

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie der  
Deutsches Herzzentrum München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Lange)

## **Echokardiographische und klinische Ergebnisse nach Katheter gestützter Aortenklappenimplantation: Beobachtung von 486 Patienten über drei Jahre**

**Anke Opitz**

Vollständiger Ausdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S.-M. Bleiziffer  
2. Univ.-Prof. Dr. H.H.G.U. Eckstein

Die Dissertation wurde am 04.01.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2012 angenommen.

<b>I.</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung und Hintergrund</b> .....	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>11</b>
3.1	Patienten.....	11
3.1.1	Beurteilung des Operationsrisikos.....	11
3.1.2	Klinische Beurteilung des Gesundheitszustandes.....	11
3.1.3	Begleiterkrankungen.....	12
3.2	Katheterklappentypen und Implantationstechnik.....	13
3.2.1	CoreValve Prothese.....	13
3.2.2	Sapien Prothese.....	13
3.3	Echokardiographische Kriterien.....	15
3.3.1	Aortenklappenstenose.....	15
3.3.2	Aortenklappeninsuffizienz.....	16
3.3.3	Vermessung und morphologische Beurteilung der Aortenwurzelanatomie.....	17
3.3.4	Vermessung des linken Ventrikels.....	17
3.3.5	Begleiterkrankungen der Mitral- und Trikuspidalklappe.....	17
3.3.6	Prothesen Patienten Mismatch.....	17
3.4	Statistik.....	18
3.4.1	Datenverwaltung.....	18
3.4.2	Statistische Analyse.....	18
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
4.1	Patienten: Basisdaten.....	19
4.1.1	Beurteilung des Operationsrisikos.....	19
4.1.2	Klinische Beurteilung des Gesundheitszustands präoperativ.....	19
4.1.3	Begleiterkrankungen.....	20
4.2	Katheterklappen: verwendete Klappentypen und Zugangswege.....	25
4.2.1	CoreValve Prothese.....	25
4.2.2	Sapien Prothese.....	25

4.3	Echokardiographische hämodynamische Basisdaten.....	27
4.4	Echokardiographische hämodynamische Daten im zeitlichen Verlauf.....	29
4.4.1	Klappenöffnungsflächen und Druckgradienten.....	30
4.4.2	Aortenklappeninsuffizienz.....	36
4.4.3	Prothesenmorphologie und -dysfunktion.....	39
4.4.4	Vermessung des linken Ventrikels.....	41
4.4.5	Prothesen Patienten Mismatch.....	44
4.5	Klinische Beurteilung des Gesundheitszustands postoperativ.....	45
4.6	Überleben.....	47
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
5.1	Klappenöffnungsflächen und Druckgradienten.....	53
5.2	Aortenklappeninsuffizienz.....	55
5.3	Prothesenmorphologie und -dysfunktion.....	57
5.4	Vermessung des linken Ventrikels.....	59
5.5	Prothesen Patienten Mismatch.....	60
5.6	Klinische Beurteilung des Gesundheitszustands.....	61
5.7	Überleben.....	62
5.8	Limitationen.....	63
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
<b>III.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>IV.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>72</b>
<b>V.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>74</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACI	Arteria carotis interna
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BSA	Body Surface Area (= Körperoberfläche)
CE	graphisches Symbol: Kennzeichnung der EG
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CV	CoreValve
CW Doppler	Continuous Wave Doppler
EF	Ejektionsfraktion
EG	Europäische Gemeinschaft
EOA	Effective Orifice Area = Klappenöffnungsfläche
EOAI	Effective Orifice Area Index = Klappenöffnungsflächenindex
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
M-Mode	Motion Mode (= Bewegungsmodus, Echokardiographie)
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
p AVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PAH	Pulmonal Arterieller Hypertonus
PAP	Pulmonal Arterieller Druck
PARTNER Studie	“The Placement of Aortic Transcatheter Valves”
PCI	Perkutane kardiovaskuläre Intervention
PHT	Pressure Half Time (= Druckhalbwertszeit)
Pmax	Maximaler Druckgradient
Pmean	Mittlerer Druckgradient
PPM	Prothesen Patienten Mismatch

PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VARC	Valve Academic Research Consortium
VHF	Vorhofflimmern
V <sub>max</sub>	Maximale Flussgeschwindigkeit
VTI	Velocity Time Integral (= Zeit-Geschwindigkeits-Integral)

## 1. Einleitung und Hintergrund

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste erworbene Herzklappenerkrankung Europas und Nordamerikas. Überwiegend handelt es sich um eine chronisch degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose. Eine schwere Verkalkung der Aortenklappe liegt bei 13% der Bevölkerung über 75 Jahre vor (Lindroos, 1993, Seite 1220). Eine mehr als mittelgradige Aortenklappenstenose haben 4,6% der über 75-Jährigen (Nkomo, 2006, Seite 1008), die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter. Aufgrund der demographischen Entwicklung, mit einer Zunahme der Lebenserwartung und einer Zunahme der Bevölkerungsdichte in höheren Lebensdekaden, ist in den kommenden Jahrzehnten auch eine weitere Zunahme der Erkrankung Aortenklappenstenose zu erwarten.

Die Erkrankung verläuft typischerweise zunächst über einige Jahre asymptomatisch (Bonow, 1998, Seite 1952). Sobald Symptome auftreten, ist die Prognose schlecht (Freeman, 2005, Seite 3321). Patienten mit einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose haben ohne Therapie statistisch eine erheblich eingeschränkte Lebenserwartung von 2 bis 3 Jahren (Bonow, 1998, Seite 1952) und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Kelly, 1988, Seite 126; Horstkotte 1988, Seite 57). Therapie der Wahl einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose ist der konventionelle, operative Aortenklappenersatz mit einer biologischen, mechanischen oder homologen Aortenklappe. Die perioperative Letalität eines isolierten Aortenklappenersatzes ist ohne wesentliche Begleiterkrankungen des Patienten insgesamt gering und beträgt ca. 1-3% (Roques, 1999, Seite 818; Vahanian, 2007, Seite 240; lung, 2003, Seite 1238). Die Operationsletalität steigt jedoch mit dem Lebensalter (Achtzigjährige 4,9%, Neunzigjährige 9,6%: Brown et al., 2009, Seite 89) und kann, je nach Begleiterkrankungen der Patienten, bis zu 25% betragen. Neben den klassischen Diagnosen, welche zu Inoperabilität eines Patienten führen (z.B. Porzellanaorta) werden ältere Patienten häufig wegen ihrer multiplen Begleiterkrankungen als inoperabel eingestuft. Insgesamt bleibt bis zu einem Drittel der Patienten über 75 Jahre eine operative Therapie der Aortenklappenstenose -trotz schlechter Prognose der Erkrankung- vorenthalten (lung, 2003, Seite 1235).

Alternative Therapieverfahren für konventionell inoperable Patienten oder Patienten mit hohem Operationsrisiko sind deswegen Gegenstand klinischer Forschung und von allgemeinem Interesse.

Neben den üblichen chirurgischen Komplikationen besteht bei der konventionellen Operation einer degenerativen Aortenklappenstenose speziell ein erhöhtes Risiko für einen embolischen Schlaganfall, durch die Resektion der verkalkten Klappe und den Einsatz der Herzlungenmaschine. Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation kann potentiell und trotz Hypothermie und zusätzlicher Myokardprotektion durch Kardioplegie zu einer Minderperfusion und Ischämie besonders der Organe Herz, Hirn, Lunge, Nieren und Darm führen. Zudem kommt es potentiell zu Mikroembolisationen durch Partikel, Gase oder Luft in Herz und Hirn. Die kognitive Funktion von Patienten nach kardiopulmonalem Bypass ist häufiger beeinträchtigt als nach Operationen ohne Herzlungenmaschine (Motallebzadeh, 2007, Seite 475). Eine Vorschädigung der Organe (z.B. Niereninsuffizienz) oder eine individuelle Beeinträchtigung der Organreserven besteht häufiger bei älteren Patienten und disponiert zum Auftreten von passageren oder persistierenden Organschädigungen nach extracorporaler Zirkulation. Die erforderliche komplette oder ggf. partielle Sternotomie bei konventionellem Aortenklappenersatz erschwert die postoperative Mobilisation älterer Patienten und ist Quelle von Wundheilungsstörungen. Eine gute Alternative wäre daher eine Therapie der Aortenklappe ohne Einsatz der Herzlungenmaschine und unter Vermeidung der Sternotomie.

Ein möglicher Therapieansatz ist die Aortenklappensprengung mit einem Ballon (Aortenklappenvalvuloplastie), welcher mittels eines Katheters über ein peripheres Gefäß eingeführt wird. Erstmals wurde eine solche Sprengung 1985 von Alain Cribier durchgeführt (Cribier, 1986, Seite 65). Es besteht jedoch ein hohe prozedurbedingte Komplikationsrate (> 10%) und eine hohe Restenoserate bereits nach 6 bis 12 Monaten (Vahanian, 2004, Seite 1577).

Die alleinige Valvuloplastie ist daher in den aktuellen Leitlinien zur Aortenklappentherapie (Vahanian, 2007, Seite 241) nur als palliative Therapiemaßnahme empfohlen.

Die Technik der Valvuloplastie inspirierte die Idee, einen Stent mit einer biologischen Aortenklappenprothese zu versehen und -gemäß des Prinzips eines

Koronarstenting- über einen Katheter den ballonmontierten Stent im Aortenklappenannulus zu platzieren. Die Firma Edwards Lifesciences entwickelte einen entsprechenden Aortenklappentyp. Alain Cribier implantierte erstmalig im April 2002 eine ballonmontierte Aortenklappe mittels Kathetertechnik über einen peripheren Zugang (Cribier, 2002, Seite 3007).

Parallel entwickelte sich das Verfahren, die Aortenklappe in einen selbstexpandierenden Stent zu integrieren, gemäß des Prinzips der Implantation peripherer Gefäßstents. Die Stents bestehen aus dem Metall Nitinol und können temperaturabhängig auf kleine Durchmesser komprimiert werden. Bei Körpertemperatur expandiert der Nitinolstent zu seiner ursprünglichen Form und die integrierte Aortenklappe entfaltet sich an der gewünschten Position. Die Firma CoreValve (Paris, Frankreich) entwickelte eine solche Klappe, 2005 wurde die erste CoreValve Prothese perkutan implantiert (Grube, 2005, Seite 466).

Beide Klappentypen und Implantationstechniken wurden verändert und weiterentwickelt. Cribier verwendete 2002 noch einen peripher venösen Zugang, punktierte dann transseptal und implantierte die Klappe antegrad (Cribier, 2002, Seite 3007). Grube verwendete 2005 einen peripher arteriellen Zugang über die Arteria iliaca communis und implantierte retrograd über die Aorta (Grube, 2005, Seite 467). Bei beiden perkutanen Prozeduren war in der Anfangszeit eine passagere extracorporale Zirkulation erforderlich.

Die Sapien Katheterklappe bestand zunächst aus equinem Klappenmaterial und einen Stahlstent. Das aktuelle Klappenmodell Sapien XT besteht aus einem Kobalt-Chrom Stentgerüst mit einer integrierten Rinderperikardklappe. Im Nitinolstent der CoreValve Prothese befand sich zu Beginn eine Rinderperikardklappe, aktuell wird eine Klappe aus Schweineperikard verwendet. Seit 2007 stehen die Klappentypen Sapien und CoreValve dem deutschen Markt als zugelassene und CE zertifizierte Medizinprodukte zur Verfügung.

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) gewinnt seitdem als alternative Therapie für betagte Patienten mit hohem Operationsrisiko zunehmend an Bedeutung. Laut Auskunft der Firmen Edwards und Medtronic wurden insgesamt bis Mitte 2011 ca. 35.000 TAVI weltweit durchgeführt. Führend nach Implantationszahlen sind in Europa Deutschland, Frankreich und Italien.



Auch bei der perkutanen Katheterklappenimplantation können periinterventionell zum Teil schwerwiegende Komplikationen auftreten, z.B. Verletzungen der arteriellen Zugangswege oder der Aorta (Lange, 2011, Seite 1108). Postoperativ können -nicht selten auch mehrere Tage nach Implantation- höhergradige AV-Blockierungen auftreten, welche eine permanente Schrittmachertherapie erforderlich machen (Bleiziffer, 2010 (5), Seite 526).

Aufgrund der anfänglich hohen 30-Tages Letalität bei Komplikationen während und nach Katheterklappenimplantation (8-22% in den Jahren 2006-2008) und auch wegen der unklaren Haltbarkeit der Klappenprothesen wird im ersten „Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur kathetergeführten Aortenklappenintervention“ von 2009 (Figulla, 2009, Seite 200) TAVI nur für Patienten über 75 Jahre empfohlen, die ein sehr hohes Risiko haben, bei einer konventionellen Operation zu versterben (geforderter logistischer Euroscore >20% (Roques, 1999, Seite 816) und/oder STS Score >10% (53)), oder anatomische Besonderheiten aufweisen, welche ein hohes Risiko für einen konventionellen Eingriff bedeuten, wie zum Beispiel eine schwere Malformation des Thorax oder eine Porzellanaorta. Eine besondere Indikation besteht ebenfalls für Patienten nach kardialer Voroperation oder nach Strahlentherapie des Thorax, bzw. der thorakalen Organe oder bei „alten bis sehr alten“ Patienten mit degenerierter Bioprothese in Aortenklappenposition.

In einer aktuellen Publikation im Rahmen der PARTNER Studie bestand lediglich eine 30 Tages Letalität nach TAVI von 3,4% (Smith, 2011, Seite 2192). Erfolg und Sicherheit der Prozedur haben sich inzwischen verbessert und die Methode ist bei Hochrisikopatienten dem konventionellen Aortenklappenersatz nicht unterlegen (Smith, 2011, Seite 2194).

Für die Indikationsstellung oder sogar Indikationsausweitung zur TAVI sind neben der Sicherheit der Methode auch besonders die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und eine adäquate Haltbarkeit der Klappenprothesen in Zukunft von entscheidender Bedeutung. Herkömmliche biologische Aortenklappen werden seit ca. 50 Jahren verwendet und sind entsprechend gut untersucht. Wegen der strukturellen Degeneration des verwendeten xenogenen Klappenmaterials (Rinder, Schweineperikard oder genuine Schweineklappe), nicht struktureller Veränderungen (z.B. Pannusbildung), Prothesenendokarditis und Klappenthrombosen ist deren Haltbarkeit auf 10 bis 15 Jahre begrenzt (Tyers,

1995, Seite 465; Guangqiang, 2004, Seite 384). Die strukturellen Veränderungen führen zu einer Zunahme der Druckgradienten und zum Auftreten von valvulären Insuffizienzen der biologischen Klappen.

Das Design der CoreValve und der Sapien Prothese unterscheidet sich nicht nur erheblich im Vergleich zu den herkömmlichen Bioklappen, sondern auch im gegenseitigen Vergleich. Die Stentgerüste beider Katheterklappen bestehen aus einem sehr viel dünneren Material zur Fixierung der Taschenklappen als die Stents herkömmlicher Bioklappen (0,1-0,2mm vs. 1-2mm). Die Stents der Katheterklappentypen sind unterschiedlich hoch (CV 53-55mm vs. Sapien 14-19mm, Abb. 1 und 2). Beide Katheterklappenprothesen werden unmittelbar vor der Implantation zur Passage durch den Einführungskatheter auf Durchmesser von ca. 6-7mm zusammengefaltet. Dieses Manöver kann potentiell zu einer Beschädigung der Taschenklappen und/oder der Stents führen.

Ob sich das Design der Katheterklappenprothesen bewährt oder, im Vergleich zu herkömmlichen biologischen Aortenklappenprothesen, zu einer früheren Degeneration führt und ob die hämodynamische Effizienz im zeitlichen Verlauf vergleichbar mit herkömmlichen Aortenklappenprothesen ist, wird sich im Lauf der nächsten Jahre zeigen.

Im Vergleich zu einem konventionellen Aortenklappenersatz mit einer biologischen Prothese ist eine perkutane Aortenklappenimplantation eine sehr teure Therapie. Die Kosten für eine Katheterklappenprothese betragen derzeit in Deutschland das ca. 10fache im Vergleich zu einer anderen Bioklappe (ca. 1800 Euro vs. ca. 18.000 Euro). Auch aus volkswirtschaftlichen Gründen ist die Haltbarkeit und Effizienz der Katheterklappen eine wichtige Grundlage für die zukünftige Indikationsstellung.

In der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrum München werden seit 2007 TAVI durchgeführt und die Patienten regelmäßig nachuntersucht. In der vorliegenden Arbeit werden die monozentrischen Ergebnisse der hämodynamischen Effizienz der implantierten Katheterklappenprothesen und der klinische Zustand der Patienten über drei Jahre dokumentiert und diskutiert.

## 2. Zielsetzung und Fragestellung

Seit Juni 2007 werden in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie im Deutschen Herzzentrum München Katheter gestützte Aortenklappenimplantationen durchgeführt. Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Haltbarkeit und der hämodynamischen Effizienz von insgesamt 486, zwischen Juni 2007 und Dezember 2010, konsekutiv implantierten Katheterklappen sowie die Dokumentation von klinischen Parametern und des Überlebens der Patienten. Zur Prüfung hämodynamischer Parameter und morphologischer Veränderungen der Aortenklappe ist die Echokardiographie Methode der Wahl. Es wurden echokardiographische und klinische Untersuchungen prä- und postoperativ, nach 6, 12, 24 und 36 Monaten durchgeführt.

Zudem soll ein Vergleich der hämodynamischen Entwicklung und der Prothesenfunktionen der beiden, derzeit auf dem deutschen Markt verfügbaren Klappentypen Medtronic CoreValve und Edwards Sapien erfolgen. Es sind Unterschiede hinsichtlich der Hämodynamik, der Haltbarkeit und dem Auftreten von klappentypspezifischen Aortenklappeninsuffizienzen zu erwarten.

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Welche hämodynamische Entwicklung zeigen die beiden Katheterklappentypen im zeitlichen Verlauf der Beobachtung bis zu 3 Jahren?
2. Gibt es Hinweise auf frühe Klappendegeneration oder sonstige strukturelle Klappenveränderungen?
3. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Hämodynamik zwischen den beiden Klappentypen?
4. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Hämodynamik zwischen den Klappengrößen eines Klappentyps?
5. Profitieren die Patienten hinsichtlich der Hämodynamik und der Lebensqualität von der Klappenimplantation?
6. An welchen klappenbezogenen unerwünschten Ereignissen versterben die Patienten im zeitlichen Verlauf?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Patienten

Im Zeitraum von Juni 2007 bis Dezember 2010 wurde in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrum München bei insgesamt 486 Patienten (305 Frauen, 181 Männer) mit hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem Risiko für einen konventionellen Aortenklappenersatz konsekutiv und erfolgreich eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) durchgeführt. Zur echokardiographischen und klinischen Beobachtung erfolgten Untersuchungen und Befragungen der Patienten präoperativ, postoperativ, nach 6, 12, 24 und 36 Monaten.

#### 3.1.1 Beurteilung des Operationsrisikos

Die Beurteilung des Operationsrisikos bzw. die Abschätzung der Operationsletalität erfolgte durch Berechnung des additiven und des logistischen EuroSCORE (**E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation (51)). und des STS-Score (**S**ociety of **T**horacic **S**urgeons Score, 2005-2008 (53)).

#### 3.1.2 Klinische Beurteilung des Gesundheitszustandes

Durch die Untersucher erfolgte präoperativ und bei jeder Nachuntersuchung der Patienten eine Einschätzung der klinischen Herzinsuffizienzsymptome nach New York Heart Association (NYHA, Tabelle 1) (54).

Tabelle 1: New York Heart Association (NYHA) Klassifikation:  
Stadieneinteilung I bis IV (The Criteria Committee of the NYHA, (54))

<b>NYHA I</b>	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, keine Rhythmusstörungen, keine Luftnot oder Angina pectoris
<b>NYHA II</b>	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
<b>NYHA III</b>	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
<b>NYHA IV</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels Karnofsky-Index eingeschätzt (Tabelle 2). Der Karnofsky-Index (Karnofsky performance status scale) ist eine Skala von 0 bis 100%, mit der symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit malignen Tumoren bewertet werden können (55).

Tabelle 2: Karnofsky-Index (55)

100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90 %	minimale Krankheitssymptome
80 %	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
70 %	eingeschr. Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
60 %	gelegentliche fremde Hilfe
50 %	krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
40 %	bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
30 %	schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig
20 %	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10 %	moribund, Krankheit schreitet schnell fort

Zusätzlich beurteilten die Patienten ihren Gesundheitszustand subjektiv und spontan auf einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand).

### 3.1.3 Begleiterkrankungen

Informationen über die Vorerkrankungen wurden anamnestisch erhoben und aus vorhandenen Arztbriefen entnommen. Eine Koronarangiographie wurde bis zu 6 Monate vor der Intervention durchgeführt. Präoperativ erfolgten zudem ein Lungenfunktionstest, eine Dopplersonographie der hirnversorgenden Arterien und der Ausschluss eines potentiellen Fokus in Bereich von Hals, Nasen, Ohren und der Zähne. Präoperativ, vor Entlassung und bei jeder erfolgten Nachuntersuchung wurde ein aktuelles 12-Kanal Ruhe-EKG durchgeführt und hinsichtlich des Herzrhythmus (Vorhofflimmern, Sinusrhythmus) beurteilt. Eine Laborentnahme erfolgte am Tag der stationären Aufnahme der Patienten.

In die Beurteilung gingen folgende Begleiterkrankungen ein: koronare Herzerkrankung (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cerebrale AVK), cerebraler Insult, Erhöhung des systolischen pulmonal arteriellen Drucks (PAP), respiratorische Vorerkrankungen,

kardiale Voroperationen, Niereninsuffizienz, Inzidenz von Vorhofflimmern, Begleitvitien der Mitral- und Trikuspidalklappe.

### 3.2 Katheterklappentypen und Implantationstechnik

In Deutschland stehen derzeit zwei Transkatheterklappen als zugelassene Medizinprodukte zur Verfügung. Beide Klappentypen haben 2007 die CE Kennzeichnung erhalten (CE ist das graphische Symbol für die Kennzeichnung nach EU-Recht für bestimmte im *Europäischen Wirtschaftsraum* (EWR) frei verkehrsfähige Industrieerzeugnisse).

#### 3.2.1 CoreValve Prothese, Medtronic, Minneapolis, MN, USA

Die CoreValve Prothese besteht aus einem 53 bzw. 55mm hohen, selbstexpandierenden Nitinol-Stent mit einer Klappe aus Schweineperikard (Abb.1). Es sind zwei Klappengrößen verfügbar: Größe 26 ist für Patienten mit einem Durchmesser des Aortenklappenannulus von 20-24mm, Größe 29 für Annulusgrößen von 24-27mm empfohlen. Die Implantation ist transarteriell retrograd möglich (transfemoral, transaxillär oder transaortal). Es wird eine Schleuse der Größe 18 French benötigt. Die Version zur transapikalen Implantation wurde von der Firma CoreValve, Paris, Frankreich nur kurzfristig im Jahre 2007 zur Verfügung gestellt. 2009 wurde die Firma CoreValve von der Firma Medtronic übernommen.

#### 3.2.2 Sapien Prothese, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA

Die Sapien Prothese bestand bis 2009 aus einem Stahlstent, die neueste Generation „Sapien XT“ seit 2010 aus einem Kobalt-Chrom Stentgerüst mit integrierter Rinderperikardklappe. Die Implantation erfolgt ballonmontiert. Es sind drei Klappengrößen verfügbar (Abb.2). Die Größe 23mm ist für Durchmesser des Aortenklappenannulus von 18-21mm geeignet, die Größe 26mm für Annulusgrößen von 21-25mm. Die Implantation kann retrograd transfemoral wie auch antegrad transapikal erfolgen. Im Rahmen einer Zulassungsstudie stand seit 2010 zusätzlich eine Klappe der Größe 29mm (für Annulusgrößen von 24-27mm) zur Verfügung. Diese Klappengröße kann ausschließlich über einen transapikalen Zugang implantiert werden. Die CE Kennzeichnung für die 29mm Prothese erfolgte im Februar 2011.

