikoebene und angiographische Messungen zur Bewertung des Koronarzugangs nach TAVI-in-TAVI a) Risikoebene für Sapien 3/Ultra (Edwards Lifesciences), Evolut R/Pro (Medtronic) und Acurate Neo (Boston Scientific) THVs. b) Angiographisch erfasste Messungen mit der ersten THV in Position. CCH: coronary cannulation height (Höhe der Koronarkanülierung), ID: implantation depth (Implantationstiefe), RP: risk plane (Risikoebene), VTA: valve-to-aorta distance (Abstand zwischen THV und Aorta) (Nai Fovino *et al.*, 2020)

Es bleibt spannend zu sehen, wie sich die TAVI in naher Zukunft hinsichtlich Klappendurabilität, Zugang zu den Koronargefäßen und Reduktion der prozedurbezogenen Komplikationen verändert. Durch Verbesserungen in diesen Bereichen könnte die TAVI den chirurgischen AKE auch bei jüngeren Niedrigrisikopatienten bald als präferierte Behandlungsoption ablösen.

6.6 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie mit den bekannten Limitationen einer nicht-randomisierten Studie. Trotz des PSM kann ein Einfluss von unbekanntem Variablen auf die Endpunkte nicht

ausgeschlossen werden. Die Datenerfassung beschränkte sich auf Variablen, die zu Beginn des Zentrumsregisters festgelegt wurden. Die Daten der transthorakalen Echokardiographie wurden im klinischen Alltag erfasst und nicht durch spezielle, sog. Core Laboratories erhoben. Aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums können klinische Ereignisse nach 30 Tagen nicht beurteilt werden und sollten in weiteren Studien analysiert werden.

7. Zusammenfassung

Die global stetig steigende Zahl der TAVI Prozeduren und die Tendenz zur Behandlung jüngerer Niedrigrisikopatienten verlangt eine ständige Weiterentwicklung der Herzklappen. Die neueste Generation ballonexpandierbarer Klappen der Edwards Familie, die Ultra, enthält neue technische Aspekte mit dem Ziel die TAVI Prozedur zu vereinfachen und PVL zu reduzieren. Ziel dieser Analyse war es, die Ergebnisse nach TAVI mit der Ultra Herzklappe mit dem Vorgängermodell, der S3, hinsichtlich VARC-2 definierter Endpunkte zu vergleichen.

In der vorliegenden Analyse zeigten sich hohe Erfolgsraten beider Herzklappen mit niedrigen Raten unerwünschter Events innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI. Die prozeduralen und intrahospitalen Komplikationen waren in beiden Gruppen insgesamt gering und vergleichbar. Bei Ultra Patienten wurde eine signifikante Reduktion der geringen PVL beobachtet. Diese signifikante Reduktion der geringen PVL stellt eine wichtige Weiterentwicklung der neuesten Generation ballonexpandierbarer THV dar. Zukünftige prospektive-randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen werden zeigen, welchen Einfluss eine signifikante Reduzierung der PVL auf die klinischen (Langzeit-)Ergebnisse nach TAVI nimmt.

Man kann also sagen, dass beide Klappen ähnliche Ergebnisse zeigen, PVL bei der Ultra aber signifikant seltener auftraten und dies einen wichtigen Fortschritt mit der neuesten Generation der THV darstellt. Durch diese stetigen Verbesserungen wird der Stellenwert der TAVI in der Behandlung der hochgradigen AS weiter steigen.

8. Referenzen

- Ancona, Roberta, Pinto, Salvatore Comenale. 2020. "Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world?" *European Society of Cardiology* Vol. 18, N°10
- Andersen, H. R., L. L. Knudsen, and J. M. Hasenkam. 1992. "Transluminal Implantation of Artificial Heart Valves. Description of a New Expandable Aortic Valve and Initial Results with Implantation by Catheter Technique in Closed Chest Pigs." *European Heart Journal* 13 (5): 704–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060238>.
- Ando, Tomo, Alexandros Briasoulis, Tesfaye Telila, Luis Afonso, Cindy L. Grines, and Hisato Takagi. 2018. "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* 91 (1): 135–47. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ccd.27336>.
- Annoni, Andrea D., Daniele Andreini, Gianluca Pontone, Maria Elisabetta Mancini, Alberto Formenti, Saima Mushtaq, Andrea Baggiano, et al. 2018. "CT Angiography prior to TAVI Procedure Using Third-Generation Scanner with Wide Volume Coverage: Feasibility, Renal Safety and Diagnostic Accuracy for Coronary Tree." *The British Journal of Radiology* 91 (1090): 20180196. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180196>.
- Ashauer, Jannik Ole, Nikolaos Bonaros, Markus Kofler, Gerhard Schymik, Christian Butter, Mauro Romano, Vinayak Bapat, et al. 2019. "Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Implantation with or without Pre-Dilation - Results of a Meta-Analysis of 3 Multicenter Registries." *BMC Cardiovascular Disorders* 19 (1): 172. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1151-y>.
- Athappan, Ganesh, R. Dilip Gajulapalli, Prasanna Sengodan, Anju Bhardwaj, Stephen G. Ellis, Lars Svensson, Emin Murat Tuzcu, and Samir R. Kapadia. 2014. "Influence of Transcatheter Aortic Valve Replacement Strategy and Valve Design on Stroke After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.540>.

- Bagur, Rodrigo, Josep Rodés-Cabau, Ronen Gurvitch, Éric Dumont, James L. Velianou, Juan Manazzoni, Stefan Toggweiler, et al. 2012. "Need for Permanent Pacemaker as a Complication of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement in Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis and Similar Baseline Electrocardiographic Findings." *JACC. Cardiovascular Interventions* 5 (5): 540–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.03.004>.
- Baumgartner, Helmut, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax, Michele De Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, Bernard Lung, et al. 2018. "2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease." *Revista Espanola de Cardiologia* 71 (2): 110. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.12.013>.
- Binder, Ronald K., Josep Rodés-Cabau, David A. Wood, Michael Mok, Jonathon Leipsic, Robert De Larochelière, Stefan Toggweiler, et al. 2013. "Transcatheter Aortic Valve Replacement with the SAPIEN 3: A New Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve." *JACC. Cardiovascular Interventions* 6 (3): 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.09.019>.
- Binder, Ronald K., Stefan Stortecky, Dik Heg, David Tueller, Raban Jeger, Stefan Toggweiler, Giovanni Pedrazzini, et al. 2015. "Procedural Results and Clinical Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Switzerland: An Observational Cohort Study of Sapien 3 versus Sapien XT Transcatheter Heart Valves." *Circulation. Cardiovascular Interventions* 8 (10): e002653. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circinterventions.115.002653>.
- Blackman, Daniel J., Smriti Saraf, Philip A. MacCarthy, Aung Myat, Simon G. Anderson, Christopher J. Malkin, Michael S. Cunnington, et al. 2019. "Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses." *Journal of the American College of Cardiology* 73 (5): 537–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.078>.
- Buchwald, A. B., T. Meyer, K. Scholz, B. Schorn, and C. Unterberg. 2001. "Efficacy of Balloon Valvuloplasty in Patients with Critical Aortic Stenosis and Cardiogenic Shock--the Role of Shock Duration." *Clinical Cardiology* 24 (3): 214–18. <https://doi.org/10.1002/clc.4960240308>.
- Chamandi, Chekrallah, Marco Barbanti, Antonio Munoz-Garcia, Azeem Latib, Luis Nombela-Franco, Enrique Gutiérrez-Ibanez, Gabriela Veiga-Fernandez, et al. 2019. "Long-Term Outcomes in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch

- Block Following TAVR.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 12 (12): 1175–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.025>.
- Chodór, Piotr, Krzysztof Wilczek, Roman Przybylski, Jerzy Nożyński, Łukasz Włoch, and Zbigniew Kalarus. 2019. “Percutaneous Access to Coronary Arteries in Patients after Transcatheter Aortic Valve Implantation Procedures – Is It a Real Problem?” *Postępy W Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology* 15 (3): 274. <https://doi.org/10.5114/aic.2019.87880>.
- Coffey, Sean, Benjamin J. Cairns, and Bernard Lung. 2016. “The Modern Epidemiology of Heart Valve Disease.” *Heart* 102 (1): 75–85. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307020>.
- Costa, Giuliano, Marco Barbanti, and Corrado Tamburino. 2018. “Trends in European TAVI Practice.” *Card. Interv. Today* 12: 51–54. http://v2.citoday.com/pdfs/cit0318_F4_Tamburino.pdf.
- Costa, Giuliano, Enrico Criscione, Denise Todaro, Corrado Tamburino, and Marco Barbanti. 2019. “Long-Term Transcatheter Aortic Valve Durability.” *Interventional Cardiology (London, England)* 14 (2): 62–69. <https://doi.org/10.15420/icr.2019.4.2>.
- Costa, Giuliano, Paolo Zappulla, Marco Barbanti, Arianna Cirasa, Denise Todaro, Giulia Rapisarda, Andrea Picci, et al. 2019. “Pacemaker Dependency after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Long-Term Outcomes.” *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 15 (10): 875–83. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01060>.
- Cribier, Alain, Helene Eltchaninoff, Assaf Bash, Nicolas Borenstein, Christophe Tron, Fabrice Bauer, Genevieve Derumeaux, Frederic Anselme, François Laborde, and Martin B. Leon. 2002. “Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description.” *Circulation* 106 (24): 3006–8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8>.
- De Torres-Alba, Fernando, Gerrit Kaleschke, Gerhard Paul Diller, Julia Vormbrock, Stefan Orwat, Robert Radke, Florian Reinke, Dieter Fischer, Holger Reinecke, and Helmut Baumgartner. 2016. “Changes in the Pacemaker Rate after Transition from Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation: The