Abbildung 1: CoreValve Aortenklappenprothese


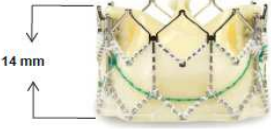




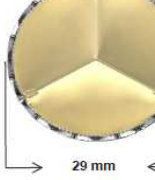
	<b>Klappengrößen:</b>	
	<b>26 mm</b>	<b>29 mm</b>
		
Ausflusstrakt	40 mm	43 mm
Prothesenhöhe	55 mm	53 mm
Einflusstrakt	26 mm	29 mm
Perimeter	8,16 cm	9,11 cm

Abbildung 2: Sapien XT Aortenklappenprothese

		
<b>23 mm SAPIEN XT</b>	<b>26 mm SAPIEN XT</b>	<b>29 mm SAPIEN XT</b>
		
<b>Perimeter: 7,23 cm</b>	<b>8,16 cm</b>	<b>9,11 cm</b>

EDWARDS LIFESCIENCES CONFIDENTIAL - 5  
SOP4407EL18 Rev: A Issued: 01/03/2011 ECN: 73590



Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Edwards Lifesciences

### 3.3 Echokardiographische Kriterien

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine transthorakale- (TTE) und bei 94% der Patienten auch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) von insgesamt drei erfahrenen Untersucherinnen durchgeführt, um den Schweregrad der Aortenklappenstenose und die anatomischen Voraussetzungen vor geplanter Katheterklappenimplantation zu beurteilen. Postoperativ wurden transthorakale echokardiographische Nachuntersuchungen der Patienten bei Entlassung, nach 6, 12, 24, und 36 Monaten durchgeführt.

Der Standard der durchgeführten Untersuchungen entsprach den aktuellen Empfehlungen für den Einsatz der Echokardiographie bei neuen Katheter gestützten Interventionen der europäischen und der amerikanischen Gesellschaften für Echokardiographie (Zamorano, 2011, Seite 2191-2214).

#### 3.3.1 Aortenklappenstenose

Die Graduierung der Aortenklappenstenose erfolgte echokardiographisch nach den Leitlinien der Deutschen und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Daniel, 2006, Seite 622). Eine hochgradige Aortenklappenstenose bestand demnach bei einer maximalen Flussgeschwindigkeit  $>4\text{m/sec}$  über der Aortenklappe, einer Klappenöffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung  $\leq 1\text{cm}^2$  und/oder einem mittleren Druckgradienten  $\geq 50\text{mmHg}$ .

Im apikalen Fünf-, bzw. Dreikammerblick wurden die maximale Geschwindigkeit (V max), der mittlere und maximale Druckgradient (P mean, P max) und die Hüllkurve des Einstromsignals (velocity time integral=VTI) über der Aortenklappe und im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) gemessen.

Die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) wurde nach der Kontinuitätsgleichung (Abb.3, Strömungslehre nach Daniel Bernoulli) unter Verwendung der VTI-Werte über der Aortenklappe und im LVOT berechnet. Die Berechnung wurde wie folgt durchgeführt:

$(\text{Durchmesser LVOT [cm]} : 2)^2 \times \pi (= 3,14159) \times \text{VTI LVOT} : \text{VTI Aortenklappe}$ .

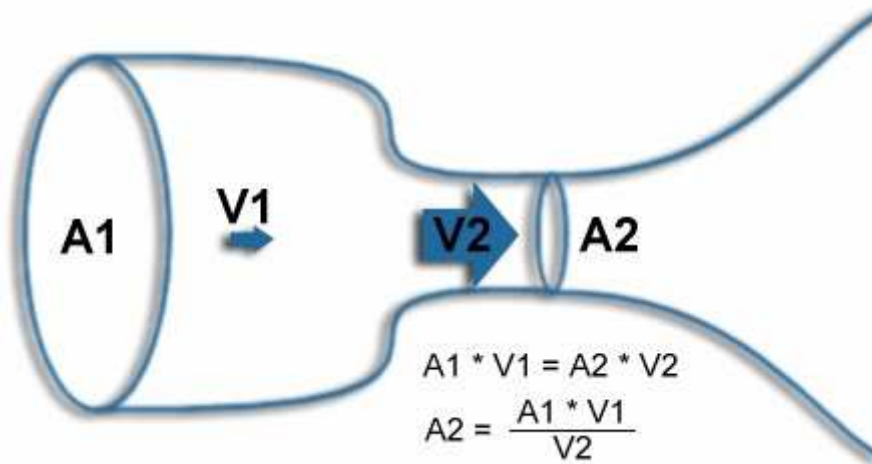
Der Klappenöffnungsflächenindex (EOAI) ist der Quotient von Klappenöffnungsfläche und Körperoberfläche. Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde die Formel der „Body Surface Area“ (BSA) nach Dubois



(Dubois, 1916, Seite 863) verwendet:

$$0.007184 \times \text{Größe (cm)}^{0.725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0.425}.$$

Abbildung 3: Formel Kontinuitätsgleichung (52)



Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Derliz Mereles

### 3.3.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz war präoperativ grundsätzlich valvulär, postoperativ wurde in 1. valvulär, 2. paravalvulär, 3. valvulär plus paravalvulär und 4. nicht beurteilbar unterteilt.

Die Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz erfolgte semiquantitativ durch Beurteilung der Weite und der Breite des Farbjets im Farbdoppler und der Dichte des Jets im CW-Doppler (continuous wave Doppler). Zusätzlich erfolgte -falls möglich- die Messung der PHT (pressure half time= Druckhalbwertszeit in Millisekunden: <200ms= hochgradige, 250-500ms= mittelgradige, >500ms= leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz). Bei Nachweis eines holodiastolischen Rückflusses in einer peripheren Arterie oder der Aorta descendens wurde eine hochgradige Insuffizienz graduiert. Zur Graduierung paravalvulärer Insuffizienzen wurde zusätzlich der betroffene circumferentielle Anteil in der parasternalen Achse, bzw. transösophageal bei 60° beurteilt und in Prozent angegeben (gemäß der VARC Kriterien: <10%= leichtgradig, 10-20%= mittelgradig, >20%= hochgradig, Leon, 2011, Seite 212). Die Graduierung erfolgte schließlich in: keine (minimale), leichtgradige, leicht- bis mittelgradige, mittelgradige, mittel- bis hochgradige und hochgradige Aortenklappeninsuffizienz.

### 3.3.3 Vermessung und morphologische Beurteilung der Aortenwurzelanatomie

Zur Auswahl des Prothesentyps und der Prothesengröße wurden der Durchmesser des Aortenklappenannulus, des LVOT, der Sinus valsalvae, des sinutubulären Übergangs und der Sinushöhe transthorakal in der parasternalen langen Achse, transösophageal bei 120-135°, jeweils in einem vergrößerten Bildausschnitt gemessen.

Das Ausmaß und die Verteilung der Verkalkung wurde präoperativ echokardiographisch in verschiedenen Ebenen beurteilt. Die Morphologie der Aortenklappe wurde in asymmetrische, erhebliche Verkalkung („bulky calcifications“) und andere differenziert.

### 3.3.4 Vermessung des linken Ventrikels

Die Messungen des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD), und der enddiastolischen Septumdicke wurden in der parasternalen Achse im M-Mode durchgeführt. Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) wurde entweder mittels der Methode nach Simpson im apikalen Zwei- und Vierkammerblick oder nach Teichholz in der parasternalen Achse berechnet oder durch unterschiedliche Anlotungen visuell eingeschätzt und in >50%, 35-50% und <35% unterteilt.

### 3.3.5 Begleiterkrankungen der Mitral- und Trikuspidalklappe

Die Mitral- und Trikuspidalklappe wurden gemäß der Leitlinien der Deutschen und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie beurteilt und graduiert (Daniel et al., 2006, Seite 628,630, 631-632).

Der systolische pulmonalarterielle Druck wurde mittels CW-Dopplerkurve über der Trikuspidalklappe geschätzt.

### 3.3.6 Prothesen Patienten Mismatch (PPM)

Prothesen Patienten Mismatch wird eine, im Verhältnis zur Körperoberfläche, zu kleine Klappenöffnungsfläche bezeichnet (Pibarot, 2006, Seite 1022). PPM wurde durch einen Aortenklappenöffnungsflächenindex (EOAI)  $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  definiert. Als moderates PPM wurde eine EOAI von 0,65 bis  $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , als schweres PPM eine EOAI  $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bezeichnet (Bleiziffer, (6) 2010, Seite 865).

### 3.4 Statistik

#### 3.4.1 Datenverwaltung

Für die retrospektive Datenanalyse besteht ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Technischen Universität München mit der Nummer 2234/8. Alle erhobenen klinischen und echokardiographischen Daten wurden prospektiv erhoben und in einer Datenbank erfasst.

#### 3.4.2 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München und mittels SPSS Statistics Software Version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Metrische Werte wurden als Mittelwerte +/- Standardabweichung berechnet, kategoriale Werte als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für die statistische Berechnung metrischer Werte im zeitlichen Verlauf wurde der T-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Zum statistischen Vergleich zwischen den Klappentypen und Klappengrößen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Für die statistische Berechnung kategorialer Werte wurde der McNemar Test für verbundene Paare, der Chi-Quadrat Test für unverbundene Vergleiche verwendet.

Zur Analyse der Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt und der Log-Rank Test durchgeführt.

Alle Tests wurden zu einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt, statistische Signifikanz wurde somit bei einem p Wert <0,05 erreicht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten: Basisdaten

Das mittlere Alter der 486 Patienten betrug zum Operationszeitpunkt 80 +/- 7 Jahre. Hinsichtlich des Alters gab es keine Unterschiede zwischen dem CoreValve- und dem Sapien Kollektiv. Insgesamt waren 63% (n=305) der Patienten weiblich. In der CoreValve Gruppe war die Geschlechtsverteilung annähernd ausgeglichen, während 81% der Patienten in der Sapien Gruppe weiblichen Geschlechts waren.

Größe, Gewicht und Körperoberfläche der Patienten der Sapien Gruppe war signifikant geringer als in der CoreValve Gruppe (Tabelle 3).

#### 4.1.1 Beurteilung des Operationsrisikos

Das Letalitäts-Risiko nach STS-Score betrug im Durchschnitt 6,0% +/-4,2%, der Standard Euroscore 10 +/-2. Der logistische Euroscore war in der Sapien Gruppe gering höher mit 20,5% vs. 19,5% in der CoreValve Gruppe.

Statistisch unterschied sich das präoperativ eingeschätzte Risiko nach beiden Scores innerhalb von 30 Tagen, bzw. während der Hospitalphase an dem Eingriff zu versterben nicht signifikant in den beiden Klappenkollektiven (Tabelle 3).

#### 4.1.2 Klinische Beurteilung des Gesundheitszustands präoperativ

Präoperativ bestand eine Herzinsuffizienz nach NYHA Klassifikation von im Mittel Stadium 3,2 +/- 0,4. Unterteilt nach NYHA Stadien hatten 99,7% der Patienten vor CoreValve Implantation (75,3% Stadium 3 und 24,4% Stadium 4) und 100% der Patienten vor Sapien Implantation (81,3% Stadium 3 und 18,7% Stadium 4) ein NYHA Stadium  $\geq$  3.

Der Karnofsky-Index betrug 68 +/-16. Signifikante Unterschiede zwischen der CoreValve und der Sapien Gruppe bezüglich NYHA Stadium und Karnofsky Index bestanden nicht.

Die subjektive Selbstbeurteilung des Gesundheitszustands durch die Patienten auf einer Skala von 0 bis 100% ergab 54% +/-18%. Die Patienten vor Sapien Implantation beurteilten ihren Gesundheitszustand etwas schlechter (52% vs. 55% in der CoreValve Gruppe), der Unterschied war signifikant.

Eine Übersicht über die Basisdaten, Beurteilung des Operationsrisikos und des Gesundheitszustandes der Patienten ist in Tabelle 3 dargestellt. Der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Unterschied zwischen den verwendeten Klappentypen.

Tabelle 3: Basisdaten, Beurteilung des Operationsrisikos und des Gesundheitszustandes von 486 Patienten vor TAVI

	gesamt	n	CoreValve	n	Sapien	n	p-Wert
weiblich [%]	63	305	55	184	81	121	<0,001
Alter bei Op [Jahre]	80 +/-7	486	80 +/-7	336	80 +/-6	150	0,924
Größe [cm]	165 +/-9	485	166 +/-9	335	161 +/-7	150	<0,001
Gewicht [kg]	71,6 +/-14,8	485	73,1 +/-15,3	335	68,2 +/-13,1	150	0,001
Körperoberfläche [m²]	1,78 +/-0,2	485	1,80 +/- 0,2	335	1,71 +/-0,2	150	<0,001
NYHA [Stadium I-IV]	3,2 +/-0,4	486	3,2 +/-0,4	336	3,1 +/-0,4	150	0,273
Gesundheitszustand (Skala 0-100%)	54 +/-18	322	55 +/-19	232	52 +/-17	90	0,013
Karnofsky Index (Skala 0-100%)	68 +/-16	154	68 +/-16	101	69 +/-15	53	0,763
EuroSCORE Standard	10 +/-2	478	10 +/-2	333	10 +/-2	145	0,241
EuroSCORE logistisch [%]	19,8 +/-12,9	486	19,5 +/-12,8	336	20,5 +/-13,0	150	0,447
STS Score [%]	6,0 +/-4,2	482	6,0 +/-4,3	332	6,0 +/-3,8	150	0,941

#### 4.1.3 Begleiterkrankungen

Eine Übersicht über die Begleiterkrankungen der Patienten vor TAVI ist in Tabelle 4 dargestellt. Der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Unterschied zwischen den verwendeten Klappentypen.

Tabelle 4: Begleiterkrankungen von 486 Patienten vor TAVI

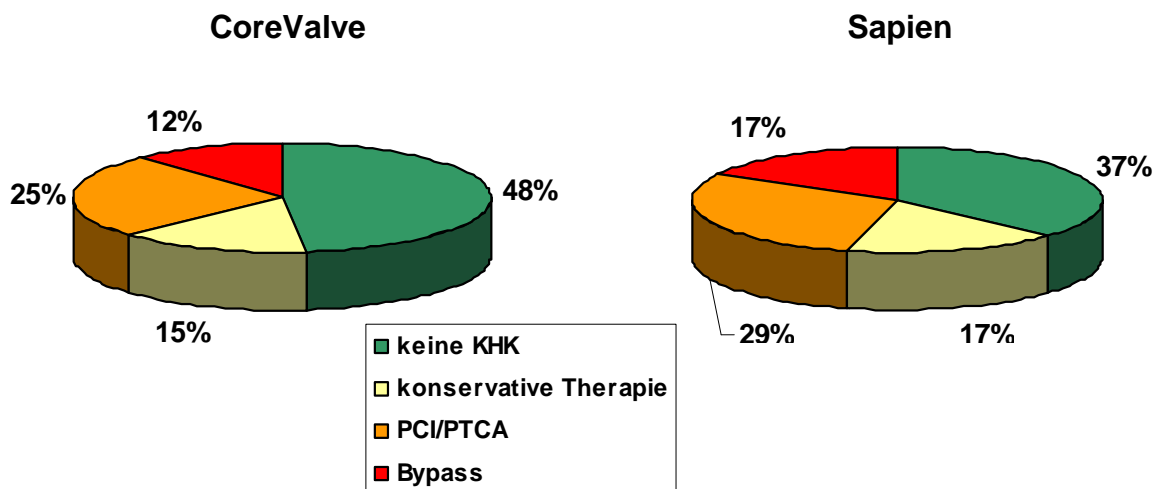
	gesamt		CoreValve		Sapien		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
KHK	269	55,3	175	52,0	94	62,7	= 0,142
periphere AVK	123	25,5	61	18,3	62	41,3	< 0,001
cerebrovaskuläre AVK	72	14,9	41	12,3	31	20,7	= 0,095
Z.n. cerebralem Insult	72	14,9	44	13,3	28	18,7	= 0,130
PAP syst. > 60 mmHg	87	23,1	64	24,7	23	19,5	= 0,169
COPD	86	17,7	62	19,1	24	15,3	= 0,523
kardiale Vor-OP	87	18,0	51	15,3	36	24,0	= 0,001
davon AKE	7	(8,0)	0	0	7	(19,4)	< 0,001
Kreatinin > 2,3 mg/dl	22	4,5	15	4,5	7	4,7	= 1,000
Vorhofflimmern	109	22,4	77	22,9	32	21,3	= 0,814
Mitralklappeninsuffizienz > mittelgradig	25	5,1	22	6,5	3	2,0	= 0,043
Trikuspidalklappen- insuffizienz > mittelgradig	32	6,6	23	6,8	9	6,0	= 0,845

#### *Koronare Herzerkrankung (KHK)*

Eine KHK bestand bei 52% der CoreValve und 63% der Sapien Gruppe. 45% aller Patienten hatten keine KHK. Hinsichtlich der Inzidenz und der Untergruppen der KHK ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der CoreValve und der Sapien Gruppe (Tabelle 4).

Die Differenzierung in die Untergruppen 1. keine KHK, 2. KHK mit konservativer Therapie, 3. Z.n. Koronarintervention (PTCA und/oder PCI) und 4. Z.n. aortokoronarer Bypassoperation ist in Abbildung 4 dargestellt.

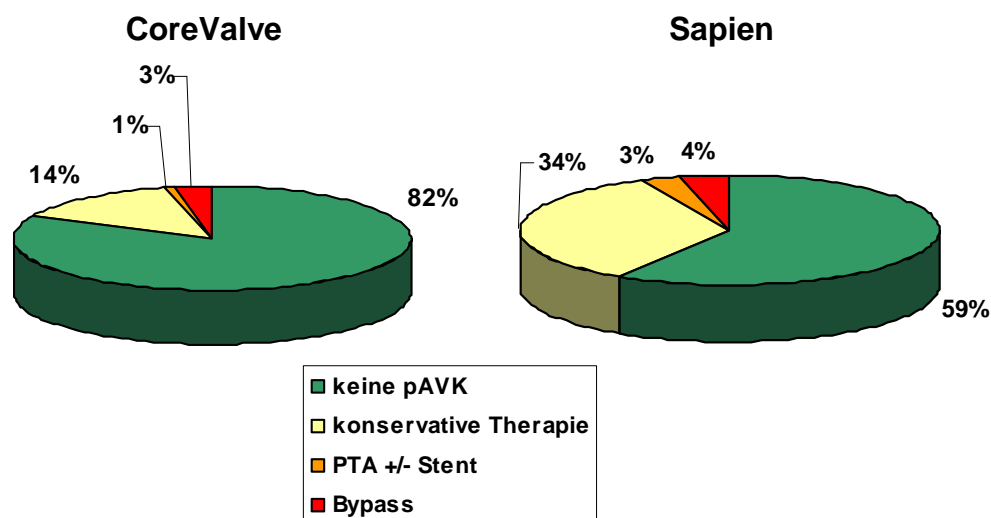
Abbildung 4: Begleiterkrankung KHK und KHK-Untergruppen vor TAVI



#### Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Eine pAVK hatten 18% der CoreValve Gruppe und 41% der Sapien Gruppe. 74% aller Patienten waren frei von einer pAVK. In der Sapien Gruppe wurde statistisch signifikant häufiger eine pAVK diagnostiziert (Tabelle 4). Die Differenzierung in die Untergruppen 1. keine pAVK, 2. pAVK mit konservativer Therapie, 3. Z.n. Intervention (PTA und/oder Stent) und 4. Z.n. peripherer Bypassoperation ist in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5: Begleiterkrankung pAVK und pAVK-Untergruppen vor TAVI

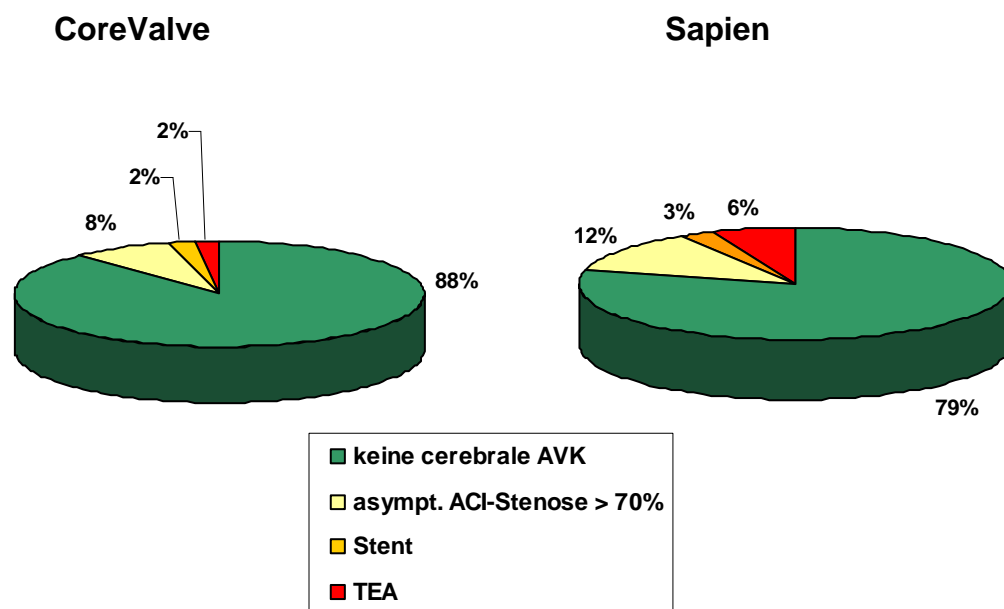


### *Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cerebrale AVK)*

Eine cerebrale AVK bestand bei 12% der CoreValve und 21% der Sapien Gruppe. 84% aller Patienten waren frei von einer cerebralen AVK. Hinsichtlich der Inzidenz und der Untergruppen der cerebralen AVK ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der CoreValve und der Sapien Gruppe (Tabelle 4).

Die Differenzierung in die Untergruppen 1. keine cerebrale pAVK, 2. ACI Stenose >70% mit konservativer Therapie, 3. Z.n. Stent einer ACI und 4. Z.n. Carotis Thrombendarteriektomie ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Begleiterkrankung cerebrale AVK und Untergruppen vor TAVI



### *Cerebraler Insult*

19% der Patienten in der Sapien Gruppe und 13% der Patienten der CoreValve Gruppe hatten bereits präoperativ einen cerebralen Insult. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4).

### *Pulmonalarterieller Druck (PAP) systolisch*

Ein systolischer pulmonal arterieller Druck >60mmHg und somit der echokardiographische Hinweis auf eine hochgradige pulmonalarterielle Hypertonie



wurde bei 25% der Patienten der CoreValve Gruppe und 20% der Patienten der Sapien Gruppe festgestellt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4).

#### *Respiratorische Vorerkrankungen*

Eine respiratorische Vorerkrankung bestand bei 21% der CoreValve Gruppe, 18% hatten eine COPD, 2% eine restriktive Lungenerkrankung und 1% eine Lungenembolie. In der Sapien Gruppe hatten 19% eine respiratorische Vorerkrankung, 16% eine COPD und 3% eine restriktive Lungenerkrankung. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4).

#### *Kardiale Voroperation*

Eine kardiale Voroperation hatten 15% der CoreValve und 24% der Sapien Gruppe. 83% aller Patienten waren kardial nicht voroperiert. In der CoreValve Gruppe hatten 10% der Patienten eine ACB-Operation, 2% eine Mitralklappenoperation und 3% eine kombinierte Bypass- plus Klappenoperation. Keiner der Patienten in der CoreValve Gruppe hatte bereits eine Aortenklappenoperation. In der Sapien Gruppe hatten 13% der Patienten eine ACB-Operation, 2% eine Mitralklappenoperation, 5% einen konventionellen Aortenklappenersatz und 4% eine kombinierte Bypass- plus Klappenoperation. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (Tabelle 4).

#### *Kreatinin*

Bei der Berechnung des logistischen EuroSCORE erhöht ein Kreatinin Wert  $> 2,3$  mg/dl das Operationsrisiko. 4,5% der CoreValve Patienten und 4,7% der Sapien Patienten hatten einen Kreatinin Wert  $>2,3$  mg/dl. Es bestand statistisch kein Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4).

#### *Vorhofflimmern (VHF)*

Die Inzidenz des präoperativen Vorhofflimmerns unterschied sich in beiden Patientenkollektiven nicht signifikant (Tabelle 4).

### *Erkrankungen der Mitral- und Trikuspidalklappe*

Eine begleitende mittel- bis hochgradige oder hochgradige Mitralklappenklappeninsuffizienz hatten 8% der Patienten der CoreValve Gruppe und 3% der Sapien Gruppe. Begleitende, mittel- bis hochgradige oder hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienzen hatten 8% der CoreValve Gruppe und 7% der Sapien Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4).

## 4.2 Katheterklappen: verwendete Klappentypen und Zugangswege

### 4.2.1 CoreValve Prothese

Von den insgesamt 486 Patienten erhielten 336 (69%) eine Medtronic CoreValve Prothese, 55% der Patienten waren weiblich und 45% männlich. Es wurde 136 x die Größe 26mm (40%) und 200 x die Größe 29mm (60%) implantiert. 288 (86%) der CoreValve Prothesen wurden retrograd über einen transfemorale arteriellen Zugang implantiert, davon 72% (n=207) über die rechte A. femoralis und 28% (n=81) über die linke A. femoralis. Transaxillär wurden 38 (11%) Klappen implantiert, davon 10% (n=4) über die rechte A. subclavia, 90% (n=34) über die linke A. subclavia. Bei 5 (1,5%) Patienten wurde die Klappe retrograd über einen transaortalen Zugang, bei weiteren 5 (1,5%) Patienten antegrad über einen transapikalen Zugang implantiert (Abbildung 7).

### 4.2.2. Sapien Prothese

Von den insgesamt 486 Patienten erhielten 150 (31%) eine Edwards Sapien Prothese, davon 7 eine Klappe der neuen Generation Sapien XT. 81% der Sapien Empfänger waren weiblich. Es wurde 53 x die Größe 23mm (35%), 96 x die Größe 26mm (64%) und 1 x die Größe 29mm (1%) implantiert. Bei 9 (6%) Patienten wurde die Sapien Prothese retrograd über einen transfemorale Zugang, bei 141 (94%) Patienten antegrad über einen transapikalen Zugang implantiert (Abbildung 8).

Abbildung 7: Medtronic CoreValve Prothese: Klappengrößen und Zugangswege

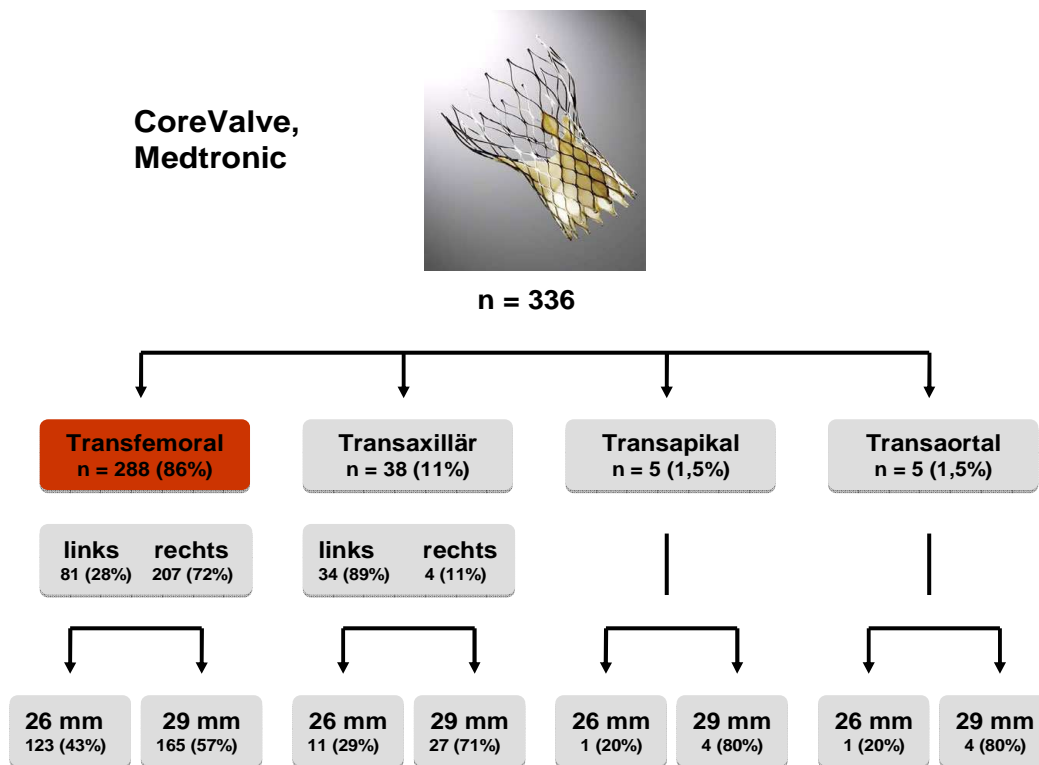
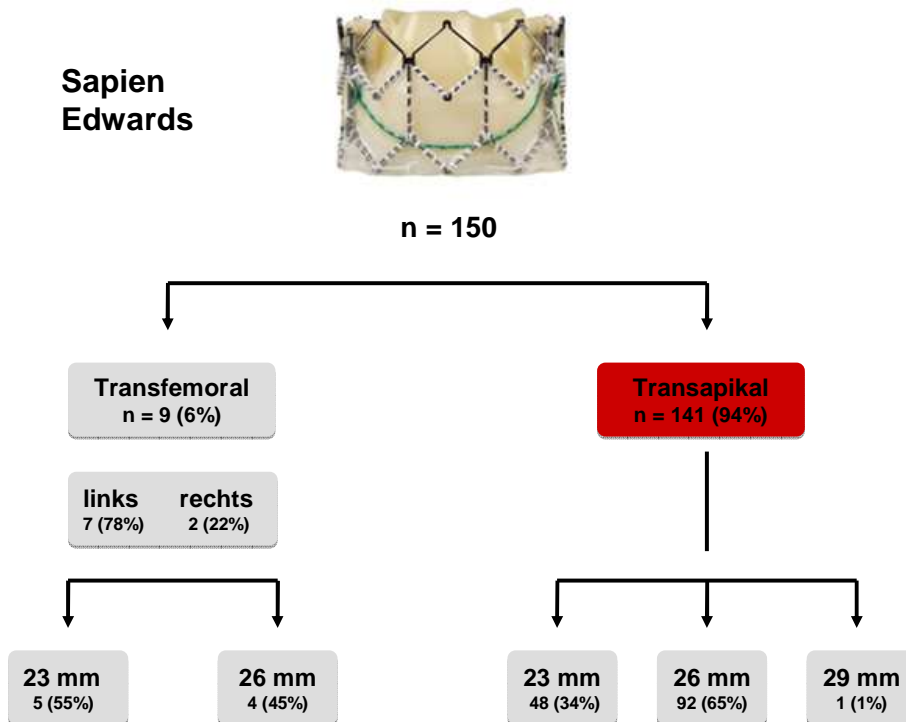


Abbildung 8: Edwards Sapien Prothese: Klappengrößen und Zugangswege



### 4.3 Echokardiographische hämodynamische Basisdaten:

Präoperativ ergaben sich hinsichtlich Klappenöffnungsfläche, transvalvulärer Druckgradienten, Dimension des linken Ventrikels, Septumdicke und systolischem pulmonalarteriellem Druck keine signifikanten Unterschiede zwischen dem CoreValve und dem Sapien Kollektiv (Tabelle 5).

LVOT und Annulusgröße unterschieden sich signifikant zwischen den Klappengruppen (Tabelle 5).

Die LVEF betrug bei 64% aller Patienten über 50%. Insgesamt 14% der Patienten hatten präoperativ eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Die LVEF in der Sapien Gruppe war statistisch signifikant häufiger >50% (73% vs. 60%,  $p=0,001$ ) und statistisch signifikant weniger häufig <35% (5% vs. 19%,  $p < 0,001$ ) als in der CoreValve Gruppe.

Asymmetrische, erhebliche Verkalkungen der Aortenklappe („bulky calcifications“) kamen statistisch schwach signifikant häufiger in der CoreValve Gruppe vor.

Tabelle 5: Echokardiographische Basisdaten von 486 Patienten vor TAVI

	gesamt	n	CoreValve	n	Sapien	n	p-Wert
KÖF	0,67 +/-0,18	480	0,68 cm <sup>2</sup> +/-0,18	332	0,65 cm <sup>2</sup> +/-0,19	148	= 0,138
max. Gradient	78 mmHg +/-25	484	79 mmHg +/-25	334	78 mmHg +/-23	150	= 0,856
mittl. Gradient	48 mmHg +/-16	481	48 mmHg +/-17	331	47 mmHg +/-15	150	= 0,858
Annulus TEE	23,1 mm +/-2,1	451	23,6 mm +/-1,9	305	21,9 mm +/-1,9	146	< 0,001
LVOT	20,3 mm +/-2,3	467	20,7 mm +/-2,3	325	19,5 mm +/-2,0	142	< 0,001
LVEDD	47 mm +/-7	328	48 mm +/- 7	219	47 mm +/-7	109	= 0,145
Septum	14,7 mm +/-2,1	354	14,7 mm +/- 2,1	235	14,7 mm +/-2,0	119	= 0,633
LVEF >50%	64%	312	60%	203	73%	109	= 0,001
35-50%	21%	104	21%	71	22%	33	
<35%	14%	70	19%	62	5%	8	
PAP syst.	50 mmHg +/-13	282	51 mmHg +/-13	190	50 mmHg +/-12	92	= 0,464
„Bulky calcifications“	17,2% (n=81)	469	19,6% (n=63)	321	12,2% (n=18)	148	= 0,047

### *Aortenklappeninsuffizienz*

In der CoreValve Gruppe hatten präoperativ 64% der Patienten eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz. 46% eine leichtgradige, 8% eine leicht- bis mittelgradige, 8% eine mittelgradige, 1% eine mittel- bis hochgradige und 1% eine hochgradige Insuffizienz.

In der Sapien Gruppe hatten 69% der Patienten eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz: 47% eine leichtgradige, 8% eine leicht- bis mittelgradige, 9% eine mittelgradige, 3% eine mittel- bis hochgradige und 2% eine hochgradige Insuffizienz.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $p= 0,429$ ).

### *Mitralklappeninsuffizienz*

In der CoreValve Gruppe hatten 85% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz: 46% eine leichtgradige, 15% eine leicht- bis mittelgradige, 17% eine mittelgradige, 5% eine mittel- bis hochgradige und 2% eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz.

In der Sapien Gruppe hatten 87% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz: 56% eine leichtgradige-, 19% eine leicht- bis mittelgradige-, 10% eine mittelgradige-, 1% eine mittel- bis hochgradige- und 1% eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $p= 0,101$ ).

### *Mitralklappenstenose*

In der CoreValve Gruppe hatten 13% der Patienten eine Mitralklappenstenose: 10% eine leichtgradige und 3% eine mittelgradige Stenose.

In der Sapien Gruppe hatten 16% der Patienten eine Mitralklappenstenose: 13% eine leichtgradige und 3% eine mittelgradige Stenose.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $p= 0,578$ ).

### *Trikuspidalklappeninsuffizienz*

In der CoreValve Gruppe hatten hatten 78% der Patienten eine begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz: 49% eine leichtgradige, 12% eine leicht- bis mittelgradige, 10% eine mittelgradige, 6% eine mittel- bis hochgradige und 1% eine hochgradige Insuffizienz.

In der Sapien Gruppe hatten 80% der Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz: 57% eine leichtgradige, 6% eine leicht- bis mittelgradige, 11% eine mittelgradige, 3% eine mittel- bis hochgradige und 3% eine hochgradige Insuffizienz.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ( $p= 0,007$ ).

#### 4.4 Echokardiographische hämodynamische Daten im zeitlichen Verlauf

Von insgesamt 486 beobachteten Patienten wurden alle -noch lebenden- Patienten zu echokardiographischen Nachuntersuchungen nach 6, 12, 24 und 36 Monaten eingeladen. Bedingt durch schnelle postoperative Verlegung, Krankheit, Immobilität und weite Entfernung des Wohnortes konnten nicht alle Patienten die Nachuntersuchungen wahrnehmen. Tabelle 6 enthält eine Übersicht über den Status der implantierten Patienten, deren entsprechender maximaler Nachuntersuchungszeitraum (Spalte: TAVI), der tatsächlich nachuntersuchten Patienten und den insgesamt nachverfolgten Patienten. Es ergibt sich folgender Verlust von Nachuntersuchungen der Patienten: postoperativ 12,1%, nach 6 Monaten 25,3%, nach 12 Monaten 25,6% nach 24 Monaten 32,0% und nach 36 Monaten 2,6%.

Tabelle 6: Übersicht der erfolgten Nachuntersuchungen von 486 TAVI Patienten

	<b>TAVI n=</b>	<b>verstorben n=</b>	<b>nachuntersucht n=</b>	<b>nachverfolgt %</b>
<b>präoperativ</b>	486	----	486	100,0%
<b>postoperativ</b>	486	37	427	87,9%
<b>6 Monate</b>	406	84	307	74,7%
<b>12 Monate</b>	349	83	265	74,4%
<b>24 Monate</b>	181	55	123	68,0%
<b>36 Monate</b>	38	10	27	97,4%

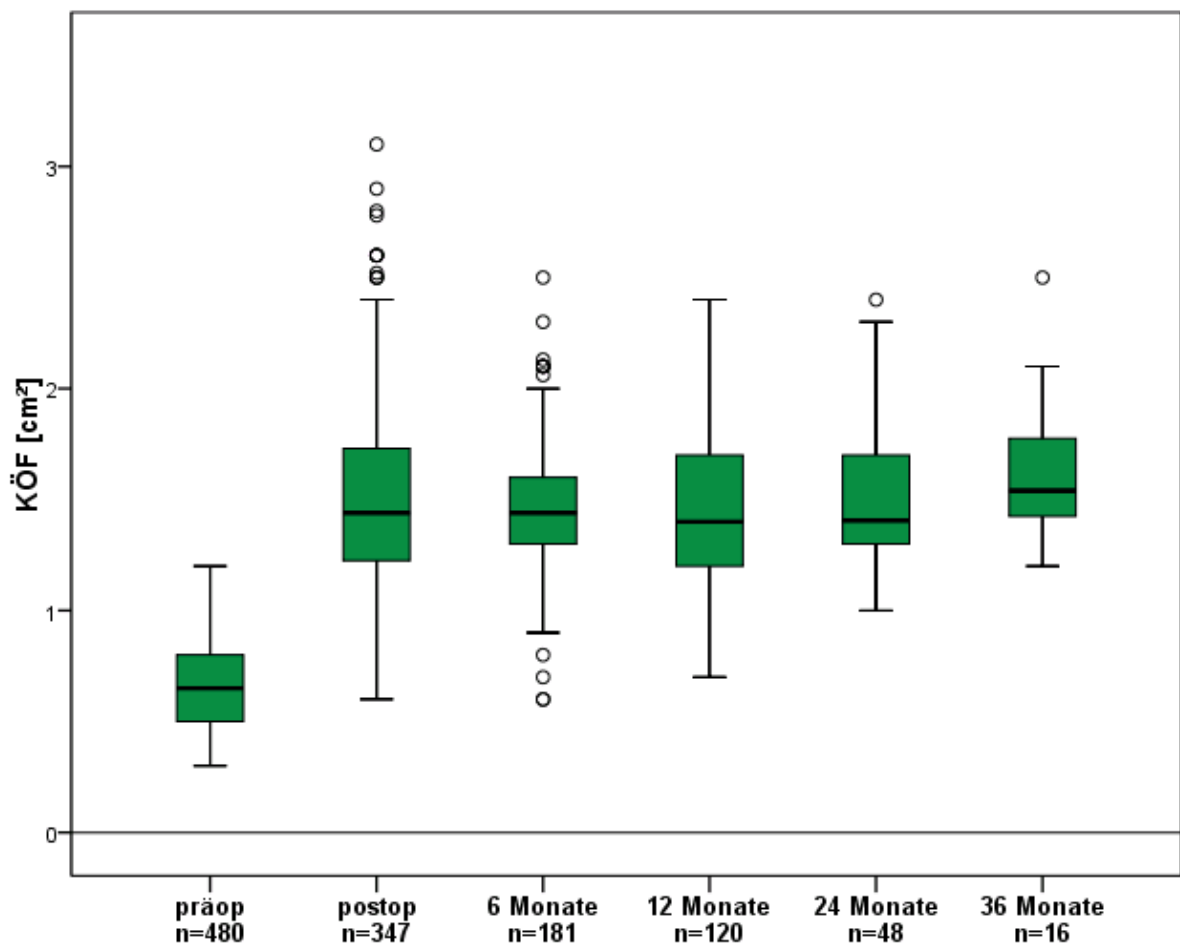
Auch bei den durchgeführten Nachuntersuchungen waren durch die gegebenen Schallbedingungen nicht immer alle echokardiographischen Daten erhebbar (z.B. fehlende Berechnung Klappenöffnungsfläche bei schlechten Schallbedingungen von parasternal). Bedingt durch die Methode stimmen die Fallzahlen der Statistiken über den zeitlichen Verlauf mit gepaarten Stichproben nicht mit denen der Gesamtfallzahlen überein. Die tatsächlichen Fallzahlen sind für jeden statistischen Test angegeben.

#### 4.4.1 Klappenöffnungsflächen und Druckgradienten

##### *Klappenöffnungsfläche*

Nach TAVI verbesserte sich die KÖF im Vergleich zu präoperativ bei allen Patienten signifikant von  $0,67 \text{ cm}^2$  auf  $1,52 \text{ cm}^2$  ( $n= 347$ ,  $p<0,001$ , Abbildung 9).

Abbildung 9: Klappenöffnungsflächen im zeitlichen Verlauf nach TAVI

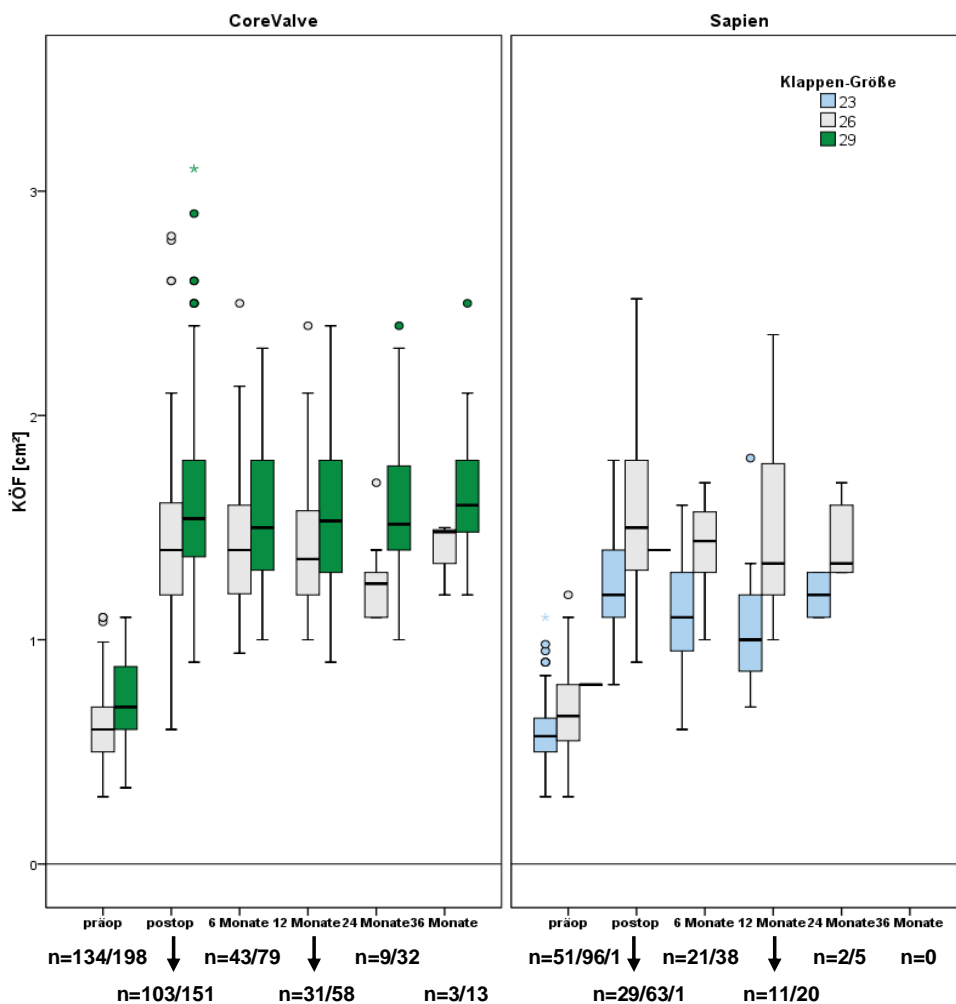


In der CoreValve Gruppe verbesserte sich die Klappenöffnungsfläche von präoperativ  $0,68 \text{ cm}^2 \pm 0,18$  auf  $1,54 \text{ cm}^2 \pm 0,40$  ( $n=254$ ,  $p<0,001$ ).

In der Sapien Gruppe verbesserte sich die Klappenöffnungsfläche von präoperativ  $0,65 \text{ cm}^2 \pm 0,19$  auf postoperativ  $1,46 \text{ cm}^2 \pm 0,38$  ( $n=93$ ,  $p<0,001$ ). Nach CoreValve, bzw. nach Sapien Implantation kam es im zeitlichen Verlauf nach 6 ( $n=122/59$ ), 12 ( $n=89/31$ ), 24 ( $n=41/7$ ) und 36 ( $n=16/0$ ) Monaten zu keiner signifikanten Veränderung der Klappenöffnungsfläche im Vergleich zu postoperativ (Abbildung 9). Die Klappenöffnungsflächen bezogen auf den Klappentyp waren bei Entlassung ( $p=0,027$ ), nach 6 ( $p<0,001$ ) und nach 12 Monaten ( $p=0,033$ ) statistisch signifikant größer in der CoreValve Gruppe.

Bezogen auf die Klappengrößen waren die Öffnungsflächen der jeweils größeren Klappen erwartungsgemäß gering höher (Abbildung 10).

Abbildung 10: Klappenöffnungsflächen nach TAVI, im Verhältnis zu Klappentyp und Klappengröße





In der CoreValve Gruppe (Abbildung 10, links) war der Unterschied nach 6 Monaten schwach signifikant (Klappengröße 26mm (n=43):  $1,45 \text{ cm}^2 \pm 0,32$ , Klappengröße 29mm (n=79):  $1,57 \text{ cm}^2 \pm 0,30$ ,  $p = 0,040$ ), nach zwölf Monaten schwach nicht signifikant (Klappengröße 26 mm (n=31): Mittelwert  $1,42 \text{ cm}^2 \pm 0,33$ , Klappengröße 29mm (n=58):  $1,55 \text{ cm}^2 \pm 0,32$ ,  $p = 0,063$ ).

In der Sapien Gruppe (Abbildung 10, rechts) war der Unterschied nach 6 Monaten signifikant (Klappengröße 23mm (n=21):  $1,11 \text{ cm}^2 \pm 0,29$ , Klappengröße 26mm (n=38):  $1,42 \text{ cm}^2 \pm 0,18$ ,  $p < 0,001$ ) und nach zwölf Monaten signifikant (Klappengröße 23mm (n= 11): Mittelwert  $1,07 \text{ cm}^2 \pm 0,31$ , Klappengröße 26mm (n=20):  $1,47 \text{ cm}^2 \pm 0,37$ ,  $p = 0,005$ ). Nach 24 und 36 Monaten waren die Fallzahlen beider Gruppen zu gering für eine statistische Aussage.

Mit der Klappengröße 29mm wurde nur ein Patient versorgt, echokardiographische Daten sind prä- und postoperativ verfügbar, eine vergleichende Statistik wegen der geringen Fallzahl nicht möglich.