- Critical Role of Valve Implantation Height.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 9 (8): 805–13. <https://interventions.onlinejacc.org/content/9/8/805.short>.
- Durko, Andras P., Ruben L. Osnabrugge, Nicolas M. Van Mieghem, Milan Milojevic, Darren Mylotte, Vuyisile T. Nkomo, and A. Pieter Kappetein. 2018. “Annual Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Implantation per Country: Current Estimates and Future Projections.” *European Heart Journal* 39 (28): 2635–42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy107>.
- Dvir, Danny, Rajiv Jhaveri, and Augusto D. Pichard. 2012. “The Minimalist Approach for Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients.” *JACC. Cardiovascular Interventions*. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.01.019>.
- Eggebrecht, Holger, Clemens von Birgelen, Christoph Naber, Knut Kröger, Axel Schmermund, Heinrich Wieneke, Thomas Bartel, et al. 2004. “Impact of Gender on Femoral Access Complications Secondary to Application of a Collagen-Based Vascular Closure Device.” *The Journal of Invasive Cardiology* 16 (5): 247–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15152129>.
- Eltchaninoff, Hélène, Alain Prat, Martine Gilard, Alain Leguerrier, Didier Blanchard, Gérard Fournial, Bernard lung, et al. 2011. “Transcatheter Aortic Valve Implantation: Early Results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) Registry.” *European Heart Journal* 32 (2): 191–97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq261>.
- Flachskampf, F. A., and W. G. Daniel. 2004. “Aortenstenose.” *Der Internist* 45 (11): 1281–92. <https://doi.org/10.1007/s00108-004-1285-5>.
- Frangieh, Antonio H., Ilka Ott, Jonathan Michel, Anupama Shivaraju, Michael Joner, N. Patrick Mayr, Christian Hengstenberg, et al. 2017. “Standardized Minimalistic Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) Using the SAPIEN 3 Device: Stepwise Description, Feasibility, and Safety from a Large Consecutive Single-Center Single-Operator Cohort.” *Structural Heart* 1 (3-4): 169–78. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/24748706.2017.1358832>.
- Fried, L. P., N. O. Borhani, P. Enright, C. D. Furberg, J. M. Gardin, R. A. Kronmal, L. H. Kuller, T. A. Manolio, M. B. Mittelmark, and A. Newman. 1991. “The Cardiovascular Health Study: Design and Rationale.” *Annals of Epidemiology* 1 (3): 263–76. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(91\)90005-w](https://doi.org/10.1016/1047-2797(91)90005-w).

- Gaede, Luise, Johannes Blumenstein, Clemens Eckel, Christina Grothusen, Vedat Tiyerili, Dagmar Sötemann, Holger Nef, Albrecht Elsässer, Stephan Achenbach, and Helge Möllmann. 2022. “Transcatheter-Based Aortic Valve Replacement vs. Isolated Surgical Aortic Valve Replacement in 2020.” *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 111 (8): 924–33. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02006-1>.
- Gaede, Luise, Johannes Blumenstein, Oliver Husser, Christoph Liebetrau, Oliver Dörr, Christina Grothusen, Clemens Eckel, et al. 2021. “Aortic Valve Replacement in Germany in 2019.” *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 110 (3): 460–65. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01788-6>.
- Gaede, Luise, Johannes Blumenstein, Christoph Liebetrau, Oliver Dörr, Won-Keun Kim, Holger Nef, Oliver Husser, et al. 2020. “Transvascular Transcatheter Aortic Valve Implantation in 2017.” *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 109 (3): 303–14. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01509-8>.
- Garg, Vidu, Alecia N. Muth, Joshua F. Ransom, Marie K. Schluterman, Robert Barnes, Isabelle N. King, Paul D. Grossfeld, and Deepak Srivastava. 2005. “Mutations in NOTCH1 Cause Aortic Valve Disease.” *Nature* 437 (7056): 270–74. <https://doi.org/10.1038/nature03940>.
- Généreux, Philippe, Stuart J. Head, Nicolas M. Van Mieghem, Susheel Kodali, Ajay J. Kirtane, Ke Xu, Craig Smith, Patrick W. Serruys, A. Pieter Kappetein, and Martin B. Leon. 2012. “Clinical Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions: A Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients from 16 Studies.” *Journal of the American College of Cardiology* 59 (25): 2317–26. <http://www.onlinejacc.org/content/59/25/2317.abstract>.
- Généreux, Philippe, Philippe Pibarot, Björn Redfors, Michael J. Mack, Raj R. Makkar, Wael A. Jaber, Lars G. Svensson, et al. 2017. “Staging Classification of Aortic Stenosis Based on the Extent of Cardiac Damage.” *European Heart Journal* 38 (45): 3351–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx381>.
- Gewalt, Senta M., Sandra M. Helde, Tareq Ibrahim, Katharina Mayer, Roland Schmidt, Lorenz Bott-Flügel, Katharina Hoppe, et al. 2018. “Comparison of Vascular Closure Devices versus Manual Compression after Femoral Artery Puncture in Women.”

Circulation. Cardiovascular Interventions 11 (8): e006074.

<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006074>.

Ghadimi, Kamrouz, Prakash A. Patel, Jacob T. Gutsche, Aris Sophocles, Saif Anwaruddin, Wilson Y. Szeto, and John G. T. Augoustides. 2013. "Perioperative Conduction Disturbances after Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 27 (6): 1414–20.

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.08.001>.

Ghanem, Alexander, Amir S. Naderi, Christian Frerker, Georg Nickenig, and Karl-Heinz Kuck. 2016. "Mechanisms And Prevention Of TAVI-Related Cerebrovascular Events." *Current Pharmaceutical Design* 22 (13): 1879–87.

<https://doi.org/10.2174/1381612822666151217122610>.

Grimard, Brian H., and Jan M. Larson. 2008. "Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment." *American Family Physician* 78 (6): 717–24.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819236>.

Grimard, Brian H., Robert E. Safford, and Elizabeth L. Burns. 2016. "Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment." *American Family Physician* 93 (5): 371–78.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926974>.

Hatfield, Sarah A., Marcos A. Nores, Taylor M. James, Mark Rothenberg, Arvind Kapila, Roberto J. Cubeddu, and Sotiris C. Stamou. 2020. "Predictors and Outcomes of Stroke after Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Journal of Cardiac Surgery* 35 (1): 21–27. <https://doi.org/10.1111/jocs.14300>.

Husser, Oliver, Buntaro Fujita, Christian Hengstenberg, Christian Frerker, Andreas Beckmann, Helge Möllmann, Thomas Walther, et al. 2018. "Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry." *JACC. Cardiovascular Interventions* 11 (6): 567–78.

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.12.019>.

Husser, Oliver, Won-Keun Kim, Costanza Pellegrini, Andreas Holzamer, Thomas Walther, Patrick N. Mayr, Michael Joner, et al. 2017. "Multicenter Comparison of Novel Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves." *JACC. Cardiovascular Interventions* 10 (20): 2078–87.

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.026>.

- Husser, Oliver, Costanza Pellegrini, Thorsten Kessler, Christof Burgdorf, Hannah Thaller, N. Patrick Mayr, Ilka Ott, et al. 2015. "Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve: A Single-Center Experience." *JACC. Cardiovascular Interventions* 8 (14): 1809–16. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.08.014>.
- lung, Bernard, Gabriel Baron, Eric G. Butchart, François Delahaye, Christa Gohlke-Bärwolf, Olaf W. Levang, Pilar Tornos, et al. 2003. "A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." *European Heart Journal* 24 (13): 1231–43. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00201-x](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00201-x).
- Junquera, Lucía, Marina Urena, Azeem Latib, Antonio Muñoz-Garcia, Luis Nombela-Franco, Benjamin Faurie, Gabriela Veiga-Fernandez, et al. 2020. "Comparison of Transfemoral Versus Transradial Secondary Access in Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Circulation. Cardiovascular Interventions* 13 (3): e008609. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008609>.
- Kapadia, Samir R., Raj Makkar, Martin Leon, Mohamed Abdel-Wahab, Thomas Waggoner, Steffen Massberg, Wolfgang Rottbauer, et al. 2022. "Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic-Valve Replacement." *The New England Journal of Medicine* 387 (14): 1253–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204961>.
- Kappetein, Arie Pieter, Stuart J. Head, Philippe Généreux, Nicolo Piazza, Nicolas M. van Mieghem, Eugene H. Blackstone, Thomas G. Brott, et al. 2012. "Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document (VARC-2)." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 42 (5): S45–60. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs533>.
- Khosravi, Amir, and Olaf Wendler. 2018. "TAVI 2018: From Guidelines to Practice." *European Journal of Cardiology Practice* 15: 29. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/TAVI-2018-from-guidelines-to-practice>.
- Kodali, Susheel K., Mathew R. Williams, Craig R. Smith, Lars G. Svensson, John G. Webb, Raj R. Makkar, Gregory P. Fontana, et al. 2012. "Two-Year Outcomes after

- Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement.” *The New England Journal of Medicine* 366 (18): 1686–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200384>.
- Kodali, Susheel, Philippe Pibarot, Pamela S. Douglas, Mathew Williams, Ke Xu, Vinod Thourani, Charanjit S. Rihal, et al. 2015. “Paravalvular Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement with the Edwards Sapien Valve in the PARTNER Trial: Characterizing Patients and Impact on Outcomes.” *European Heart Journal* 36 (7): 449–56. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/36/7/449/2293466>.
- Kumar, Nilay. 2019. “COMPARATIVE OUTCOMES OF TRANSFEMORAL VERSUS TRANSAPICAL TAVI: A PROPENSITY-MATCHED ANALYSIS.” *Journal of the American College of Cardiology* 71 (11 Supplement): A1338. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(18\)31879-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(18)31879-5).
- Lanz, Jonas, Won-Keun Kim, Thomas Walther, Christof Burgdorf, Helge Möllmann, Axel Linke, Simon Redwood, et al. 2019. “Safety and Efficacy of a Self-Expanding versus a Balloon-Expandable Bioprosthesis for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Symptomatic Severe Aortic Stenosis: A Randomised Non-Inferiority Trial.” *The Lancet* 394 (10209): 1619–28. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619322202>.
- Leon, Martin B., Craig R. Smith, Michael J. Mack, Raj R. Makkar, Lars G. Svensson, Susheel K. Kodali, Vinod H. Thourani, et al. 2016. “Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.” *The New England Journal of Medicine* 374 (17): 1609–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>.
- Leon, Martin B., Craig R. Smith, Michael Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, et al. 2010. “Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery.” *The New England Journal of Medicine* 363 (17): 1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>.
- Mack, Michael J., Martin B. Leon, Craig R. Smith, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, E. Murat Tuzcu, John G. Webb, et al. 2015. “5-Year Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement or Surgical Aortic Valve Replacement for High Surgical Risk Patients with Aortic Stenosis (PARTNER 1): A Randomised Controlled Trial.” *The Lancet* 385 (9986): 2477–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60308-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60308-7).

- Mack, Michael J., Martin B. Leon, Vinod H. Thourani, Raj Makkar, Susheel K. Kodali, Mark Russo, Samir R. Kapadia, et al. 2019. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients." *The New England Journal of Medicine* 380 (18): 1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>.
- Messika-Zeitoun, David, Lawrence F. Bielak, Patricia A. Peyser, Patrick F. Sheedy, Stephen T. Turner, Vuyisile T. Nkomo, Jerome F. Breen, et al. 2007. "Aortic Valve Calcification: Determinants and Progression in the Population." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27 (3): 642–48. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000255952.47980.c2>.
- Mohler, E. R., 3rd, F. Gannon, C. Reynolds, R. Zimmerman, M. G. Keane, and F. S. Kaplan. 2001. "Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves." *Circulation* 103 (11): 1522–28. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.11.1522>.
- Nai Fovino, Luca, Andrea Scotti, Mauro Massussi, Francesco Cardaioli, Giulio Rodinò, Yuji Matsuda, Andrea Pavei, et al. 2020. "Coronary Angiography After Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) to Evaluate the Risk of Coronary Access Impairment After TAVR-in-TAVR." *Journal of the American Heart Association* 9 (13): e016446. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016446>.
- Nashef, S. A., F. Roques, P. Michel, E. Gauducheau, S. Lemeshow, and R. Salamon. 1999. "European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 16 (1): 9–13. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00134-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00134-7).
- O'Brien, Kevin D., David M. Shavelle, Michael T. Caulfield, Thomas O. McDonald, Katherine Olin-Lewis, Catherine M. Otto, and Jeffrey L. Probstfield. 2002. "Association of Angiotensin-Converting Enzyme with Low-Density Lipoprotein in Aortic Valvular Lesions and in Human Plasma." *Circulation* 106 (17): 2224–30. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2>.
- Osnabrugge, Ruben L. J., Darren Mylotte, Stuart J. Head, Nicolas M. Van Mieghem, Vuyisile T. Nkomo, Corinne M. LeReun, Ad J. J. C. Bogers, Nicolo Piazza, and A. Pieter Kappetein. 2013. "Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-