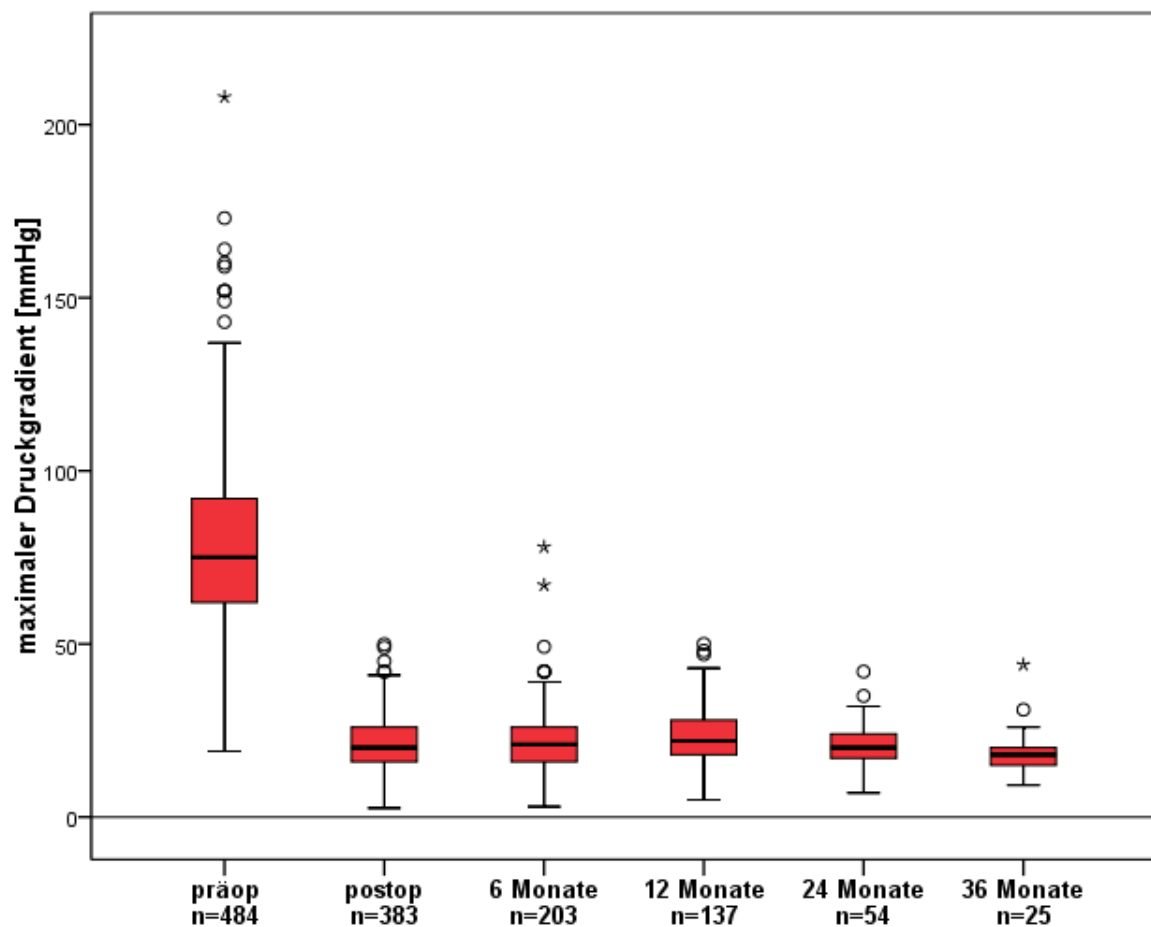
#### *Maximaler Druckgradient*

Die maximalen Druckgradienten beider Klappentypen verringerten sich im Vergleich zu präoperativ signifikant von 78 mmHg  $\pm 25$  auf 21 mmHg  $\pm 7$  (bei Entlassung n=383,  $p < 0,001$ ).

In der CoreValve Gruppe verringerte sich der maximale Druckgradient von präoperativ 79 mmHg  $\pm 25$  auf postoperativ 21 mmHg  $\pm 7$  (n=275). In der Sapien Gruppe verringerte sich der maximale Druckgradient von präoperativ 78 mmHg  $\pm 23$  auf postoperativ 23 mmHg  $\pm 8$  (n=108). Weder in der CoreValve Gruppe, noch in der Sapien kam es im zeitlichen Verlauf nach 6 ( $p=0,421/0,364$ ), 12, 24 ( $p=0,449/0,910$ ) und 36 ( $p=0,898/0$ ) Monaten zu einer signifikanten Veränderung der maximalen Druckgradienten im Vergleich zu postoperativ (Abbildung 11).

Die maximalen Druckgradienten der CoreValve versus der Sapien Prothese unterschieden sich nach 6 Monaten (n=134/69,  $p < 0,056$ ), nach 12 Monaten (n=98/39,  $p=0,499$ ) und nach 24 Monaten (n=47/7,  $p=0,305$ ) statistisch nicht signifikant.

Abbildung 11: Maximale Druckgradienten im zeitlichen Verlauf nach TAVI

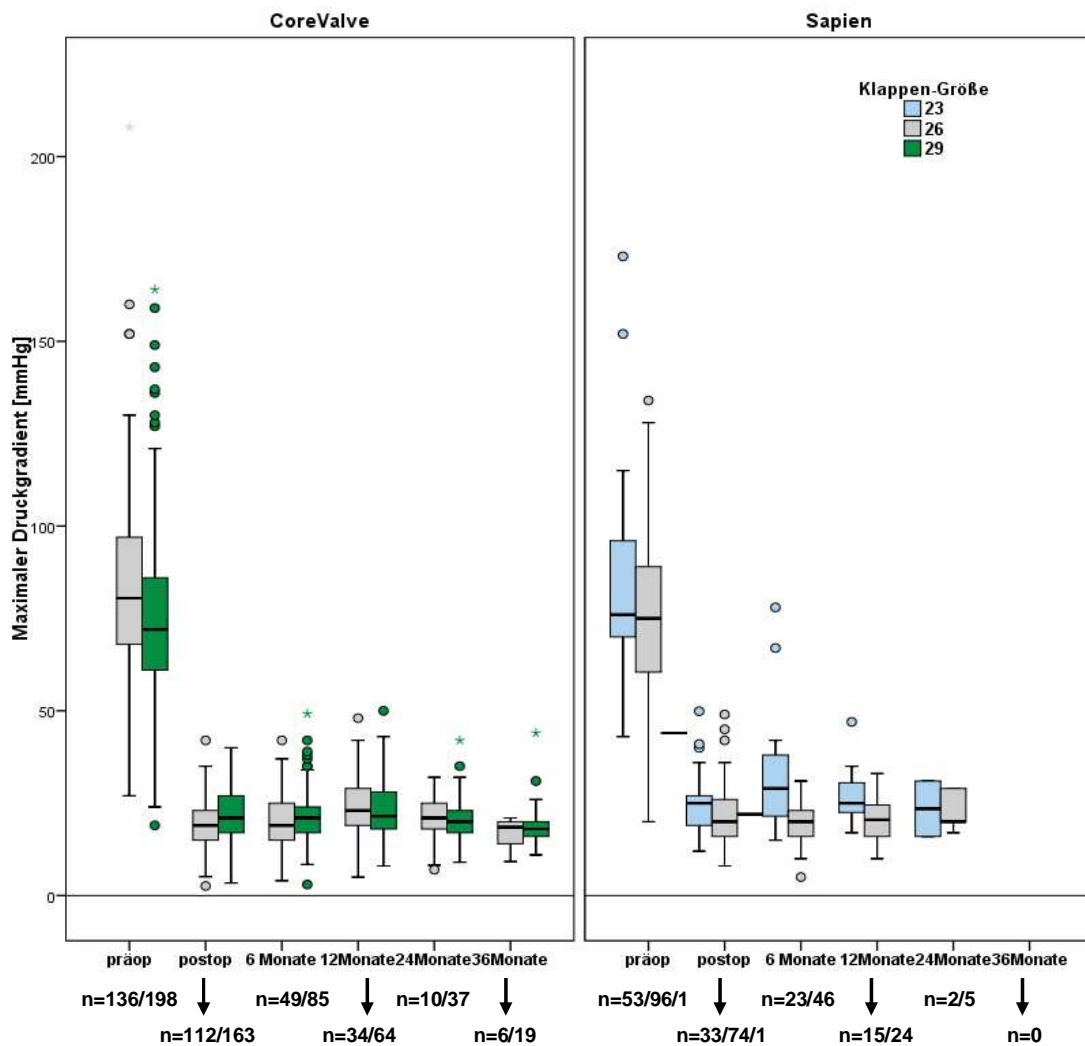


In der CoreValve Gruppe ergaben sich bezogen auf die Klappengröße nach 6 Monaten (26mm n=49, 29mm n=85, p=0,438), 12 Monaten (26mm n=34, 29mm n=64, p=0,779), 24 Monaten (26mm n=10, 29mm n=37, p=0,992) und 36 Monaten (26mm n=6, 29mm n=19, p=0,411) keine signifikanten Unterschiede der maximalen Druckgradienten (Abbildung 12, links).

In der Sapien Gruppe ergaben sich bezogen auf die Klappengröße nach 6 (23mm n=24, 26mm n=44, 29mm n=1, p=0,002) und nach 12 Monaten (23mm n=15, 26mm n=24, p=0,007) statistisch signifikante Unterschiede der maximalen Druckgradienten (Abbildung 12, rechts). Nach 24 Monaten waren die Fallzahlen der Sapien Gruppe zu gering für eine statistische Aussage.

Mit der Klappengröße 29mm wurde nur ein Patient versorgt, echokardiographische Daten sind prä- und postoperativ verfügbar, eine Statistik wegen der geringen Fallzahl nicht möglich.

Abbildung 12: Maximale Druckgradienten nach TAVI,  
im Verhältnis zu Klappentyp und Klappengröße

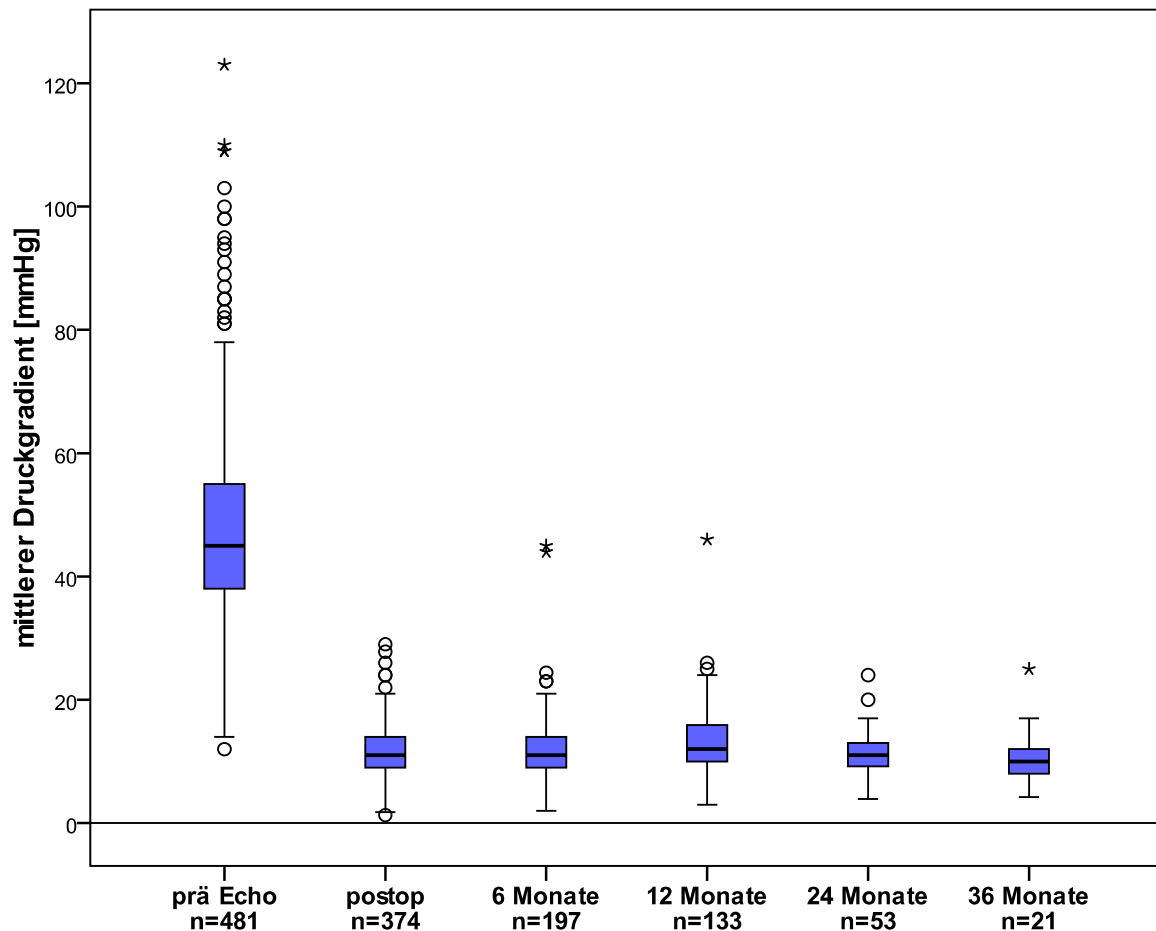


### Mittlerer Druckgradient

Die mittleren Druckgradienten verringerten sich im Vergleich zu präoperativ signifikant von 48 mmHg  $\pm$  16 auf 12 mmHg  $\pm$  4 (bei Entlassung n=374,  $p < 0,001$ ). In der CoreValve Gruppe verringerte sich der mittlere Druckgradient von präoperativ 48 mmHg  $\pm$  17 auf postoperativ 11 mmHg  $\pm$  4 (n=271,  $p < 0,001$ ). In der Sapien Gruppe verbesserte sich der mittlere Druckgradient von präoperativ 47 mmHg  $\pm$  15 auf postoperativ 13 mmHg  $\pm$  5 (n=103,  $p < 0,001$ ). Weder in der CoreValve Gruppe, noch in der Sapien Gruppe kam es im zeitlichen Verlauf nach 6 ( $p = 0,404/0,665$ ), 12, 24 ( $p = 0,154/0,710$ ) oder 36 Monaten ( $p = 0,990/-$ ) zu einer

signifikanten Veränderung der mittleren Druckgradienten im Vergleich zu postoperativ (Abbildung 13).

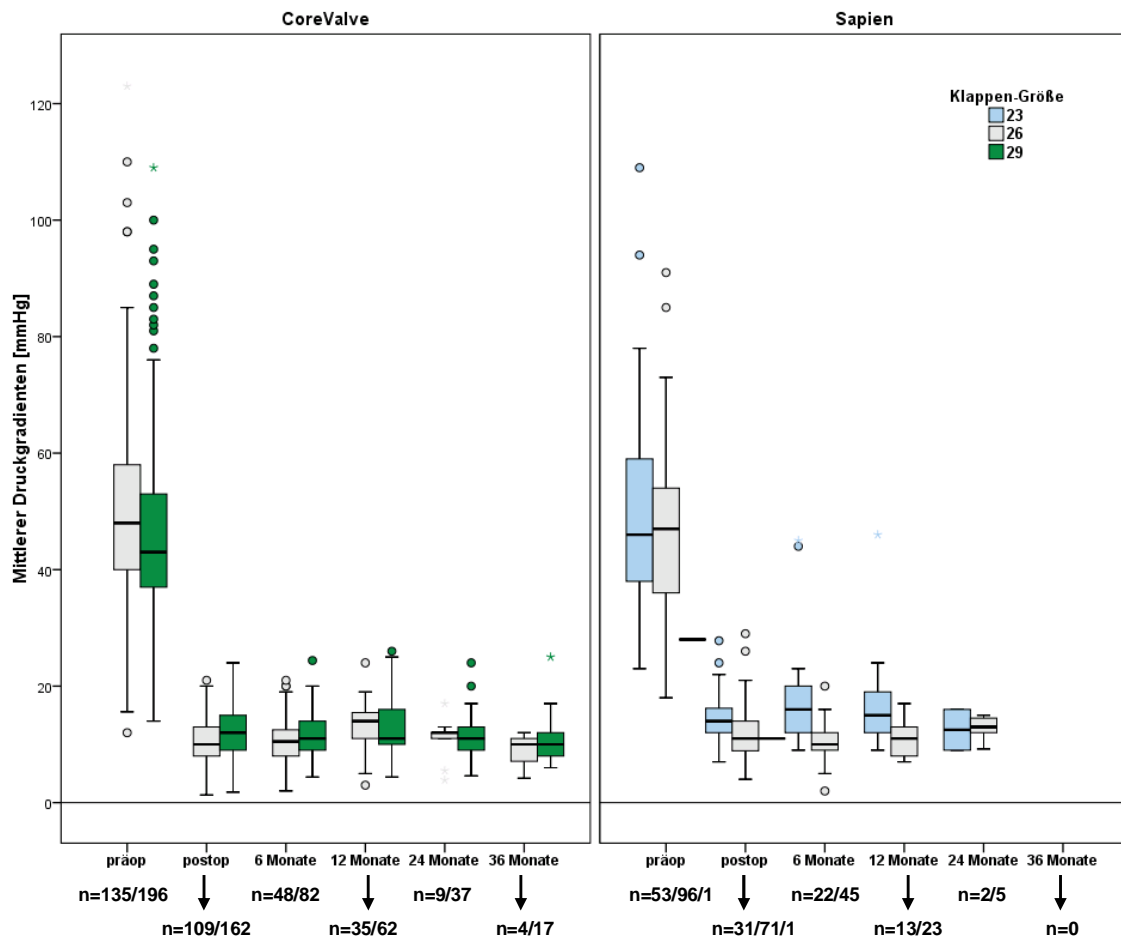
Abbildung 13: Mittlere Druckgradienten im zeitlichen Verlauf nach TAVI



Die mittleren Druckgradienten der CoreValve versus der Sapien Gruppe unterschieden sich nach 6 Monaten (n=130/67,  $p < 0,091$ ), nach 12 Monaten (n=97/36,  $p = 0,782$ ) und nach 24 Monaten (n=46/7,  $p = 0,391$ ) statistisch nicht signifikant.

In der CoreValve Gruppe ergaben sich bezogen auf die Klappengröße nach 6 Monaten (26mm n=48, 29mm n=82,  $p = 0,234$ ), 12 Monaten (26mm n=35, 29mm n=62,  $p = 0,867$ ), 24 Monaten (26mm n=9, 29mm n=37,  $p = 0,664$ ) und 36 Monaten (26mm n=4, 29mm n=17,  $p = 0,506$ ) keine signifikanten Unterschiede der mittleren Druckgradienten (Abbildung 14).

Abbildung 14: Mittlere Druckgradienten nach TAVI, im Verhältnis zu Klappentyp und Klappengröße



In der Sapien Gruppe ergaben sich bezogen auf die Klappengröße nach 6 (23mm n=22, 26mm n=45, p=0,002) und nach 12 Monaten (23mm n=13, 26mm n=23, p=0,003) statistisch signifikante Unterschiede der mittleren Druckgradienten. Nach 24 Monaten waren die Fallzahlen der Sapien Gruppe zu gering für eine statistische Aussage (Abbildung 14).

Mit der Klappengröße 29mm wurde nur ein Patient versorgt, echokardiographische Daten sind prä- und postoperativ verfügbar, eine Statistik wegen der geringen Fallzahl nicht möglich.

#### 4.4.2 Aortenklappeninsuffizienz

Bei Entlassung hatten 60,5% (n= 167 von 276) der Patienten nach CoreValve Implantation und 35,5 % (n= 44 von 124) der Patienten nach Sapien Implantation

eine Aortenklappeninsuffizienz. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Nach 6 Monaten hatten 61,1% (n= 88 von 144) der Patienten nach CoreValve Implantation und 47,8% (n= 33 von 69) der Patienten nach Sapien Implantation eine Aortenklappeninsuffizienz. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,077$ ).

Nach 12 Monaten hatten 60,5 % (n= 69 von 114) der Patienten nach CoreValve Implantation und 46,2% (n= 18 von 39) der Patienten nach Sapien Implantation eine Aortenklappeninsuffizienz. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,136$ ).

### *Schweregrad der Aortenklappeninsuffizienz*

Die Graduierung des Schweregrads der Aortenklappeninsuffizienz nach CoreValve bzw. Sapien Implantation sind in Abbildungen 15 bzw. 16 dargestellt.

Abb. 15: Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz nach CoreValve Implantation

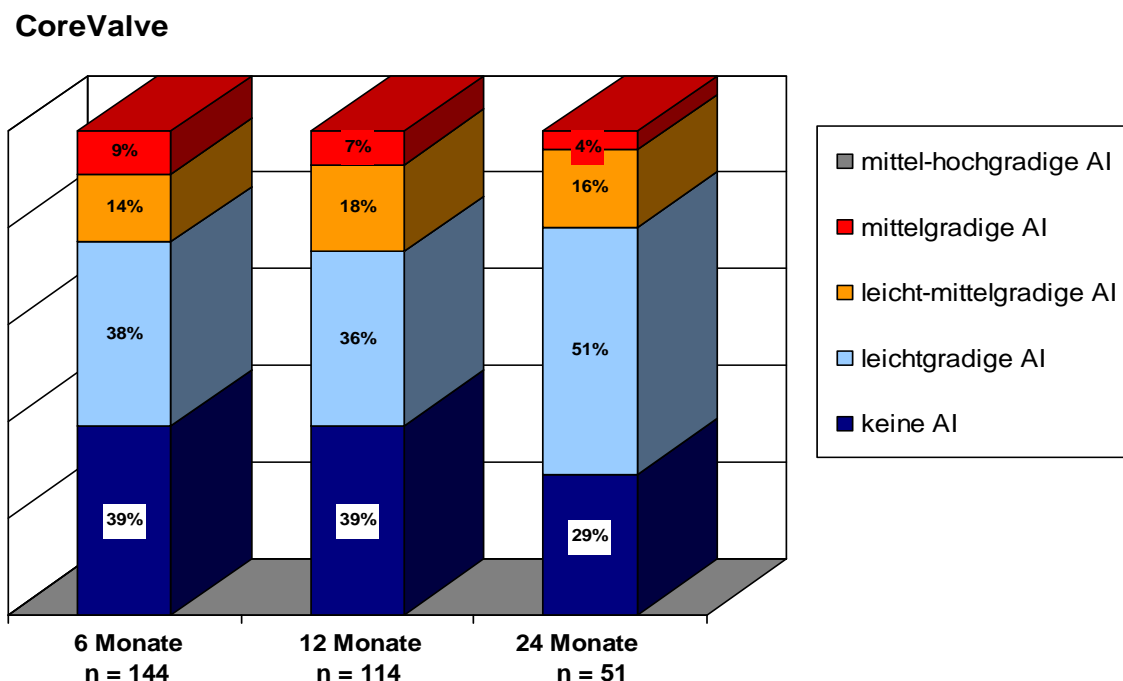
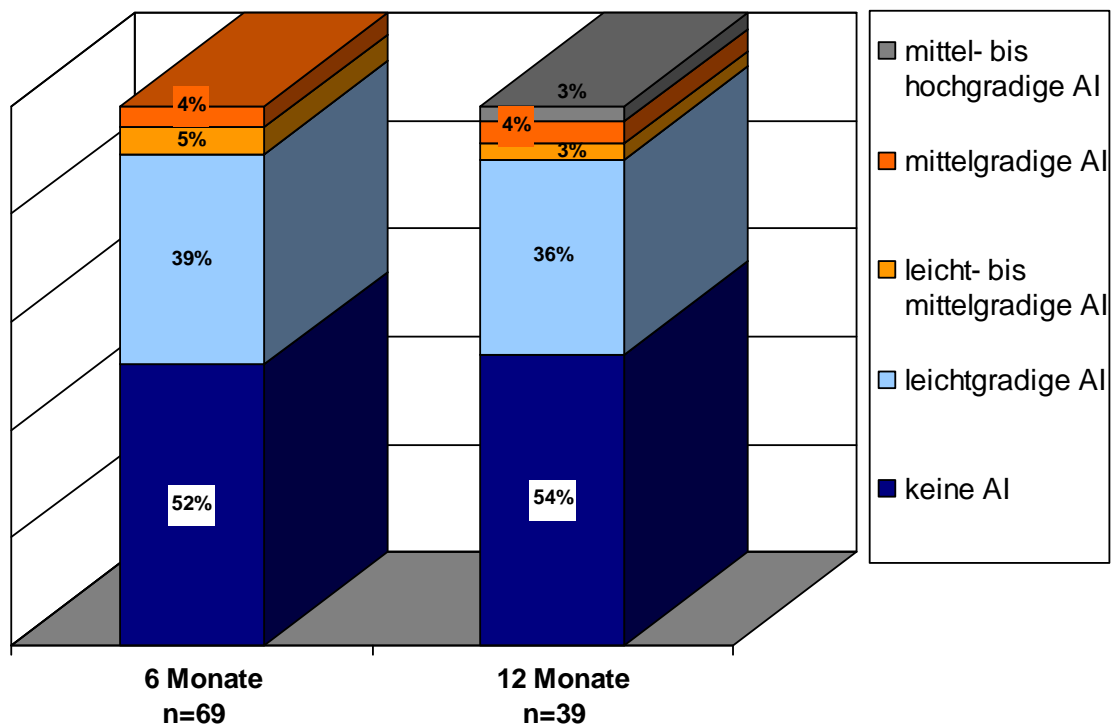


Abbildung 16: Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz nach Sapien Implantation



Hinsichtlich des Schweregrads der Aortenklappeninsuffizienz ergab sich bei Entlassung ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ), nach 6 ( $p = 0,064$ ), 12 ( $p = 0,056$ ) und 24 Monaten ( $p = 0,055$ ) grenzwertig kein signifikanter Unterschied zwischen den Klappentypen.