- Analysis and Modeling Study.” *Journal of the American College of Cardiology* 62 (11): 1002–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015>.
- Ott, Ilka, Anupama Shivaraju, Nina R. Schäffer, Antonio H. Frangieh, Jonathan Michel, Oliver Husser, Christian Hengstenberg, et al. 2017. “Parallel Suture Technique with ProGlide: A Novel Method for Management of Vascular Access during Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI).” *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 13 (8): 928–34. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-01036>.
- Otto, Catherine M. 2008. “Calcific Aortic Stenosis — Time to Look More Closely at the Valve.” *The New England Journal of Medicine* 359 (13): 1395–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMe0807001>.
- Otto, C. M., B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh, and D. S. Siscovick. 1999. “Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly.” *The New England Journal of Medicine* 341 (3): 142–47. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410302>.
- Overtchouk, Pavel, and Thomas Modine. 2018. “Alternate Access for TAVI: Stay Clear of the Chest.” *Interventional Cardiology (London, England)* 13 (3): 145–50. <https://doi.org/10.15420/icr.2018.22.1>.
- Pellegrini, Costanza, Christian Hengstenberg, and Oliver Husser. 2017. “The Lotus Dilemma—Respond to Paravalvular Leakage, but Not Answering Pacemaker Implantations?” *Journal of Thoracic Disease*. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.64>.
- Pellegrini, Costanza, Tobias Rheude, Teresa Trenkwalder, N. Patrick Mayr, Michael Joner, Adnan Kastrati, Heribert Schunkert, Oliver Husser, and Christian Hengstenberg. 2019. “One Year VARC-2-Defined Clinical Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation with the SAPIEN 3.” *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 108 (11): 1258–65. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01461-7>.
- Popma, Jeffrey J., G. Michael Deeb, Steven J. Yakubov, Mubashir Mumtaz, Hemal Gada, Daniel O’Hair, Tanvir Bajwa, et al. 2019. “Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients.” *The New England Journal of Medicine* 380 (18): 1706–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>.

- Rajamannan, Nalini M. 2008. "Low-Density Lipoprotein and Aortic Stenosis." *Heart* .
<https://doi.org/10.1136/hrt.2007.130971>.
- Ramlawi, Basel, Mahesh Ramchandani, and Michael J. Reardon. 2014. "Surgical Approaches to Aortic Valve Replacement and Repair-Insights and Challenges." *Interventional Cardiology (London, England)* 9 (1): 32–36.
<https://doi.org/10.15420/icr.2011.9.1.32>.
- Rheude, Tobias, Johannes Blumenstein, Helge Möllmann, and Oliver Husser. 2018. "Spotlight on the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve." *Medical Devices* 11 (October): 353–60. <https://doi.org/10.2147/MDER.S143897>.
- Ring, Liam, Benoy N. Shah, Sanjeev Bhattacharyya, Allan Harkness, Mark Belham, David Oxborough, Keith Pearce, et al. 2021. "Echocardiographic Assessment of Aortic Stenosis: A Practical Guideline from the British Society of Echocardiography." *Echo Research and Practice* 8 (1): G19–59. <https://doi.org/10.1530/ERP-20-0035>.
- Rodés-Cabau, Josep, John G. Webb, Anson Cheung, Jian Ye, Eric Dumont, Christopher M. Feindel, Mark Osten, et al. 2010. "Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk: Acute and Late Outcomes of the Multicenter Canadian Experience." *Journal of the American College of Cardiology* 55 (11): 1080–90.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.014>.
- Rosendaal, Philippe J. van, Victoria Delgado, and Jeroen J. Bax. 2018. "Pacemaker Implantation Rate after Transcatheter Aortic Valve Implantation with Early and New-Generation Devices: A Systematic Review." *European Heart Journal* 39 (21): 2003–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx785>.
- Saia, Francesco, Caterina Gandolfo, Tullio Palmerini, Sergio Berti, Sagar N. Doshi, Mika Laine, Chiara Marcelli, et al. 2020. "In-Hospital and Thirty-Day Outcomes of the SAPIEN 3 Ultra Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve: The S3U Registry." *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 15 (14): 1240–47.
<https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00541>.
- Sammour, Yasser, Kinjal Banerjee, Arnav Kumar, Hassan Lak, Sanchit Chawla, Cameron Incognito, Jay Patel, et al. 2021. "Systematic Approach to High Implantation of SAPIEN-3 Valve Achieves a Lower Rate of Conduction Abnormalities Including

- Pacemaker Implantation." *Circulation. Cardiovascular Interventions* 14 (1): e009407. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009407>.
- Smith, Craig R., Martin B. Leon, Michael J. Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, et al. 2011. "Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients." *The New England Journal of Medicine* 364 (23): 2187–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>.
- Stewart, B. Fendley, David Siscovick, Bonnie K. Lind, Julius M. Gardin, John S. Gottdiener, Vivienne E. Smith, Dalane W. Kitzman, Catherine M. Otto, and Others. 1997. "Clinical Factors Associated with Calcific Aortic Valve Disease." *Journal of the American College of Cardiology* 29 (3): 630–34. <http://www.onlinejacc.org/content/29/3/630.abstract>.
- Takagi, Hisato, Takuya Umemoto, and ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. 2016. "Impact of Paravalvular Aortic Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Implantation on Survival." *International Journal of Cardiology* 221 (October): 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.006>.
- Tarantini, Giuseppe, Tommaso Fabris, Francesco Cardaioli, and Luca Nai Fovino. 2019. "Coronary Access After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve." *JACC: Cardiovascular Interventions*. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.031>.
- Tarantini, Giuseppe, Marco Mojoli, Paola Purita, Massimo Napodano, Augusto D'Onofrio, Annachiara Frigo, Elisa Covolo, et al. 2015. "Unravelling the (arte)fact of Increased Pacemaker Rate with the Edwards SAPIEN 3 Valve." *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11 (3): 343–50. https://doi.org/10.4244/EIJY14M11_06.
- Thanassoulis, George, Catherine Y. Campbell, David S. Owens, J. Gustav Smith, Albert V. Smith, Gina M. Peloso, Kathleen F. Kerr, et al. 2013. "Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis." *The New England Journal of Medicine* 368 (6): 503–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109034>.
- Toggweiler, Stefan, and Richard Kobza. 2018. "Pacemaker Implantation after Transcatheter Aortic Valve: Why Is This Still Happening?" *Journal of Thoracic Disease* 10 (Suppl 30): S3614–19. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.103>.

- Vahanian, A., F. Beyersdorf, and F. Praz. 2022. “2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease: Developed by the Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the ...” *European Heart Journal*. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/43/7/561/6358470>.
- Vahl, Torsten P., Susheel K. Kodali, and Martin B. Leon. 2016. “Transcatheter Aortic Valve Replacement 2016: A Modern-Day ‘through the Looking-Glass’ Adventure.” *Journal of the American College of Cardiology* 67 (12): 1472–87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.059>.
- Van Belle, Eric, François Juthier, Sophie Susen, André Vincentelli, Bernard Lung, Jean Dallongeville, Hélène Eltchaninoff, et al. 2014. “Postprocedural Aortic Regurgitation in Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedures: Analysis of Predictors and Impact on Long-Term Mortality: Insights from the FRANCE2 Registry.” *Circulation* 129 (13): 1415–27. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002677>.
- Van Belle, Eric, Flavien Vincent, Julien Labreuche, Vincent Auffret, Nicolas Debry, Thierry Lefèvre, Helene Eltchaninoff, et al. 2020. “Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Comparison From the FRANCE-TAVI Registry.” *Circulation* 141 (4): 243–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043785>.
- Vincent, Flavien, Hugues Spillemaeker, Maéva Kyheng, Cassandre Belin-Vincent, Cédric Delhaye, Adeline Piérache, Tom Denimal, et al. 2020. “Ultrasound Guidance to Reduce Vascular and Bleeding Complications of Percutaneous Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity Score-Matched Comparison.” *Journal of the American Heart Association* 9 (6): e014916. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014916>.
- Wang, Mansen, Anthony P. Furnary, Hsin-Fang Li, and Gary L. Grunkemeier. 2017. “Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies.” *The Annals of Thoracic Surgery* 104 (3): 1080–87. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.02.011>.
- Webb, John, Gino Gerosa, Thierry Lefèvre, Jonathon Leipsic, Mark Spence, Martyn Thomas, Matthias Thielmann, Hendrik Treede, Olaf Wendler, and Thomas Walther. 2014. “Multicenter Evaluation of a next-Generation Balloon-Expandable

Transcatheter Aortic Valve.” *Journal of the American College of Cardiology* 64 (21): 2235–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.026>.

Wendler, Olaf, Gerhard Schymik, Hendrik Treede, Helmut Baumgartner, Nicolas Dumonteil, Leo Ihlberg, Franz-Josef Neumann, Giuseppe Tarantini, José Luis Zammarano, and Alec Vahanian. 2017. “SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve.” *Circulation* 135 (12): 1123–32.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025103>.