Im Gesamtkollektiv ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede des Schweregrades der Insuffizienz im Vergleich von präoperativ zu postoperativ und keine signifikanten Unterschiede nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zu unmittelbar postoperativ.

#### *Lokalisation der Aortenklappeninsuffizienz*

Die Lokalisation der Insuffizienz war bei Entlassung in der CoreValve Gruppe bei 3% valvulär, 88% paravalvulär, 8% kombiniert valvulär plus paravalvulär, 1% nicht sicher zuzuordnen. In der Sapien Gruppe waren 18% der Insuffizienzen valvulär, 69% paravalvulär, 11% kombiniert valvulär plus paravalvulär und 2% nicht sicher zuzuordnen.

Nach 6 Monaten war die Lokalisation der Aortenklappeninsuffizienz in der CoreValve Gruppe bei 6% valvulär, 85% paravalvulär, 7% kombiniert valvulär plus paravalvulär, 2% nicht sicher zuzuordnen. In der Sapien Gruppe waren 19% der

Insuffizienzen valvulär, 55% paravalvulär, 8% kombiniert valvulär plus paravalvulär, 18% nicht sicher zuzuordnen.

Die Lokalisation der Insuffizienz war nach 12 Monaten in der CoreValve Gruppe bei 5% valvulär, 81% paravalvulär, 11% kombiniert valvulär plus paravalvulär, 3% nicht sicher zuzuordnen. In der Sapien Gruppe waren 50% der Insuffizienzen valvulär, 30% paravalvulär, 20% kombiniert valvulär plus paravalvulär.

Es ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes Auftreten von paravalvulären Aortenklappeninsuffizienzen nach CoreValve Implantation postoperativ ( $p < 0,001$ ), nach 6 ( $p < 0,001$ ), 12 ( $p < 0,001$ ) und 24 Monaten ( $p = 0,001$ ).

#### 4.4.3 Prothesenmorphologie und -dysfunktion

##### Intraprozedurale Dysfunktionen

Eine intraprozedurale Konversion zu konventionellem Aortenklappenersatz war zwei Mal nach CoreValve (1. hochgradige paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz, 2. Ruptur rechter Ventrikel) und zwei Mal nach Sapien Implantation (1. Aortenwurzelruptur, 2. Verlegung des linken Koronarostiums) erforderlich.

In acht Fällen musste im Rahmen einer CoreValve Implantation wegen Dislokation oder relevanter Aortenklappeninsuffizienz bei tiefer Prothesenlage eine zweite Prothese implantiert werden.

In fünf Fällen resultierte aus einer zu tiefen Sapien Implantation eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz und erfordert die sofortige Implantation einer zweiten Sapien Prothese.

##### Prothesendysfunktion im zeitlichen Verlauf

Im weiteren postoperativen Verlauf musste wegen relevanter valvulärer oder paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz nach CoreValve Implantation bei sechs Patienten ein konventioneller Aortenklappenersatz durchgeführt werden. Sieben Patienten wurde in einer zweiten Sitzung eine zweite CoreValve implantiert.

Strukturell morphologische Klappenveränderung in Form einer Klappenthrombose oder einer Stentfraktur wurde im Beobachtungszeitraum von bis zu drei Jahren nicht beobachtet.

Eine Sklerosierung der Taschenklappen wurde echokardiographisch jeweils ein Mal zwei Jahre nach CoreValve und nach Sapien Implantation beschrieben.



Sechs Monate nach Sapien Implantation wurde bei einem Patienten eine neu aufgetretene, valvuläre leichtgradige Insuffizienz dokumentiert, acht Monate nach Sapien Implantation wurde bei einem Patienten eine Zunahme der valvulären Insuffizienz von leicht- zu mittelgradig dokumentiert.

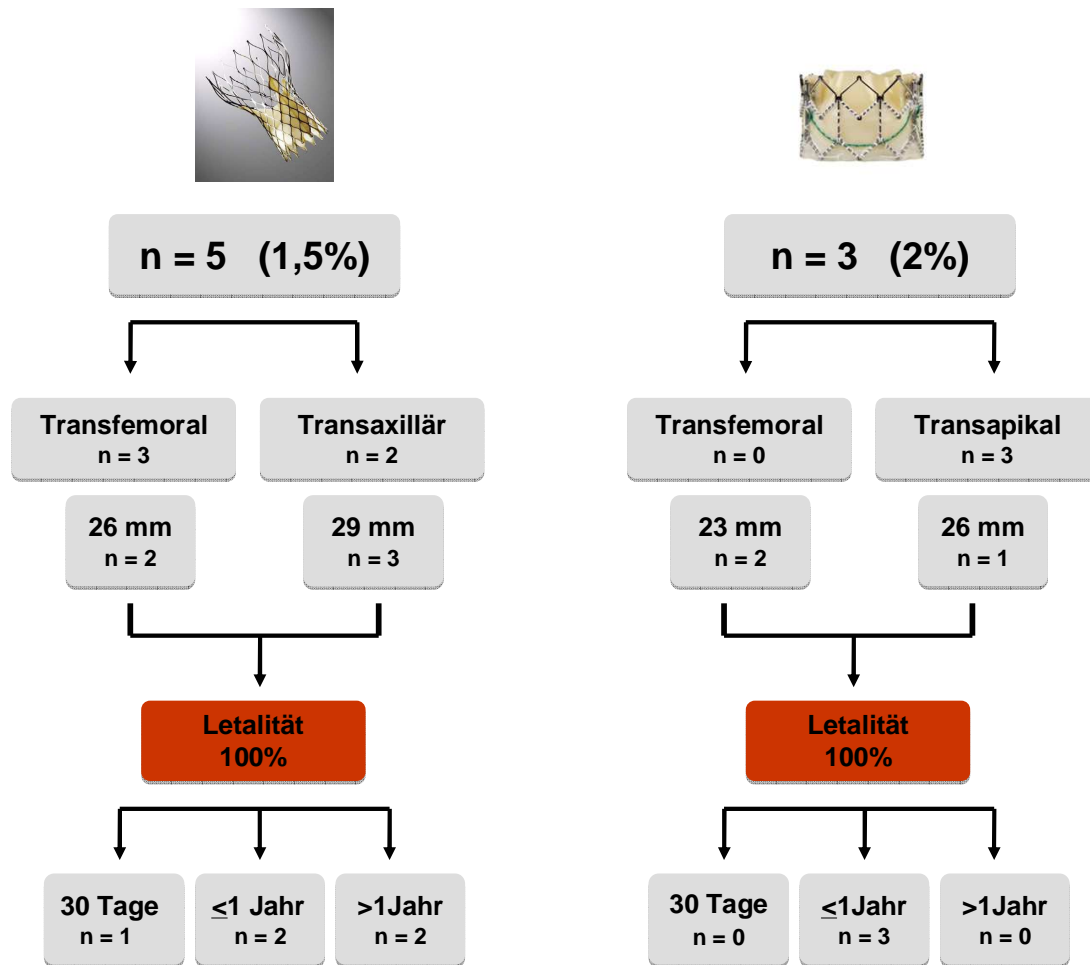
Nicht-strukturelle Veränderung wurde bei zwei Patienten nach Sapien Implantation dokumentiert. Bei einem Patienten persistierten, nach etwas zu tiefer Implantation der Prothese, bewegliche Reste der nativen Taschenklappen. Im Intervall verding sich eine Prothesentaschenklappe in diesen verkalkten Resten der nativen Klappe. Dadurch wurde der Klappenschluss verhindert mit konsekutiver hochgradiger Protheseninsuffizienz. Die nativen Taschenklappen wurden operativ entfernt. Anschließend war der Klappenschluss der Sapien Prothese ungehindert möglich und kompetent. Bei dem zweiten Patienten kam es durch Pannusbildung zu einem Anstieg der Druckgradienten zwei Jahre nach TAVI. Der Patient war aufgrund seines schlechten Allgemeinzustandes nicht operabel.

### Endokarditis:

Insgesamt acht Patienten erkrankten postoperativ an einer Endokarditis (Abbildung 17).

Präoperativ hatte keiner dieser Patienten klinische Zeichen einer Endokarditis gemäß der Duke Kriterien (Durack, 1994, Seite 203). Sechs Patienten hatten eine Aortenklappenendokarditis, ein Patient eine Mitralklappenendokarditis, bei einem weiteren Patienten wurden Vegetationen an der Schrittmachersonde festgestellt. Alle Patienten wurden konservativ/medikamentös therapiert, es wurde keine Reoperation aufgrund der Endokarditis durchgeführt. Alle Patienten mit einer Endokarditis sind verstorben, 75% (n=6) der Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach TAVI.

Abbildung 17: Endokarditis nach TAVI



#### 4.4.4 Vermessung des linken Ventrikels

##### LVOT

Der Durchmesser des LVOT wurde bei jeder Nachuntersuchung erneut gemessen. Im Vergleich zu präoperativ (20,3+/-2,3mm, n=467) wurde, unabhängig vom Klappentyp, postoperativ ein statistisch signifikant kleinerer LVOT gemessen (mittlere Differenz des LVOT 0,5mm, n=356, p<0,001).

Die LVOT Messungen nach 6 (n=165, p=0,303) und nach 12 Monaten (n=46, p=0,89) unterschieden sich dagegen nicht signifikant von den präoperativ gemessenen LVOT Durchmessern (mittlere Differenz jeweils 0,2mm).

Der LVOT der CoreValve Gruppe war postoperativ, nach 6 und 12 Monaten statistisch signifikant größer als in der Sapien Gruppe (mittlere Differenz jeweils 0,8mm, p=0,044, p=0,004, p=0,028).

## LVEDD

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser änderte sich im Vergleich zu präoperativ ( $47 \pm 7$  mm,  $n=328$ ) nach 12 und nach 24 Monaten weder in der CoreValve noch in der Sapien Gruppe statistisch signifikant (Tabelle 7).

## Septum

Die enddiastolische Septumdicke des Gesamtkollektivs verringerte sich statistisch signifikant von präoperativ  $14,7 \pm 2,0$  mm ( $n=354$ ) auf 13,7 mm nach 12 Monaten ( $n=105$ ,  $p < 0,001$ ) und 13,7 mm nach 24 Monaten ( $n=43$ ,  $p=0,002$ ).

Die Ergebnisse aufgeteilt nach Klappentyp sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die Fallzahlen 36 Monate nach CoreValve Implantation und 24 Monate nach Sapien Implantation sind gering, statistisch ergibt sich kein signifikanter Unterschied zu präoperativ.

Tabelle 7: LVEDD und Septumdicke im zeitlichen Verlauf nach TAVI

<b>CoreValve</b>	<b>präop</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>36 Monate</b>
LVEDD [mm]	$48 \pm 7$ $n = 219$	$49 \pm 6$ $n = 74$	$50 \pm 8$ $n = 36$	$50 \pm 6$ $n = 14$
p Wert *	----	$p = 0,189$	$p = 0,156$	$p = 0,806$
Septum [mm]	$14,7 \pm 1,8$ $n = 235$	$13,7 \pm 1,6$ $n = 74$	$13,5 \pm 1,3$ $n = 36$	$13,3 \pm 3,2$ $n = 12$
p Wert *	----	$p = 0,024$	$p = 0,008$	( $p = 0,339$ )

<b>Sapien</b>	<b>präop</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>
LVEDD [mm]	$47 \pm 7$ $n = 109$	$47 \pm 6$ $n = 30$	$45 \pm 6$ $n = 7$
p Wert *	----	$p = 0,627$	$p = 0,430$
Septum [mm]	$14,7 \pm 2,0$ $n = 119$	$13,8 \pm 1,7$ $n = 31$	$14,0 \pm 2,0$ $n = 7$
p Wert *	----	$p < 0,001$	( $p = 0,062$ )

\* p-Wert jeweils im Vergleich zu präoperativ, T-Test für gepaarte Stichproben

## LVEF

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs und der Klappengruppen CoreValve und Sapien ergab sich eine signifikante Verbesserung der LVEF im Vergleich zu präoperativ nach 12 und nach 24 Monaten (Tabelle 8 und Abbildung 18).

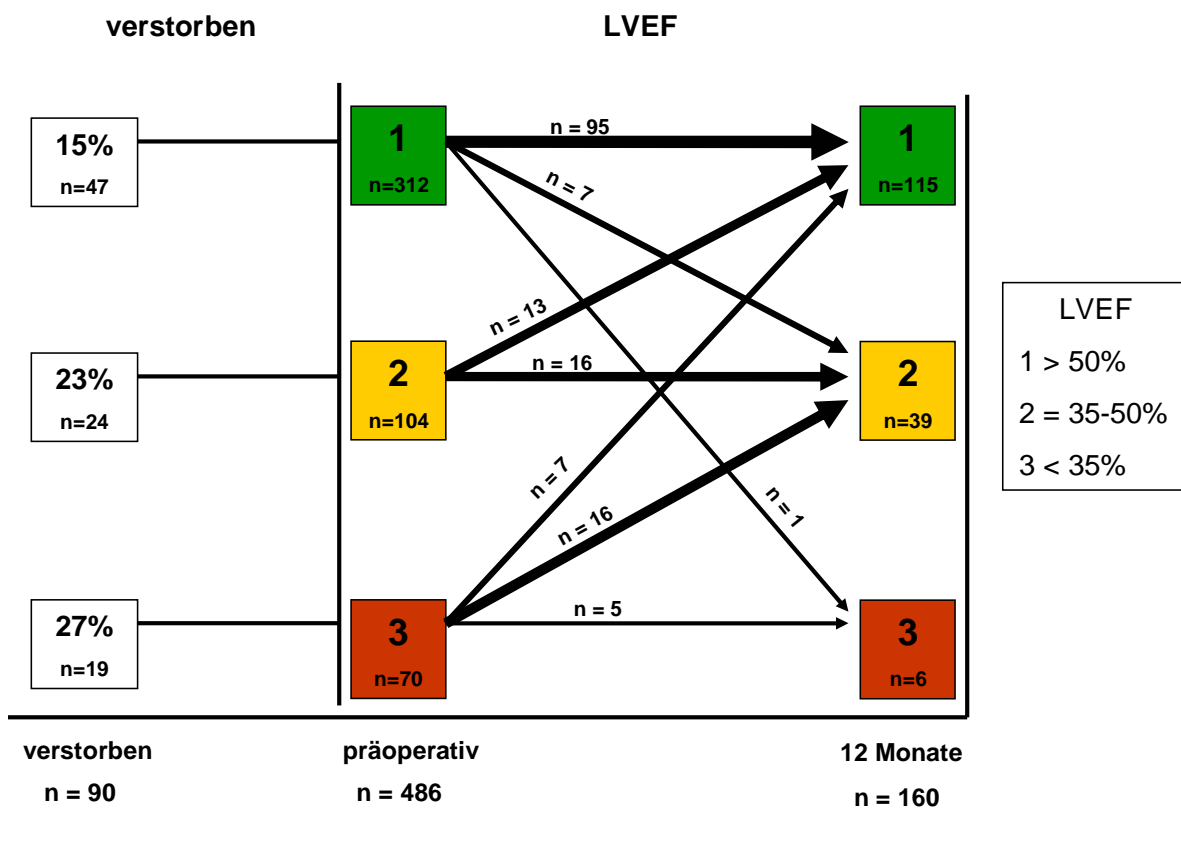
Tabelle 8: LVEF im zeitlichen Verlauf nach TAVI

<b>CoreValve</b>	<b>präop</b> n = 336	<b>12 Monate</b> n = 116	<b>24 Monate</b> n = 51	<b>36 Monate</b> n = 25
LVEF > 50%	60 %	72 %	63%	62 %
LVEF 35-50%	21 %	24%	31 %	31 %
LVEF < 35%	19%	4 %	6 %	7 %
p-Wert *	----	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

<b>Sapien</b>	<b>präop</b> n = 150	<b>12 Monate</b> n = 44	<b>24 Monate</b> n = 7
LVEF > 50%	73 %	75 %	87 %
LVEF 35-50%	22 %	23%	13 %
LVEF < 35%	5%	2 %	0
p-Wert *	----	p < 0,001	p = 0,005

\* p-Wert jeweils im Vergleich zu präoperativ, McNemar Test für verbundene Stichproben

Abbildung 18: LVEF 12 Monate nach TAVI



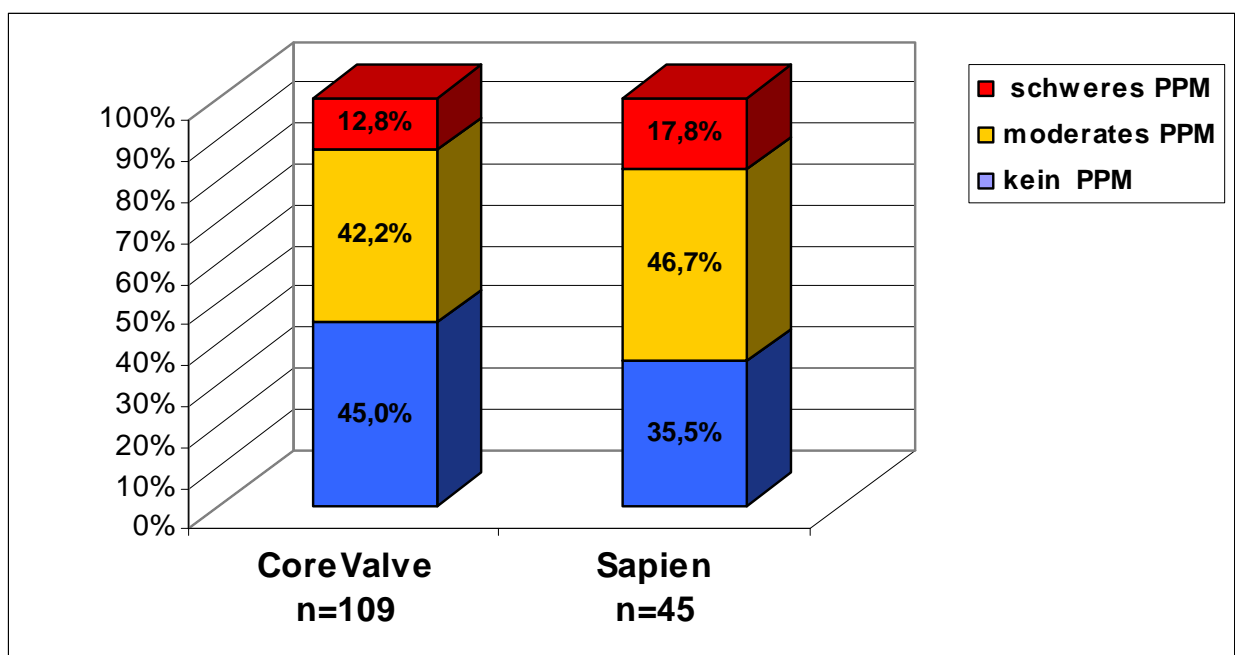
#### 4.4.5 Prothesen Patienten Mismatch (PPM):

6 Monate nach Katheter gestützter Aortenklappenimplantation wurde bei insgesamt 57,8% (n=89 von 154) der Patienten ein Prothesen Patienten Mismatch festgestellt. 43,5% (n=67) der Patienten hatten ein moderates PPM (EOAI 0,65-0,85cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) und 14,3% (n=22) ein schweres PPM (EOAI kleiner 0,65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>).

Bezogen auf den Klappentyp ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines PPM nach 6 Monaten (CoreValve: n=109/Sapien: n=45, p=0,258), 12 Monaten (CoreValve: n=67/Sapien: n= 25, p=0,740) und 24 Monaten (CoreValve: n=26/Sapien: n=5, p=0,561).

Bezogen auf die Klappengröße gab es keine signifikanten Unterschiede in der CoreValve Gruppe nach 6 Monaten (26mm: n=39, 29mm: n=70, p=0,897), 12 Monaten (26mm: n=24, 26mm: n=43, p=0,875) und 24 Monaten (26mm: n=6, 29mm: n=20, p=0,813). In der Sapien Gruppe wurde nach 6 Monaten (23mm: n=17, 26mm: n=28, p=0,017) ein schwach signifikanter, nach 12 Monaten (23mm: n=7, 26mm: n=18, p=0,092) kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Klappengröße gefunden.

Abbildung 19: Prothesen Patienten Mismatch 6 Monate nach TAVI



#### 4.5 Klinische Beurteilung des Gesundheitszustands postoperativ

Nach TAVI kam es zu einer signifikanten Verbesserung des NYHA Stadiums und der subjektiven Beurteilung des Gesundheitszustands durch die Patienten. Die Ergebnisse nach 6 Monaten sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Mittelwerte der subjektiven Selbstbeurteilung der Patienten lagen nach 12 Monaten (64 $\pm$ 17%, n=124) und nach 24 Monaten (66  $\pm$ 18%, n=48) jeweils ca. 10% und statistisch signifikant über den präoperativen Ausgangswerten (52,3  $\pm$ 17,6%, bzw. 55,3  $\pm$ 15,9%).

Nach 12 und 24 Monaten war die Verbesserung von NYHA Stadium und subjektivem Gesundheitszustand ebenfalls statistisch signifikant im Vergleich zu präoperativ (p jeweils <0,001).

Tabelle 9: NYHA Stadium und subjektive Selbstbeurteilung der Lebensqualität 6 Monate nach TAVI

	präoperativ			6 Monate postoperativ		
	CoreValve	Sapien	gesamt	CoreValve	Sapien	gesamt
<b>NYHA-Stadium [I-IV]</b>	3,2 +/- 0,4	3,2 +/- 0,4	3,2 +/-0,4	1,9 +/-0,7	2,1 +/-0,8	2,0 +/-0,7
<b>n</b>	336	150	486	154	74	228
<b>p-Wert</b>	-----	-----	0,273	p < 0,001*	p < 0,001*	p < 0,001*
<b>Gesundheitszustand subjektiv [0-100%]</b>	55 +/- 19%	52 +/-17	54 +/-18	63 +/-19	63 +/-19	63 +/-19
<b>n</b>	232	90	322	113	53	166
<b>p-Wert</b>	-----	-----	0,013	p = 0,001*	p < 0,001*	p < 0,001*

\* p-Werte jeweils im Vergleich zu präoperativ

In der CoreValve Gruppe befanden sich nach 6 Monaten 13%, nach 12 Monaten 9% und nach 24 Monaten 14% in einem NYHA Stadium  $\geq$  III (präoperativ 99,7%). In der Sapien Gruppe befanden sich nach 6 Monaten 15%, nach 12 Monaten 16% und nach 24 Monaten 25% in einem NYHA Stadium  $\geq$  III (präoperativ 100%). Die Verbesserung der NYHA-Stadien war 6, 12 und 24 Monate postoperativ im Vergleich zu präoperativ statistisch signifikant (Tabelle 9).

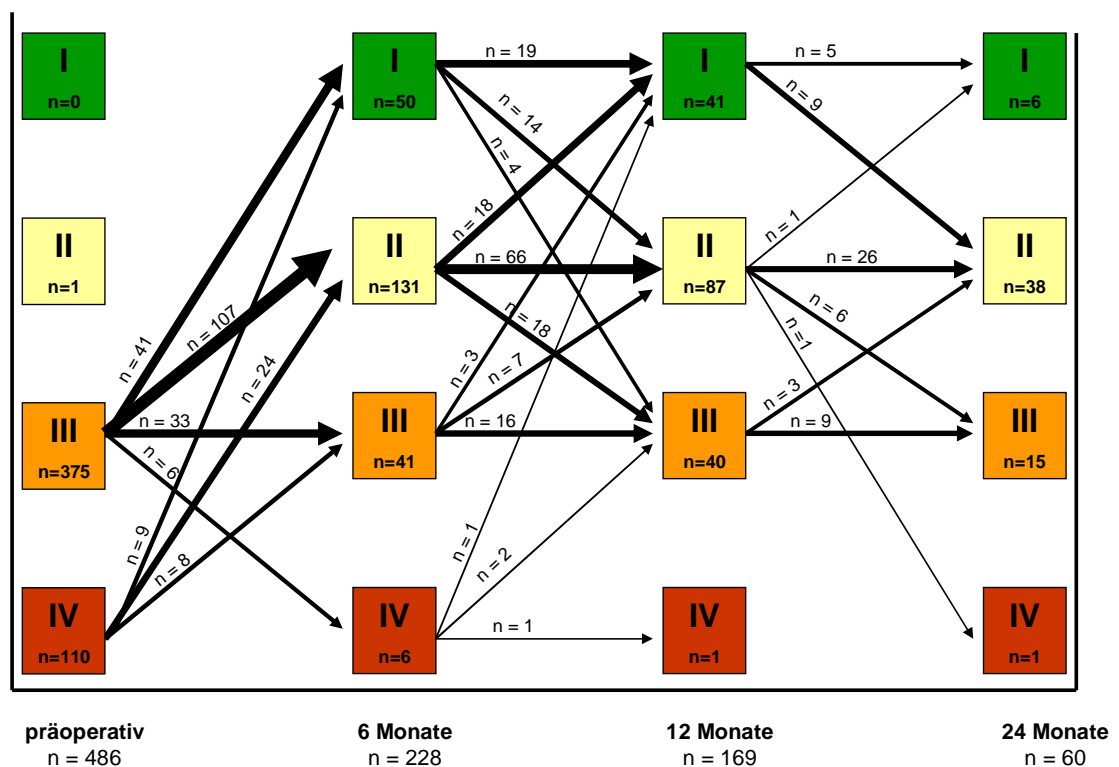
Tabelle 10: NYHA Stadien im postoperativen Verlauf nach TAVI

	präoperativ n = 486	6 Monate n = 228	12 Monate n = 169	24 Monate n = 60
<b>NYHA I</b>	----	21,9%	24,2%	10,0%
<b>NYHA II</b>	0,2%	57,5%	51,5%	63,3%
<b>NYHA III</b>	77,2%	18,0%	23,7%	25,0%
<b>NYHA IV</b>	22,6%	2,6%	0,6%	1,7%
<b>p-Wert*</b>	----	< 0,001	< 0,001	< 0,001

\* p-Werte jeweils im Vergleich zu präoperativ

Die Darstellung im Pfeildiagramm (Abbildung 20) zeigt jedoch, dass nach der zunächst postoperativ deutlichen Verbesserung der NYHA Klasse, nach 12 Monaten kaum noch Patienten in eine bessere NYHA Klasse wechseln, sondern eher wieder eine Tendenz zur Verschlechterung der NYHA-Klasse besteht.

Abbildung 20: Entwicklung der NYHA Klasse im zeitlichen Verlauf nach TAVI



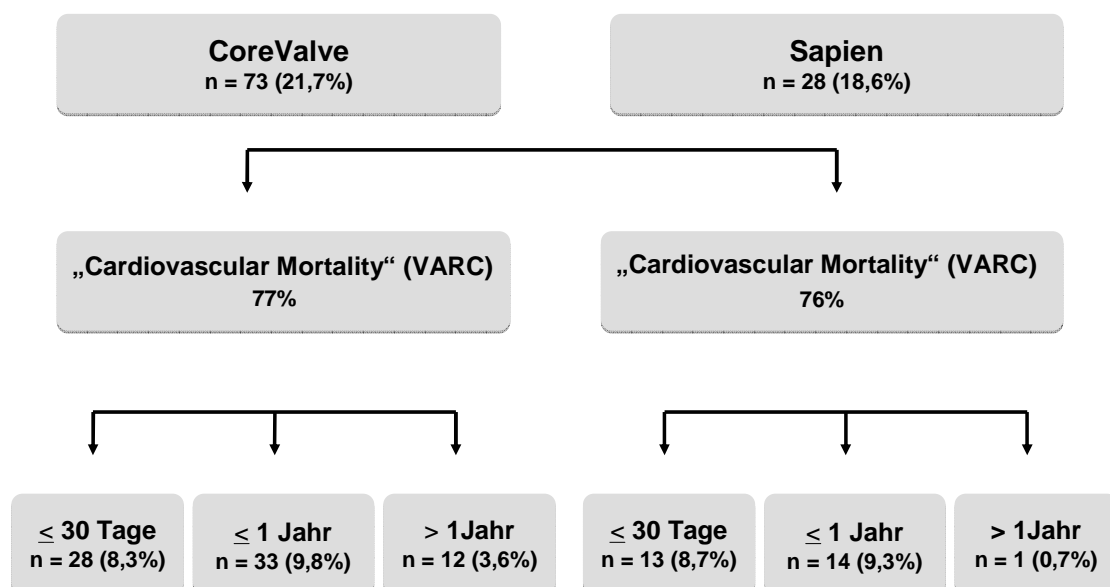
#### 4.6 Überleben

In dem Beobachtungszeitraum von Juli 2007 bis Dezember 2010 verstarben insgesamt 101 (20,8%) der 486 Patienten, davon 73 (21,7%) nach CoreValve, 28 (18,6%) nach Sapien Implantation (Abb. 21).

40,6% aller verstorbenen Patienten starben innerhalb des ersten Monats (CoreValve 38,3%, Sapien 46,4%). Die 30-Tages Letalität des gesamten Patientenkollektivs betrug 8,3% in der CoreValve und 8,7% in der Sapien Gruppe. 87% aller verstorbenen Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Implantation. Nach CoreValve Implantation starben 18,1% der Patienten innerhalb des ersten Jahres, nach Sapien Implantation 18,0%. 13% der insgesamt verstorbenen Patienten verstarben später als ein Jahr nach TAVI.

In beiden Patientengruppen war die Todesursache überwiegend kardiovaskulärer Genese (CoreValve 77%, Sapien 76%, Abb. 21) gemäß der VARC Kriterien (Leon, 2011, Seite 207)

Abbildung 21: Gesamtletalität nach TAVI (n=486)



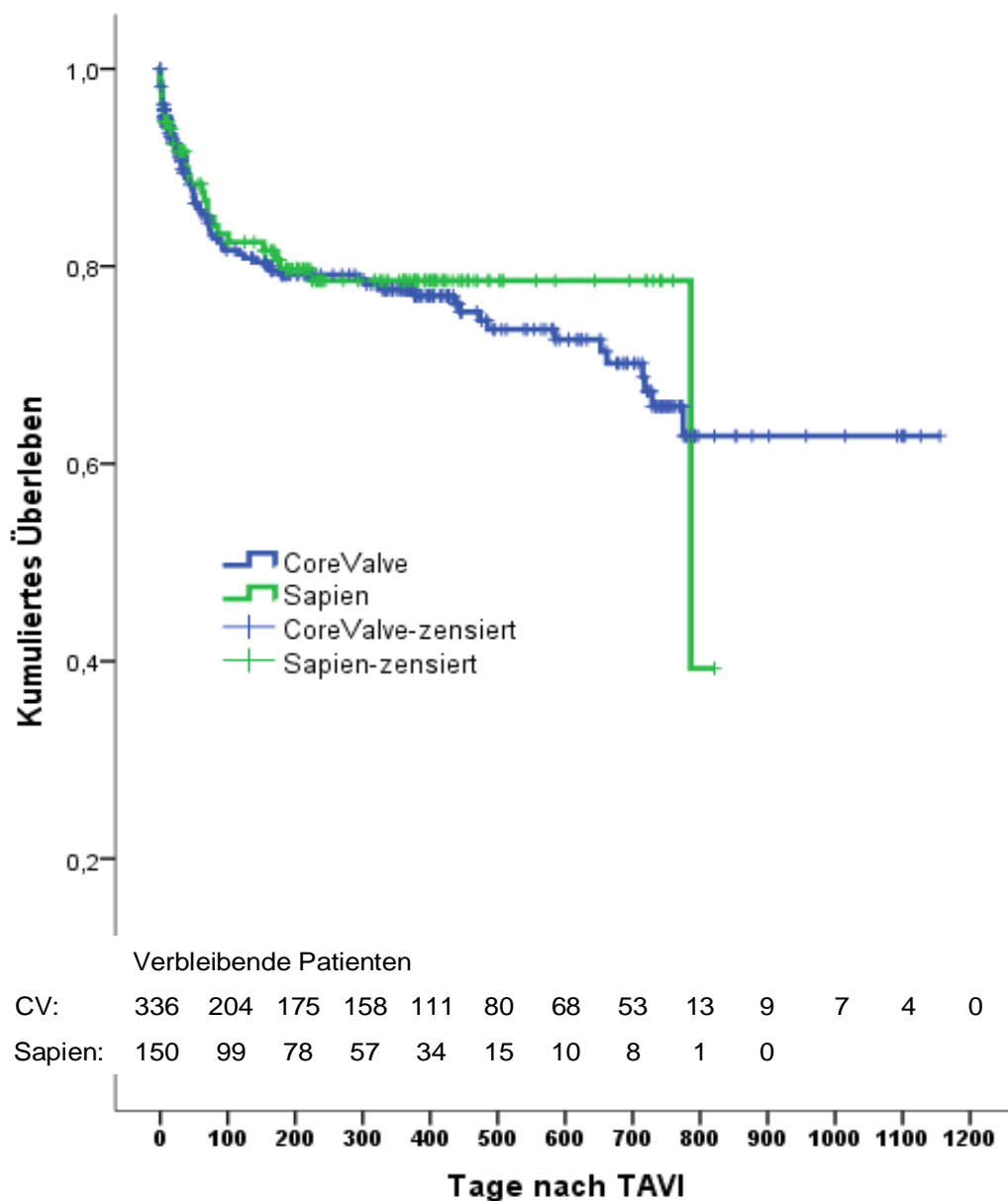
Isoliert das erste Jahr der Katheterklappenimplantationen betrachtet (06/2007 bis 06/2008, n=117), betrug die 30 Tages Letalität 14,5%.



Der kumulierte Anteil Überlebender (Kaplan Meier „Schätzer“) betrug nach CoreValve Implantation nach 30 Tagen 91,0%, nach 6 Monaten 79,1%, nach 12 Monaten 77,6%, nach 24 Monaten 67,3% und nach 36 Monaten 62,8%.

Der kumulierte Anteil Überlebender (Kaplan Meier „Schätzer“) betrug nach Sapien Implantation nach 30 Tagen 91,6%, nach 6 Monaten 79,7%, nach 12 Monaten 78,5%, nach 24 Monaten 39,3%. Die Überlebensverteilung bezogen auf den Klappentyp ergab keinen signifikanten Unterschied (Log-Rank,  $p = 0,688$ , Abb. 22).

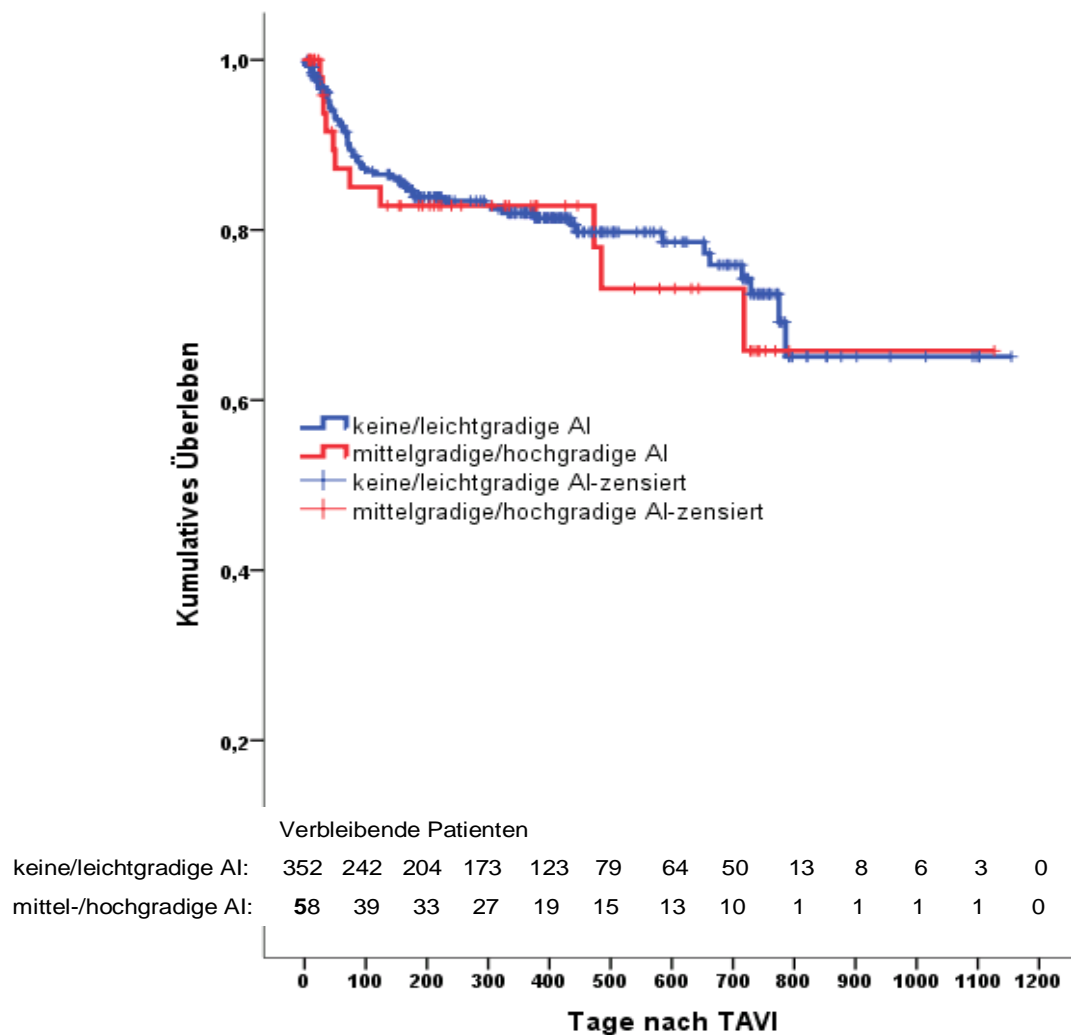
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI



### Überleben der Subgruppe mittelgradige/hochgradige Aortenklappeninsuffizienz

Beim Vorliegen einer mittelgradigen, mittel- bis hochgradigen oder hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI (n=58) ergab sich keine signifikante Übersterblichkeit der Patienten mit höhergradiger Aortenklappeninsuffizienz (Log-Rank,  $p=0,707$ , Abb.23).

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI bei  $\geq$  mittelgradiger AI

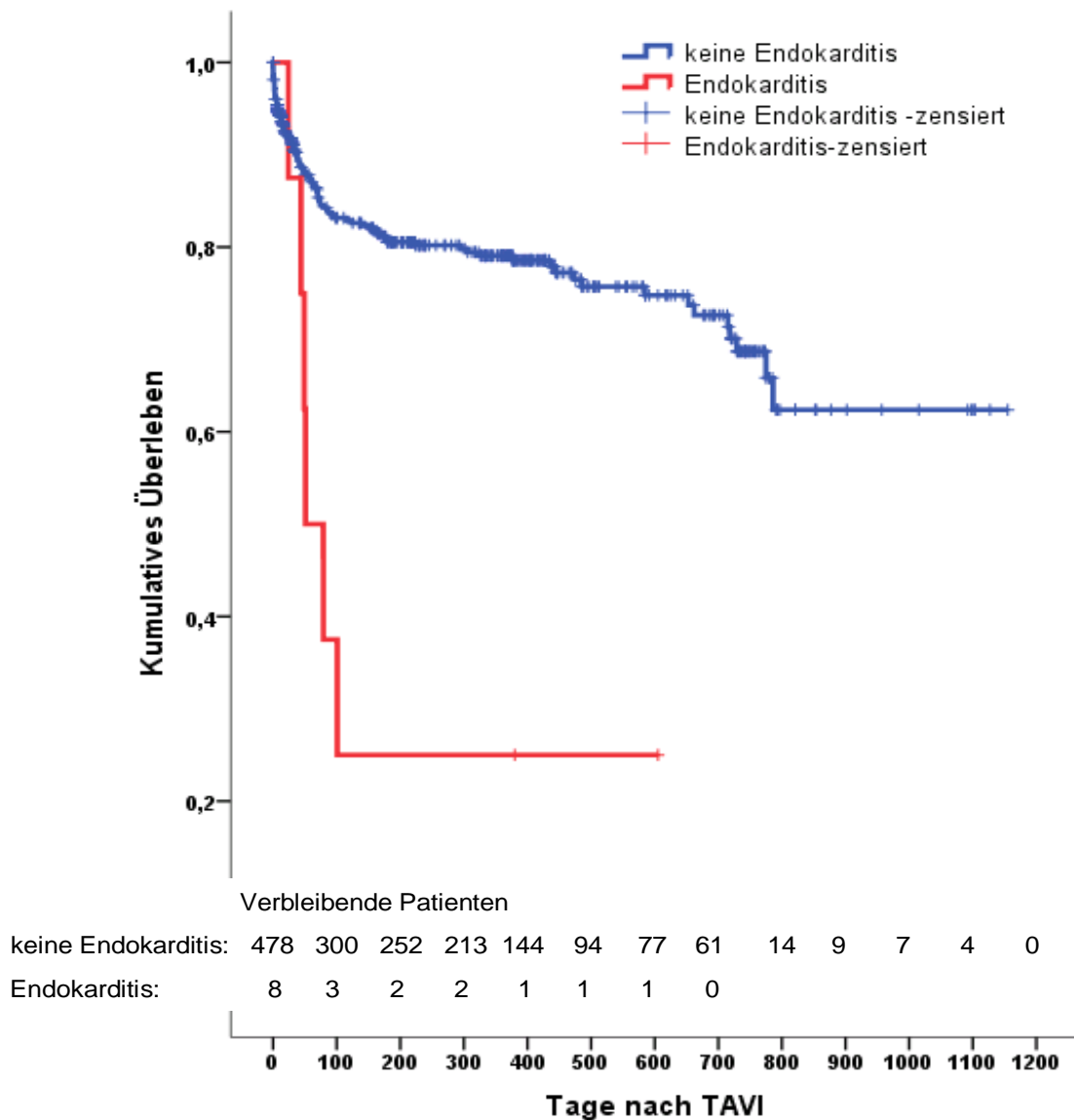


### Überleben der Subgruppe mit Endokarditis

Insgesamt 8 Patienten erkrankten postoperativ an einer Endokarditis. Alle Patienten sind nach der Diagnosestellung verstorben. Ein Patient verstarb innerhalb von 30 Tagen, 5 Patienten innerhalb des ersten Jahres und 2 Patienten verstarben später als ein Jahr nach Implantation der Klappenprothesen.

Es bestand eine hochsignifikant höhere Sterblichkeit der Patienten mit Endokarditis im Vergleich zum Gesamtkollektiv (Log-Rank,  $p > 0,001$ ) bei bereits geringer Fallzahl (Abb. 24).

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI bei Endokarditis

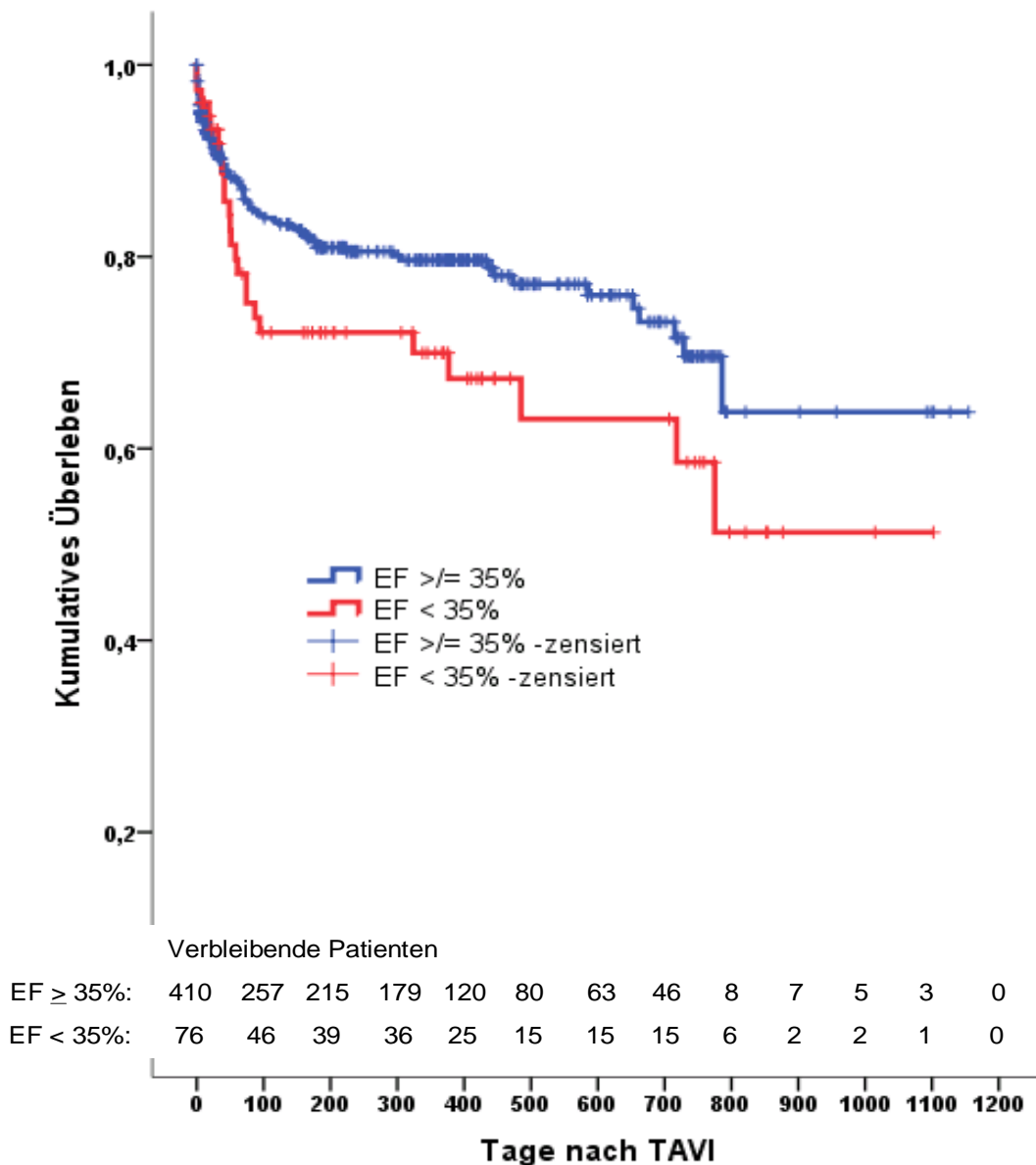


Überleben der Subgruppe mit hochgradig eingeschränkter LVEF

Vor und/oder nach Aortenklappenimplantation bestand bei insgesamt 76 Patienten eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, definiert als EF < 35%.

Für das Überleben der Patienten mit hochgradig eingeschränkter EF ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Patienten mit einer EF  $\geq$  35% (Log-Rank,  $p = 0,075$ , Abb. 25). Es zeigt sich jedoch eine Tendenz zur Übersterblichkeit der Patienten mit einer EF  $<$  35%.