Wood, David A., Sandra B. Lauck, John A. Cairns, Karin H. Humphries, Richard Cook, Robert Welsh, Jonathon Leipsic, et al. 2019. “The Vancouver 3M (Multidisciplinary, Multimodality, But Minimalist) Clinical Pathway Facilitates Safe next-Day Discharge Home at Low-, Medium-, and High-Volume Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement Centers: The 3M TAVR Study.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 12 (5): 459–69. <http://interventions.onlinejacc.org/content/12/5/459.abstract>.

Yudi, Matias B., Samin K. Sharma, Gilbert H. L. Tang, and Annapoorna Kini. 2018. “Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention After Transcatheter Aortic Valve Replacement.” *Journal of the American College of Cardiology* 71 (12): 1360–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.057>.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schweregradeinteilung der AS modifiziert nach ESC (Ring <i>et al.</i> , 2021; Vahanian <i>et al.</i> , 2022).....	11
Tabelle 2 New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation der Dyspnoe	15
Tabelle 3 Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassifikation der Angina pectoris.....	15
Tabelle 4 Variablen zur Berechnung des EuroSCORE (Nashef <i>et al.</i> , 1999).....	19
Tabelle 5 Basischarakteristika	31
Tabelle 6 Prozedurale Charakteristika.....	32

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Transösophageales Echokardiogram einer normalen AK (Grimard and Larson, 2008)	14
Abbildung 2 Transösophageales Echokardiogram einer hochgradigen AS mit kalzifizierter und degenerativ veränderter AK und kompensatorischer LV-Hypertrophie (Grimard and Larson, 2008)	14
Abbildung 3 Management der hochgradigen AS (Vahanian <i>et al.</i> , 2022)	18
Abbildung 4 Transfemorale TAVI (www.dicardiology.com)	21
Abbildung 5 TAVI Prozeduren in Deutschland (Gaede <i>et al.</i> , 2021)	23
Abbildung 6 Die ballonexpandierbaren Herzklappen der Edwards Familie (Rheude <i>et al.</i> , 2018)	25
Abbildung 7 Edwards SAPIEN 3 (rechts) und Edwards SAPIEN 3 Ultra (links) Herzklappen (www.edwards.com)	28
Abbildung 8 Studiendesign	29
Abbildung 9 30-Tages Follow-up	33
Abbildung 10 Paravalvuläre Insuffizienzen nach TAVI	34
Abbildung 11 Das kardiale Reizleitungssystem (Ghadimi <i>et al.</i> , 2013)	39
Abbildung 12 Evolution der neuen permanenten Schrittmacherimplantation nach TAVI (Toggweiler <i>et al.</i> , 2018)	41
Abbildung 13 Inzidenz von Schlaganfällen – ein Überblick über große TAVI Studien und Meta-Analysen (Ghanem <i>et al.</i> , 2016)	43
Abbildung 14 Globaler Trend der TAVI Expansion in Europa (Costa <i>et al.</i> , 2018)	44
Abbildung 15 Höhe der Risikoebene und angiographische Messungen zur Bewertung des Koronarzugangs nach TAVI-in-TAVI (Nai Fovino <i>et al.</i> , 2020)	46

11. Danksagung

Dies ist der Teil meiner Arbeit, der mir die Möglichkeit gibt, mich bei jedem Menschen zu bedanken, der zur Vollendung dieser Dissertation beigetragen hat. Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Joner für die freundliche Überlassung des Themas, die stets engagierte Betreuung auf Augenhöhe und die reibungslose Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Heribert Schunkert dafür, dass ich in der von ihm geleiteten Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München promovieren durfte.

Außerdem fühle ich mich auch meinen Betreuern Dr. med. Costanza Pellegrini, PD Dr. med. N. Patrick Mayr und PD Dr. med. Tobias Rheude zu großem Dank verpflichtet. Besonders hervorheben möchte ich hier Tobias und Costanza, die mir eine äußerst enge Betreuung entgegenbrachten, wie sie wahrscheinlich nicht viele Doktoranden erhalten. Sie waren jederzeit für meine Anliegen erreichbar und vor Allem Tobias leistete durch Korrekturlesen und Einbringen von Ideen einen großen Anteil am Gelingen dieser Dissertation.

Zu guter Letzt möchte ich meiner ganzen Familie danken, dass Sie mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht hat und mich unabdingbar unterstützt. Ich danke von ganzem Herzen meinen Eltern Susanne und Ronald. Außerdem danke ich Rolf und Svenja, die einen sehr großen Anteil daran haben, dass ich unbedingt den Arztberuf ergreifen wollte. Ich danke auch meinen Geschwistern, Großeltern, meinen Freunden und meiner Freundin. Ihr alle seid meine Vorbilder und ohne euch wäre die Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.