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI bei LVEF $<$ 35%

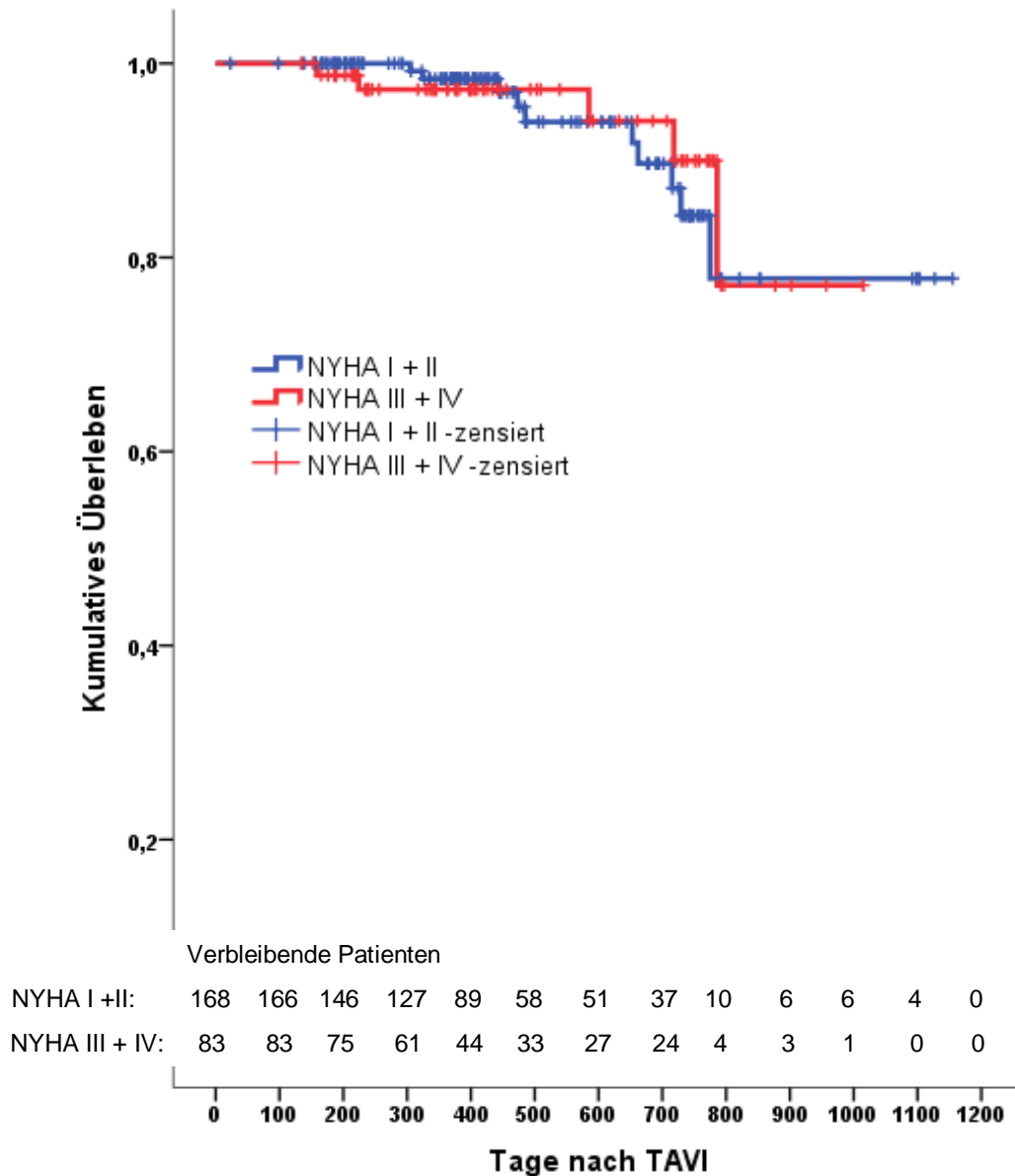


#### Überleben der Subgruppe mit NYHA III und IV postoperativ

Präoperativ bestand bei 485 von 486 (99,8%) Patienten eine Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III oder IV. Nach Aortenklappenimplantation bestand bei insgesamt

83 Patienten eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV. Hinsichtlich des Überlebens ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Patienten mit einer postoperativen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I oder II (Log-Rank Test  $p=0,796$ , Abb. 26).

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve Überlebensrate nach TAVI bei NYHA III und IV



## 5. Diskussion

### 5.1 Klappenöffnungsflächen und Druckgradienten:

Für die Katheter gestützte Aortenklappenimplantation stehen seit 2007 zwei CE-zertifizierte Klappensysteme zur Verfügung. Die CoreValve Prothese ist in den Größen 26mm und 29mm, die Sapien Prothese in den Größen 23mm und 26mm, seit 2010 auch in der Größe 29mm erhältlich. Die Durchmesser des Aortenklappenannulus, für welche die CoreValve Prothese geeignet ist, liegen zwischen 20 und 27mm, während die Sapien Prothese bis 2010 nur für Durchmesser des Aortenklappenannulus von 18 bis 25mm verfügbar war. Der präoperative LVOT und die präoperative Annulusgröße waren im CoreValve Kollektiv daher signifikant größer.

Nach TAVI kam es bei allen Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Klappenöffnungsfläche und einer signifikanten Verringerung der maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten. Die Klappenöffnungsflächen nach CoreValve Implantation waren signifikant größer als nach Sapien Implantation. Auch ergab sich erwartungsgemäß eine Tendenz zu einer größeren Klappenöffnungsfläche bei Verwendung der größeren Klappengrößen (Sapien 26mm, CoreValve 29mm). Neben diesen, durch anatomische Gegebenheiten bedingten Unterschiede, waren die frühen hämodynamischen Ergebnisse, insbesondere die transvalvulären Druckgradienten beider Klappentypen, gleichwertig.

Im Rahmen der PARTNER Studie haben Smith et al. (Smith, 2010, Seite 2194) über eine persistierende Verbesserung von Klappenöffnungsflächen und Druckgradienten bis zu einem Jahr nach Sapien Implantation berichtet. Buellesfeld et al. (Buellesfeld, 2011, Seite 1653) bestätigen gleiche Ergebnisse zwei Jahre nach CoreValve Implantation (126 Patienten) und Bleiziffer et al. (Bleiziffer, 2011 (2), in press) 2 Jahre nach CoreValve und Sapien Implantation.

3-Jahresdaten zur hämodynamischen Entwicklung der Katheterklappen in vivo sind bisher kaum verfügbar. Gurvitch et al. publizierten 2010 (Gurvitch, 2010, Seite 1319) Daten über 70 Patienten nach Sapien Implantation mit stabilen hämodynamischen Verhältnissen nach drei Jahren, allerdings wurden 2 verschiedene Klappengenerationen der Sapien Prothese verwendet. In unserem

Kollektiv wurden 69% der Patienten mit der CoreValve Prothese behandelt. Im zeitlichen Verlauf bis zu 24 Monaten Jahren war die Verbesserung der Klappenöffnungsflächen und der Druckgradienten, unabhängig vom Klappentyp stabil. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine frühe Degeneration oder Dysfunktion beider Klappentypen.

Bei insgesamt 38 Patienten konnte nach CoreValve Implantation eine unverändert gute Hämodynamik auch nach drei Jahren nachgewiesen werden.

Biologische Aortenklappen werden seit 50 Jahren verwendet. Metaanalysen haben gezeigt, dass strukturelle Veränderungen des xenogenen Schweine- oder Rindermaterials immer auftreten, in der Regel ca. 8 Jahre nach Implantation beginnen und nach 10 Jahren deutlich zunehmen (Puvimanasinghe, 2001, Seite 1538; Rahimtoola, 2010, Seite 2418).

Die beiden Katheterklappentypen unterscheiden sich im Design von konventionellen Bioklappen und auch untereinander erheblich. Für die konventionelle Edwards Perimount Bioprothese (Rinderperikard) wurde in Langzeit-Untersuchungen über 15 Jahre eine relativ niedrige Rate struktureller Veränderungen im Vergleich zu biologischen Prothesen mit porcinem Material festgestellt (Rahimtoola, 2010, Seite 2419). Signifikante Unterschiede der hämodynamischen Ergebnisse nach bis zu 3 Jahren zwischen den Klappentypen Sapien (Rinderperikard, kurzes Stentdesign) und CoreValve (Schweineperikard, hohes Stentdesign) konnten wir nicht feststellen. Langfristige Nachuntersuchungen über 10 Jahre hinaus sind erforderlich, um die tatsächlichen Langzeiteigenschaften der Katheterklappen beurteilen und vergleichen zu können.

Um die Daten verschiedener Zentren besser vergleichen zu können, sollten die echokardiographischen Methoden exakt beschrieben werden. Besonders die Berechnung der Klappenöffnungsfläche wird nicht einheitlich durchgeführt. So wird zum Beispiel entweder die Dopplerhüllkurve des Einstromsignals über der Aortenklappe oder aber der maximale Druckgradient in die Kontinuitätsgleichung eingesetzt. Eine erhebliche Fehlerquelle in der Berechnung kann auch die Messung des LVOT Durchmessers sein. Bei Berechnung der Klappenöffnungsfläche mit der Kontinuitätsgleichung wird von der idealisierten Annahme ausgegangen, dass es sich beim LVOT und der Klappenöffnungsfläche

um laminar durchströmte Flächen eines Kreises handelt. Zur Flächenberechnung des LVOT wird der gemessene Durchmesser des LVOT durch 2 geteilt und geht dann als „Radius“ zum Quadrat in die Kontinuitätsgleichung ein (siehe Kontinuitätsgleichung, Material und Methoden, Seite 16). Entsprechend der Quadratfunktion wirken sich bereits geringfügig unterschiedliche Messungen des LVOT Durchmessers auf das Ergebnis aus. Manche Zentren verwenden deswegen bei den Nachuntersuchungen ein und dieselbe LVOT Messung, welche präoperativ mittels TEE oder TTE erhoben wurde. In unserer Klinik werden die Echokardiographien von 3 sehr erfahrenen Untersuchern, die auch im Rahmen anderer klinischer Studien als Referenz- Echolabor tätig sind, durchgeführt. Die LVOT Durchmesser werden bei jeder echokardiographischen Untersuchung gemessen und für die Berechnung der Klappenöffnungsfläche verwendet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der LVOT Messungen bei den echokardiographischen Untersuchungen nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zu präoperativ. Lediglich bei der Entlassungsuntersuchung ergaben sich (bei oft eingeschränkten Schallbedingungen) Abweichungen, welche statistisch signifikant waren. Die mittlere Differenz der postoperativen Messungen betrug jedoch nur 0,5mm und hatte keinen relevanten Einfluss auf die Berechnung der Klappenöffnungsflächen. Wir konnten somit zeigen, dass unsere Methode der LVOT Evaluation zuverlässig und reproduzierbar ist. Die Verwendung einer präoperativen Referenzmessung des LVOT wurde in unserem Patientenkollektiv nicht evaluiert.

## 5.2 Aortenklappeninsuffizienz

Zur langfristig stabilen Positionierung und Verankerung einer Katheterklappe bedarf es einer zumindest mäßig ausgeprägten Verkalkung der nativen Taschenklappen und des Aortenklappenannulus. Gleichzeitig führt die meist schwere, oft auch asymmetrische Verkalkung der nativen Aortenklappe häufig zu einem partiell inkompletten Anliegen des entfalteten Aortenklappenstents im Annulus. Es verbleibt eine paravalvuläre Lücke und/oder es kommt zu einer inkompletten valvulären Koaptation der Taschenklappen bei asymmetrischer Stentverformung. Resultierend ist eine Aortenklappeninsuffizienz, ein häufiges Phänomen nach TAVI.



In unserem Kollektiv bestand bei 52,8% der Patienten nach Aortenklappenimplantation eine Aortenklappeninsuffizienz. Insgesamt kam es zu einem häufigerem Auftreten von Aortenklappeninsuffizienzen nach CoreValve Implantation, als nach Sapien Implantation (postoperativ 60,5% vs. 35,5%). In der Literatur werden Häufigkeiten von 50% (Clavel, 2009, Seite 1885) bis 72,3% (Abdel-Wahab, 2011, Seite 901) genannt. In den meisten Fällen handelt es sich um eine leichtgradige oder leicht- bis mittelgradige Insuffizienz. Rallidis et al. (1999, Seite 353) fanden bei 47,6% (40 von 84) der Patienten nach konventionellem Aortenklappenersatz paravalvuläre Insuffizienzen. Diese, meist minimal bis geringgradigen Insuffizienzen, hatten nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren keinen Einfluss auf das Überleben und den klinischen Verlauf der Patienten (Rallidis, 1999, Seite 356). Mittelgradige oder mehr als mittelgradige Aortenklappeninsuffizienzen können nach konventionellem Aortenklappenersatz zu hämodynamischer Verschlechterung und Hämolyse führen oder zu Endokarditis prädisponieren (Ionescu 2003, Seite 1316). Je nach Klappentyp hatten in unserem Kollektiv 6 Monate nach Aortenklappenimplantation 4% (Sapien) bis 9% (CoreValve) der Patienten eine  $\geq$ mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz. Keiner der nachuntersuchten Patienten hatte zum Entlassungszeitpunkt eine hochgradige Insuffizienz der Aortenklappe, keiner der Patienten nach Sapien Implantation hatte eine mittel- bis hochgradige Insuffizienz. Die Lokalisation der Insuffizienz war überwiegend paravalvulär (CoreValve 96%, Sapien 80%). Das Auftreten einer paravalvulären Insuffizienz war nach Implantation einer CoreValve Prothese statistisch signifikant häufiger als nach Sapien Implantation. Dieser Unterschied blieb auch bei den Untersuchungen im zeitlichen Verlauf nach 6, 12 und 24 Monaten bestehen.

In unserem Kollektiv ergab sich keine statistische Signifikanz für eine Übersterblichkeit beim Vorliegen einer  $\geq$  mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz, bei allerdings kleinen Fallzahlen.

Im Rahmen einer Auswertung der Daten eines deutschen TAVI-Registers (Abdel-ahab et al., 2011, Seite 904) wurde eine signifikante Frühsterblichkeit der 119 Patienten mit zumindest mittelgradiger Aortenklappeninsuffizienz im Vergleich zu 571 Patienten ohne oder mit leichtgradiger Insuffizienz beobachtet (15,1% vs. 6,7%). Die Beurteilung des Schweregrads der Insuffizienz wurde ausschließlich

angiographisch und unmittelbar nach der Implantation durchgeführt (Abdel-Wahab, 2011, Seite 900). Eine Differenzierung der Lokalisation der Insuffizienz ist somit nicht zuverlässig möglich. Eine eventuelle Verbesserung des Schweregrades durch z.B. weitere Expansion des Nitinol Stent im zeitlichen Verlauf wurde nicht untersucht.

In unserem Kollektiv traten im zeitlichen Verlauf bis zu 12 Monate postoperativ keine signifikanten Änderungen des Schweregrads der Insuffizienz auf.

Ob paravalvuläre Lecks mit einer persistierenden,  $\geq$  mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz regelhaft zu einer erhöhten Morbidität und Letalität führen und ob es eindeutige prädiktive Faktoren für das Auftreten einer höhergradigen Insuffizienz nach TAVI gibt, kann erst durch prospektive multizentrische Studien mit größeren Patientenzahlen, bzw. höheren Ereignisraten nachgewiesen werden. Zur Vergleichbarkeit der Daten sollte die Methodik zur Graduierung der Insuffizienz einheitlich sein und durch unabhängige Untersucher erfolgen. Der Vorteil der Echokardiographie liegt in der möglichen Differenzierung der Insuffizienz in valvulär und paravalvulär und ermöglicht problemlos und nicht-invasiv die Verlaufsbeobachtung.

In jedem Fall sollten alle Maßnahmen ergriffen werden, welche das Auftreten einer höhergradigen Insuffizienz vermeiden (Implantation in korrekter Höhe, sorgfältige, individuelle Evaluation der passenden Klappengröße). Nach Auftreten einer höhergradigen Insuffizienz sollten alle verfügbaren Maßnahmen zur Reduktion der Insuffizienz durchgeführt werden (Repositionierung, erneute Ballondilatation, Klappe in Klappe Implantation oder Konversion zu konventioneller Aortenklappenoperation). Ein Endergebnis mit einer mehr als mittelgradigen Insuffizienz sollte nur in Ausnahmefällen akzeptiert werden.

### 5.3 Prothesenmorphologie und -dysfunktion

Strukturelle und nicht-strukturelle Klappenveränderungen kamen in unserem Kollektiv vereinzelt vor. Auch in der aktuellen Literatur wird über vereinzelte Fälle berichtet. Strukturelle Schädigungen des Klappenmaterials, welche als Materialfehler zu deuten wären (Stentfraktur, Defekte der Taschenklappen) kamen in unserem Kollektiv nicht vor. Pagnotta et al. (Pagnotta, 2011) dagegen berichten

über eine Taschenklappenruptur nach CoreValve Implantation mit konsekutiver hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz.

Strukturelle Veränderungen in Form von Sklerosierung der Taschenklappen wurde echokardiographisch bei zwei Patienten jeweils 2 Jahre nach TAVI (1 x CoreValve, 1 x Sapien) beschrieben. Nur vereinzelt wird in der Literatur über frühe Klappendegenerationen nach TAVI berichtet, zum Beispiel berichten Hammerstingel et al. (Hammerstingel, 2011) über eine hochgradige Stenose bei Degeneration einer CoreValve Prothese 5 1/2 Jahre nach Implantation. Eine frühe Klappendegeneration mit Indikation zur Reoperation wurde in unserem Kollektiv nicht beobachtet.

Der häufigste Grund für einen zweiten Eingriff war in unserem Kollektiv eine relevante valvuläre oder paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz nach CoreValve Implantation. Sechs Patienten erhielten deswegen einen konventionellen Aortenklappenersatz, sieben Patienten wurde eine zweite CoreValve (Valve in Valve Technik) implantiert.

Bei acht Patienten wurde im zeitlichen Verlauf eine Endokarditis, davon in sechs Fällen eine Aortenklappenendokarditis festgestellt. Vier Patienten hatten eine Endokarditis innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, bei weiteren vier Fällen wurde die Endokarditis 3 bis 8 Monate nach TAVI festgestellt. Buellesfeld et al. (Buellesfeld, 2011, Seite 1656) berichteten bei der Beobachtung von 126 Patienten in einem Zeitraum von zwei Jahren von nur einer Endokarditis. Laut Puvimanasinghe et al. (Puvimanasinghe, 2001, Seite 1537) beträgt das jährliche zu erwartende Risiko einer Endokarditis nach Aortenklappenersatz mit einer biologischen Prothese 3,4% innerhalb der ersten 6 Monate und 0,68% nach 6 Monaten. Legt man diese Risikozahlen zugrunde ist die Endokarditisrate in unserem Kollektiv etwas höher, als erwartet. In diese Berechnung gingen jedoch Beobachtungsdaten jüngerer Patienten mit weniger Begleiterkrankungen ein, so dass sie möglicherweise für ein TAVI Patientenkollektiv nicht anwendbar sind. Keiner der Patienten unseres Kollektivs hatte präoperativ klinische Zeichen einer Endokarditis, bei allen erfolgte die Implantation in die native Klappe. Bei den vier Patienten mit der früh postoperativ aufgetretenen Endokarditis gab es keine intraoperativen Besonderheiten, es kam jedoch bei drei der Patienten zu postoperativen Komplikationen (Reanimation, Lungenembolie) mit verlängerter

intensivmedizinischer Therapie. Alle vier sind an den Folgen der Endokarditis verstorben. Es handelt sich somit um Prozedur bedingte Endokarditisfälle mit Todesfolge. Bei den weiteren vier Fällen von Endokarditis, welche 3 bis 8 Monate nach TAVI festgestellt wurden, ist eine intraoperative Infektion eher unwahrscheinlich.

#### 5.4 Vermessung des linken Ventrikels

Bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels mit konsekutiv konzentrischer Hypertrophie des Myokards. Die Muskelmasse wird bei gleich bleibendem Ventrikelvolumen vergrößert. Der Füllungsdruck steigt, da das hypertrophierte Myokard langsamer relaxiert. Langfristig kann die Wandspannung durch Zunahme der Myokardmasse nicht mehr aufrechterhalten werden, zusätzlich verschlechtert sich die Perfusion des Myokards mit zunehmender Hypertrophie und es kommt zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Auswurffraktion (Christen et al., 2006, Seite 628).

Nach erfolgreicher Aortenklappensanierung erfolgt eine Entlastung des linken Ventrikels und es ist somit eine Regression der Hypertrophie und eine Verbesserung der LVEF zu erwarten. In unserem Kollektiv bestand präoperativ eine Septumhypertrophie von im Mittel 14,7mm. Nach 12 und 24 Monaten konnte eine signifikante Reduktion der Septumdicke um 0,9mm festgestellt werden ( $p > 0,001$ , bzw.  $p = 0,002$ ). Es kam somit 12 und 24 Monate nach Sanierung der Aortenklappe zwar zu einer Reduktion der Septumdicke, es bestand aber immer noch eine Septumhypertrophie. Ursächlich könnte sein, dass ein hoher Anteil der Patienten (ca. 80%) einen begleitenden arteriellen Hypertonus hatte, dessen optimale medikamentöse Therapie nicht gewährleistet war.

Die enddiastolischen linksventrikulären Diameter (LVEDD) des gesamten Kollektivs änderten sich im zeitlichen Verlauf nicht. Die LVEF verbesserte sich postoperativ (12 und 24 Monate) im Gesamtkollektiv signifikant im Vergleich zu präoperativ. Gotzmann et al. haben (Gotzmann, 2010, Seite 928-929) 39 Patienten 30 Tage und 6 Monate nach CoreValve Implantation untersucht. In ihrem Kollektiv kam es ebenfalls in diesem Zeitraum zu keiner relevanten Änderung des LVEDD. Sie konnten aber eine Abnahme der linksventrikulären

Masse und, in der Subgruppe der Patienten mit einer präoperativen LVEF < 50%, eine Verbesserung postoperativ feststellen. Giannini et al. verglichen (Giannini, 2010, Seite 31-32) die hämodynamischen Entwicklungen nach 6 und 12 Monaten bei jeweils 58 Patienten nach CoreValve Implantation und nach konventionellem Aortenklappenersatz. Sie fanden eine Abnahme der linksventrikulären Masse in beiden Gruppen und eine signifikante Verbesserung der LVEF in der TAVI Gruppe. Wir konnten zeigen, dass bis zu 24 Monaten nach TAVI, unabhängig vom Klappentyp, eine Verbesserung der LVEF sowie eine Reduktion der Septumdicke stattfindet. Das Remodeling des linken Ventrikels im Rahmen der hochgradigen Aortenklappenstenose ist somit bei einem Großteil der Patienten nach TAVI reversibel.

#### 5.5 Prothesen Patienten Mismatch (PPM)

Prothesen Patienten Mismatch wird eine, im Verhältnis zur Körperoberfläche, zu kleine Klappenöffnungsfläche bezeichnet und ist ein häufig beschriebenes Phänomen nach konventionellem Aortenklappenersatz (20-70%). Die Konsequenz können erhöhte Druckgradienten, eine fehlende Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie und eine höhere Rate kardialer Ereignisse sein (Pibarot, 2006, Seite 1022). Für die Berechnung des PPM gibt unterschiedliche Methoden (Bleiziffer, 2007 (3), Seite 615). In unserem TAVI Kollektiv wurde die KÖF bei jeder echokardiographischen Untersuchung nach Kontinuitätsgleichung bestimmt und aktuelle Größe und Gewicht des Patienten zur Berechnung der Körperoberfläche verwendet. Ein schweres PPM war als Aortenklappenöffnungsindex (EOAI) <0,65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> Körperoberfläche definiert, eine mäßiges PPM als EOAI 0,65-0,85 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Wegen der geringen Stentdicke und der guten hämodynamischen Eigenschaften der Katheterklappen in vitro wurde erwartet, dass PPM nach TAVI weniger häufig vorkommt, als nach Verwendung einer konventionellen Bioprothese. In unserem Kollektiv hatten jedoch insgesamt 57,8% ein PPM, davon 14,3 % ein schweres PPM. Das Auftreten des PPM war unabhängig vom Klappentyp und der Klappengröße. Auch andere Untersucher haben ein vergleichbar häufiges Auftreten von PPM nach TAVI wie nach konventioneller Aortenklappenoperation gefunden (Jilaihawi, 2010, Seite 861; Bleiziffer, 2010 (4)). Der Grund hierfür könnte sein, dass die nativen

Verkalkungen der Taschenklappen und des Aortenklappenannulus bei der Kathetertechnik nicht entfernt werden können und es durch das Anpressen der nativen Kalkmassen zu einer ähnlichen Einengung der Öffnungsfläche kommt, wie durch den 1-2mm breiten Stent einer herkömmlichen Bioprothese.

Ein relevanter Einfluss auf die klinische Entwicklung der betroffenen Patienten konnte bisher nicht gefunden werden (Tzikas, 2010, Seite 255; Bleiziffer, 2010 (4)).

#### 5.6 Klinische Beurteilung des Gesundheitszustands

In unserem Kollektiv kam es nach TAVI zu einer signifikanten Verbesserung des NYHA Stadiums von durchschnittlich 3,2 präoperativ auf 2,0 sechs Monate postoperativ. Der subjektive Gesundheitszustand der Patienten wurde auf einer Skala von 0-100% dokumentiert, er verbesserte sich signifikant von präoperativ 54% auf 63% sechs Monate postoperativ.

Krane et al. (Krane, 2010, Seite 451) untersuchten die Lebensqualität von 99 Patienten drei Monate nach TAVI mittels des „SF-36“ Fragebogens zum Gesundheitszustand und fanden eine deutliche Verbesserung der physischen Lebensqualität, jedoch keine Veränderung der mentalen Lebensqualität im Vergleich zu präoperativ. Ussia et al. (Ussia, 2011, Seite 573) verwendeten bei 143 Patienten den „12v2 Health Survey“ Fragebogen zur Verlaufskontrolle der Lebensqualität ein Jahr nach TAVI und fanden eine signifikante Verbesserung des physischen und mentalen Zustandes der Patienten sowie auch eine signifikante Verbesserung der NYHA Klasse. Die Ergebnisse sind deswegen bemerkenswert, da es sich um eine Patientengruppe mit einem mittleren Alter > 80 Jahre und vielen Nebenerkrankungen handelt. Es ist offensichtlich trotzdem möglich, deren Lebensqualität nach TAVI für zumindest ein Jahr deutlich zu verbessern. Im Patientenkollektiv der PARTNER Studie (Smith, 2011, Seite 2196) kam es bis zu 12 Monaten nach TAVI zu einer persistierenden Verbesserung der NYHA.

Die Beobachtung unseres Kollektivs über 12 Monate hinaus zeigt jedoch, dass sich die NYHA Klasse nach 24 Monaten tendentiell bereits wieder verschlechtert. Eine langfristige Verbesserung von NYHA und Lebensqualität nach TAVI sind

aufgrund des hohen Alters und der damit verbundenen Gebrechlichkeit und Begleiterkrankungen nicht für alle Patienten zu erwarten.

### 5.7 Überleben

Im Zeitraum von Juni 2007 bis Dezember 2010 verstarben insgesamt 20,8% der beobachteten 486 Patienten (21,7% nach CoreValve-, 18,6% nach Sapien Implantation). Das 30 Tages Überleben betrug 91,0% in der CoreValve und 91,6% in der Sapien Gruppe. Im Rahmen multizentrischer Studien berichteten Piazza et al. (Piazza, 2008, Seite 242) über eine 30 Tages Letalität von 8%, Zahn et al. (Zahn, 2011, Seite 201) über 12,4%. Isoliert das erste Jahr der Katheterklappenimplantationen in unserer Klinik betrachtet (n=117), betrug die 30 Tages Letalität 14,5%, der mittlere logistische Euroscore 25,1%. Die initial hohen periinterventionellen Komplikationsraten und die Therapie selektionierter alter Patienten mit vielen Begleiterkrankungen führte in den ersten Jahren der Transkatheterklappentherapie zu einer hohen Frühletalität von 8-22% (Figulla, 2009, Seite 203, Tabelle 1). Im Rahmen der Partner Studie wurde nach TAVI eine 30 Tages-Letalität von 3,4% beobachtet, die 1 Jahres Letalität betrug 24,2% (Smith, 2011, Seite 2192). Im (randomisierten) Vergleich mit dem Überleben nach konventioneller Aortenklappenoperation eines Hochrisikokollektivs konnte diese Studie zeigen, dass TAVI der konventionellen Operation hinsichtlich des Überlebens nicht unterlegen ist (Smith, 2011, Seite 2194).

In unserem gesamten Kollektiv betrug das 1 Jahres Überleben 77,6% nach CoreValve, bzw. 78,5% nach Sapien Implantation. Die Subgruppenanalyse ergab eine signifikant höhere Sterblichkeit der Patienten mit Endokarditis. Für die Subgruppen mit einer LVEF <35%, einer NYHA Klasse III oder IV oder einer  $\geq$ mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz konnte statistisch keine signifikante Übersterblichkeit festgestellt werden. In einer multizentrischen Studien wurde über eine signifikant erhöhte Frühsterblichkeit bei dem Vorliegen einer  $\geq$ mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz berichtet (Abdel-Wahab, 2011, Seite 902).

## 5.8 Limitationen

1. Es handelt sich um eine monozentrische, nicht randomisierte Beobachtungsstudie von insgesamt 486 Patienten. Die Zahl der Patienten, die bedingt durch Immobilität oder Morbidität nicht zu den Nachuntersuchungen kommen konnten, war hoch. Man kann davon ausgehen, dass allein die Tatsache, dass ein Patient in der Lage war, persönlich zu der Nachuntersuchung zu erscheinen eine gewisse Selektion darstellt. Die Gruppe der nachuntersuchten Patienten könnte im Durchschnitt „gesünder“ sein, als der Rest des Kollektivs.

Auch wenn man davon ausgehen kann, dass die Patienten mit den schweren Nebenerkrankungen oder schweren klappenassoziierten Komplikationen (Endokarditis) verstorben sind, könnte eine Folge dieser Selektion sein, dass nur so wenige Patienten mit einer hohen NYHA Klasse oder höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz nachuntersucht wurde. Letztlich ist dies aber eine Limitation aller Studien mit einem ähnlich alten und schwer kranken Patientenkollektiv.

2. Trotz eines Beobachtungszeitraumes der Patienten nach CoreValve Implantation von bis zu drei Jahren, fehlt wegen zu geringer Fallzahlen die statistische Aussagekraft für einige Subgruppenanalysen.

3. In der Sapien Gruppe wurden überwiegend Patienten mit dem Klappenmodell SAPIEN untersucht, das Nachfolgemodell SAPIEN XT mit einem Kobalt Chrom Stent stand erst seit 2010 zur Verfügung. Relevante Unterschiede hinsichtlich der Hämodynamik konnten zwischen den beiden Klappentypen bisher jedoch nicht beobachtet werden.



## 6. Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt, dass durch Katheterklappenimplantation bei Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose und hohem Risiko für einen konventionellen Aortenklappenersatz mit beiden, derzeit CE zertifizierten Prothesentypen vergleichbare und sehr gute hämodynamische Ergebnisse erzielt werden. In dem Beobachtungszeitraum bis zu drei Jahren kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der postoperativen Klappenöffnungsflächen und Druckgradienten.

Es wurden, unabhängig vom Klappentyp, keine strukturellen Veränderungen der Klappenprothesen festgestellt, die eine Reoperation erforderlich machten. Eine paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz kam signifikant häufiger nach CoreValve Implantation vor.

Klinischen Faktoren, wie das subjektive Empfinden des Gesundheitszustands und die NYHA Klasse verbesserten sich nach TAVI signifikant.

Die 30 Tages-Letalität nach TAVI betrug 8,3% nach CoreValve und 8,7% nach Sapien Implantation. Insgesamt 20,8% der Patienten sind innerhalb von drei Jahren verstorben, die Todesursache war bei 77% der Patienten kardiovaskulärer Genese.

Die Methode ist eine gute Alternative für symptomatische, alte Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem Operationsrisiko oder Inoperabilität.

Eine Ausweitung der Indikation zur Katheterklappenindikation ist derzeit nicht zu rechtfertigen, da zur Beurteilung der mittel- bis langfristigen Haltbarkeit der Katheterklappenprothesen ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich ist.

### III. Literaturverzeichnis

#### A. Zeitschriftenartikel

1. **Abdel-Wahab M.**, Zahn R., Horack M., Gerckens U., Schuler G., Sievert H., Eggebrecht H., Senges J, Richardt G., for the German transcatheter aortic valve interventions registry investigators  
Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: Incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry  
*Heart* 2011;97:899-906
2. **Bleiziffer S.**, Mazzitelli D., Opitz A., Hettich I., Ruge H., Piazza N., Lange R.  
Beyond the short-term: clinical outcome and valve performance two years after transcatheter aortic valve implantation in 227 patients  
*J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011 Dec 2: *in press*
3. **Bleiziffer S.**, Eichinger W.B., Hettich I., Guenzinger R., Bauernschmitt R., Lange R.  
Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which ist the best method?  
*Heart* 2007;93:615-620
4. **Bleiziffer S.**, Ruge H., Mazzitelli D., Hutter A., Hettich I., Opitz A., Bauernschmitt R., Lange R.  
Incidence and impact of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation  
*Eurointervention* 2010: Vol 6 Supplement H, Abstract Book May 2010
5. **Bleiziffer S.**, Ruge H., Hörer J., Hutter A., Geisbüsch S., Brockmann G. Mazzitelli D., Bauernschmitt R., Lange R.  
Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation  
*JACC Cardiol Interv.* 2010;3: 524-530
6. **Bleiziffer S.**, Ali A., Hettich I.M., Akdere D., Laubender R.P., Ruzicka D., Boehm J., Lange R., Eichinger W.  
Impact of the indexed effective orifice area on mid-term cardiac-related mortality after aortic valve replacement  
*Heart* 2010; 96(11):865-71.
7. **Bonow R.O.**, Carabello B., de Leon Jr. A.C., Edmunds Jr. L.H., Fedderly B.J., Freed M.D., Gaasch W.H., McKay C.R., Nishimura R.A., O'Gara P.T., O'Rourke R.A., Rahimtoola S.H., Ritchie J.L., Cheitlin M.D., Eagle K.A., Gardner T.J., Garson Jr. A., Gibbons R.J., Russell R.O., Ryan T.J., Smith S.C.  
Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines  
(Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease)  
*Circulation* 1998;98:1949-1984

8. **Brown J.M.**, O'Brien S.M., Wu C., Sikora J.A.H., Griffith B.P., Gammie J.S.  
Isolated aortic valve replacement in North America compromising 108.687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90
9. **Buellesfeld L.**, Gerckens U., Schuler G, Bonan R., Kovac J., Serruys P.W., Labinaz M., den Heijer P., Mullen M., Tymchak W., Windecker S., Mueller R., Grube E.  
2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis  
*J Am Coll Cardiol.* 2011;57(16):1650-7
10. **Clavel M.-A.**, Webb J.G., Pibarot P., Altwegg L., Dumont E., Thompson C., De Larochelière R., Doyle D., Masson J.-B., Bergeron S., Bertrand O.F., Rodés-Cabau J.  
Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis  
*J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53;1883-1891
11. **Christen T.**, Lerch R., Trindade P.T.  
Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen  
Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose  
*Schweiz Med Forum* 2006;6:626-632
12. **Cribier A.**, Saoudi N., Berland J., Savin T., Rocha P., Letac B.  
Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?  
*Lancet* 1986, Vol 327, 63-67
13. **Cribier A.**, Eltchaninow H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., Derumeaux G., Anselme F., Laborde F., Leon M.B.  
Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description  
*Circulation* 2002, 106:3006-3008
14. **Daniel W.G.**, Baumgartner H., Gohlke-Bärwolf C., Hanrath P., Horstkotte D., Koch K.C., Mügge A., Schäfers H.J., Flachskampf F.A.  
Leitlinie Klappenventrien im Erwachsenenalter  
*Clin Res. Cardiol* 2006;95:620-641
15. **DuBois D.**, DuBois E.F.  
A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known  
*Arch Int Med* 1916;17:863-71.

- 16. Durack D.T.**, Lukes A.S., Bright D.K. and the Duke Endocarditis Service  
New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of  
specific echocardiographic findings.  
*Am J Med* 1994;96(3):200-209
- 17. Figulla H.R.**, Cremer J., Walther T., Gerckens U., Erbel R., Osterspey A.,  
Zahn R.  
Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention  
*Kardiologie* 2009;3:199–206
- 18. Freeman R.V.**, Otto C.M.  
Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease  
progression and treatment strategies  
*Circulation* 2005;111:3316-3326
- 19. Giannini C.**, Petronio A.S., Nardi C., De Carlo M., Guarracino F., Delle  
Donne M.G., Talini E., Minzioni G., Bortolotti U., Cucco C., Marzilli M,  
Di Bello V.  
Left ventricular reverse remodeling in percutaneous and surgical aortic  
bioprosthesis: an echocardiographic study  
*J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(1):28-36
- 20. Gotzmann M.**, Lindstaedt M., Bojara W., Mügge A., Germing A.  
Hemodynamic results and changes in myocardial function after  
transcatheter aortic valve implantation  
*Am Heart J* 2010;159:926-32
- 21. Grube E.**, Laborde J.C., Zickmann B., Gerckens U., Felderhoff T., Sauren  
B., Bootsvelde A., Buellesfeld L, Iversen S.  
First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-  
expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic stenosis  
*Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;66:465-469
- 22. Guangqiang G.**, YingXing Wu, Grunkemeier G.L., Furnary A.P., Starr A.  
Durability of pericardial versus porcine aortic valves  
*JACC* 2004;44:384-388
- 23. Gurvitch R.**, Wood D.A., Tay E.L., Leipsic J., Ye J., Lichtenstein S.V.,  
Thompson C.R., Carere R.G., Wijesinghe N., Nietlispach F.,  
Boone R.H., Lauck S., Cheung A., Webb J.G.  
Transcatheter aortic valve implantation: Durability of clinical  
and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort”  
*Circulation* 2010,122:1319-1327
- 24. Hammerstingl C.**, Nickenig G., Grube E.  
Treatment of a degenerative stenosed CoreValve® aortic bioprosthesis  
by transcatheter valve-in-valve insertion  
*Catheter Cardiovasc Inter;* 2011 Jul [Epub ahead of print]

- 25. Horstkotte D.,** Loogen F.  
The natural history of aortic valve stenosis  
*Eur Heart J* 1988 Apr;9 Suppl E:57-64
- 26. Ionescu A.,** Fraser A.G., Butchard E.G.  
Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transesophageal echocardiography  
*Heart* 2003;89:1316-1321
- 27. Iung B.,** Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W., Tornos P., Vanoverschelde J.L., Vermeer F., Boersma E., Ravaut P., Vahanian A.  
A prospective survey on valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease  
*Eur Heart J* 2003;24:1231-1243
- 28. Jilaihawi H.,** Chin D., Spyt T., Jeilan M., Vasa-Nicotera M., Bence J., Logtens E., Kovac J.  
Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-Corevalve bioprosthesis  
*Eur Heart J.* 2010;31:857-864
- 29. Kelly T.A.,** Rothbart R.M., Cooper C.M., Kaiser D.L., Smucker M.L., Gibson R.S.  
Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis  
*Am J Cardiol* 1988;61:123-130
- 30. Krane M.,** Deutsch M.A., Bleiziffer S., Schneider L., Ruge H., Mazzitelli D., Schreiber C., Brockmann G., Voss B., Bauernschmitt R., Lange R.  
Quality of life among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation  
*Am Heart J* 2010;160(3):451-7.
- 31. Lange R.,** Bleiziffer S., Piazza N., Mazzitelli D., Hutter A., Tassani-Prell P., Laborde J.C., Bauernschmitt R.  
Incidence and treatment of procedural cardiovascular complications associated with trans-arterial and trans-apical interventional aortic valve implantation in 412 consecutive patients  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(5):1105-1113
- 32. Leon, M.B.,** Piazza N., Nikolsky E., Blackstone E.H., Cutlip D.E., Kappetein A.P., Krucoff M.W., Mack M., Mehran R., Miller C., Morel M.-A., Petersen J., Popma J.J., Takkenberg J.J.M., Vahanian A., van Es G.-A., Vranckx P., Webb J.G., Windecker S., Serruys P.W.  
Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium“  
*Eur Heart J* 2011;32:205-217e  
(and : *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(3):253-69)

- 33. Lindroos M.**, Kupari M., Heikkilä J., Tilvis R.  
Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly:  
an echocardiographic study of a random population sample  
*JACC* 1993;21:1220-1225
- 34. Motallebzadeh R.**, Bland J.M., Markus H.S., Kaski J.C., Jahangiri M.  
Neurocognitive function and cerebral emboli: randomized study of  
on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery  
*Ann Thorac Surg* 2007;83(2):475-482
- 35. Nkomo V.T.**, Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G.;  
Enriquez-Sarano M.  
Burden of valvular heart diseases: a population-based study  
*Lancet* 2006;368:1005-1011
- 36. Pagnotta P.**, Ferrante G., Presbitero P.  
Rescue "valve in valve" implantation after late onset Corevalve cusp  
rupture leading to acute massive aortic insufficiency"  
*Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 May 3. doi:10.1002/ccd.23155  
[Epub ahead of print]
- 37. Piazza N.**, Grube E., Gerckens U., den Heijer P., Linke A., Luha O.,  
Ramondo A., Ussia G., Wenaweser P., Windecker S., Laborde J.C.,  
de Jaegere P., Serruys P.W.  
Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve  
implantation using the third generation (18 Fr) Corevalve revalving  
system: results from the multicentre, expanded evaluation registry  
1-year following CE mark approval.  
*EuroIntervention* 2008;4(2):242-249
- 38. Pibarot P.**, Dumesnil J.G.  
Prosthesis - patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention  
*Heart.* 2006 August;92(8):1022-1029
- 39. Puvimanasinghe J.P.**, Steyerberg E.W., Takkenberg J.J., Eijkemans M.J.,  
van Herwerden L.A., Bogers A.J., Habbema J.D.  
Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis:  
predictions based on meta-analysis and microsimulation  
*Circulation* 2001;103(11):1535-1541.
- 40. Rahimtoola S.H.**  
Choice of prosthetic heart valve in adults  
*J Am Coll Cardiol* 2010;55:2413-2426
- 41. Rallidis L.S.**, Moyssakis I.E., Ikonomidis I., Nihoyannopoulos P.  
Natural history of early paraprosthetic regurgitation: a five-year follow-up  
*Am Heart J* 1999;138:351-357

- 42. Roques F.**, Nashef S.A., Michel P, Gauducheau E., de Vincentiis C., Baudet E., Cortina J., David M., Faichney A., Gabrielle F., Gams E., Harjula A., Jones M.T., Pintor P.P., Salamon R., Thulin L.  
Risk factors and outcome in Europe cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients  
*Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:816-823.
- 43. Smith C.R.**, Leon M.B., Mack M.J., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G. Tuzcu E.M., Webb J.G., Fontana G.P., Makkar R.R., Williams M., Dewey T., Kapadia S., Babaliaros V., Thourani V.H., Corso P., Pichard A.D., Bavaria J.E., Herrmann H.C., Akin J.J., Anderson W.N., Wang D., Pocock S.J., for the PARTNER Trial Investigators  
Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high risk-patients  
*N Engl J Med* 2011;364:2187-2198
- 44. Tyers G.F.O.**, Eric Jamieson W.R., Ian Munro A., Germann E., Burr L.H., Miyagishima R.T., Ling H.  
Reoperation in biological and mechanical valve populations: Fate of the reoperative patient  
*Ann Thorac Surg* 1995;60:464-469
- 45. Tzikas A.**, Piazza N., Geleijnse M.L., Van Mieghem N., Nuis R.-J., Schultz C., van Geuns R.-J., Galema T.W., Kappetein A.-P., Serruys P.W., de Jaegere P.P.  
Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic Core Valve system in patients with aortic stenosis  
*Am J Cardiol* 2010;106:255-260
- 46. Ussia G.P.**, Barbanti M., Cammalleri V., Scarabelli M., Mulè M., Aruta P., Pistrutto A.M., Immè S., Capodanno D., Sarkar K., Gulino S., Tamburino C.  
Quality-of-life in elderly patients one year after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis  
*EuroIntervention.* 2011;7(5):573-9.
- 47. Vahanian A.**, Palacios I.F.  
Percutaneous approaches to valvular disease  
*Circulation* 2004;109:1572–1579.
- 48. Vahanian A.**, Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G., Flachskampf F.A., Hall R., Jung B., Kasprzak J., Nataf P., Tornos P., Torracca L., Wenink A.  
Guidelines on the management of valvular heart disease  
The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of The European Society of Cardiology  
*Eur Heart J* 2007;28(2):230-268

- 49. Zahn R.**, Gerckens U., Grube E., Linke A., Sievert H., Eggebrecht H., Hambrecht R., Sack S., Hauptmann K.E., Richardt G., Figulla H.R., Senges J., German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators  
Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry  
*Eur Heart J.* 2011 Jan;*32*:198-204
- 50. Zamorano J.L.**, Badano L.P., Bruce C., Chan K.-L., Goncalves A., Hahn R.T., Keane M.G., La Canna G., Monaghan M.J., Nihoyannopoulos P., Silvestry F.E., Vanoverschelde J.-L., Gillam L.D.  
EAE/ASE Recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease  
*Eur Heart J* 2011;*32*:2189-2214

## **B. Beiträge aus dem Internet**

- 51. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)**  
EuroSCORE interactive calculator:  
<http://www.euroscore.org/calc.html>
- 52. Mereles, Derliz**  
Echobasics  
<http://www.echobasics.de/klappen>
- 53. STS national database:** STS U.S. cardiac surgery database: 1997 Aortic valve replacement patients: preoperative risk variables Chicago Society of Thoracic Surgeons 2000  
STS Adult Cardiac Surgery Database Risk Model Variables-Data Version 2.61  
Online STS risk calculator (**S**ociety of **T**horacic **S**urgeons 2005-2008  
<http://209.220.160.181/STSWebRiskCalc261/>).

## **C. Buchbeiträge**

- 54. The Criteria Committee of the New York Heart Association**  
Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels.  
*9th ed., Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256*
- 55. Karnofsky D.A.**, Burchenal J.H.  
The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer  
MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents  
*Columbia University Press, 1949:196*



## IV. Abbildungsverzeichnis

### Tabellen

Tabelle 1: NYHA Klassifikation.....	11
Tabelle 2: Karnofsky-Index.....	12
Tabelle 3: Basisdaten, Beurteilung des Operationsrisikos und des Gesundheitszustandes von 486 Patienten vor TAVI.....	20
Tabelle 4: Begleiterkrankungen von 486 Patienten vor TAVI.....	21
Tabelle 5: Echokardiographische Basisdaten von 486 Patienten vor TAVI.....	27
Tabelle 6: Übersicht der erfolgten Nachuntersuchungen von 486 TAVI Patienten.....	29
Tabelle 7: LVEDD und Septumdicke im zeitlichen Verlauf nach TAVI. ....	42
Tabelle 8: LVEF im zeitlichen Verlauf nach TAVI.....	43
Tabelle 9: NYHA Stadium und subjektive Selbstbeurteilung der Lebensqualität 6 Monate nach TAVI.....	45
Tabelle 10: NYHA Stadien im postoperativen Verlauf nach TAVI.....	46

### Abbildungen

Abbildung 1: CoreValve Aortenklappenprothese.....	14
Abbildung 2: Sapien Aortenklappenprothese.....	14
Abbildung 3: Formel Kontinuitätsgleichung.....	16
Abbildung 4: Begleiterkrankung KHK und KHK Untergruppen vor TAVI.....	22
Abbildung 5: Begleiterkrankung pAVK und pAVK Untergruppen vor TAVI....	22
Abbildung 6: Begleiterkrankung cerebrale AVK und Untergruppen vor TAVI.....	23
Abbildung 7: Medtronic CoreValve Prothese: Klappengrößen und Zugangswege.....	26
Abbildung 8: Edwards Sapien Prothese: Klappengrößen und Zugangswege.....	26
Abbildung 9: Klappenöffnungsflächen im zeitlichen Verlauf nach TAVI.....	30
Abbildung 10: Klappenöffnungsflächen nach TAVI, im Verhältnis zu Klappentyp und Klappengröße.....	31
Abbildung 11: Maximale Druckgradienten im zeitlichen Verlauf nach TAVI.....	33
Abbildung 12: Maximale Druckgradienten nach TAVI, im Verhältnis zu Klappentyp und Klappengröße.....	34

Abbildung 13: Mittlere Druckgradienten im zeitlichen Verlauf nach TAVI .....	35
Abbildung 14: Mittlere Druckgradienten nach TAVI, im Verhältnis zu Klappentyp und Klappengröße.....	36
Abbildung 15: Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz nach CoreValve Implantation.....	37
Abbildung 16: Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz nach Sapien Implantation.....	38
Abbildung 17: Endokarditis nach TAVI.....	41
Abbildung 18: LVEF 12 Monate nach TAVI.....	43
Abbildung 19: Prothesen Patienten Mismatch 6 Monate nach TAVI.....	44
Abbildung 20: Entwicklung der NYHA Klasse im zeitlichen Verlauf nach TAVI.....	46
Abbildung 21: Gesamtletalität nach TAVI (n=486).....	47
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI.....	48
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI bei $\geq$ mittelgradiger AI.....	49
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI bei Endokarditis.....	50
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve: Überlebensrate nach TAVI bei LVEF<35%.....	51
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve Überlebensrate nach TAVI bei NYHA III und IV.....	52

## **V. Anhang**

### **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Datenerhebung, Verfassung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. R. Lange danke ich für die Möglichkeit, an der von ihm geführten Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie promovieren zu dürfen und ihm gemeinsam mit Frau PD Dr. med. S. Bleiziffer möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung dieses hochinteressanten Themas danken.

Bei Frau PD Dr. med. Sabine Bleiziffer und Frau Dr. med. Ina Hettich möchte ich mich ganz besonders dafür bedanken, dass sie mir -trotz umfangreicher klinischer Tätigkeit- bei Fragen und Problemen stets mit Rat und konstruktiver Kritik zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Petra Wolf (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie) für ihre immer freundliche, sehr geduldige und hilfreiche Unterstützung bei allen Fragen zur statistischen Methodik und den statistischen Analysen.