



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

Klinischer Vergleich zwischen einer supraannulären und einer
intraannulären selbstexpandierenden Transkatheter-
Herzklappe der neuesten Generation

Sarah Franziska Wunsch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Michael Joner
2. Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 24.06.2022 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.12.2022
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Anmerkung	4
Abstract	5
1 Einleitung	6
1.1 Aortenklappenstenose	6
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	6
1.1.2 Pathophysiologie und natürlicher Verlauf der Erkrankung	6
1.1.3 Diagnostik und Klassifikation	7
1.1.4 Therapie der Aortenklappenstenose	8
1.2 Aktuelle europäische Leitlinien	9
1.2.1 Wissenschaftliche Grundlage für die aktuellen Leitlinien	10
1.3 Transkatheter-Herzklappen	11
1.3.1 Häufige Komplikationen und Weiterentwicklung der THK Technologie	11
1.4 THK Design	14
1.4.1 Ballonexpandierbare vs. selbstexpandierende THK	14
1.4.2 Intraannuläre versus supraannuläre THK	15
1.4.3 Aktuelle Studienlage zu den verschiedenen THK Designs	16
1.5 Zielsetzung der Studie	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Supraannuläre ACURATE neo™ THK	18
2.2 Intraannuläre CENTERA™ THK	19
2.3 Patientenkollektiv	21
2.4 Planungs-Computertomographie	21
2.5 Definition der Endpunkte und follow-up	21
2.5.1 Device success	22
2.5.2 Early safety at 30 days	22
2.6 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Patientenkollektiv	24
3.2 Prozedurale Ergebnisse	24
3.3 Device success	25
3.4 Intrahospitale Ereignisse	26
3.5 30 Tage-Outcome und der kombinierte Endpunkt early safety at 30 days	26
3.6 Symptomatik	28
3.7 Hämodynamik	29
4 Diskussion	31
4.1 Patientenkollektiv und präinterventionelles Risikoprofil	31
4.2 Eingriffsdauer und Anästhesie	32

4.3	Prozedurales Outcome und device success	32
4.3.1	Paravalvuläre Leckage	33
4.3.2	Hämodynamische Performance	35
4.4	Klinisches Outcome und early safety at 30 days	36
4.4.1	Schrittmacherimplantation	37
4.4.2	Vaskuläre Komplikationen	38
4.4.3	Schlaganfälle	38
4.5	Stärken und Limitationen	39
4.6	Ausblick	40
5	Zusammenfassung	41
	Literaturverzeichnis	42
	Abbildungsverzeichnis	52
	Tabellenverzeichnis	52
	Alle Tabellen	53
	Lebenslauf	60

Abkürzungsverzeichnis

AS – Aortenklappenstenose
BE-THK – Ballonexpandierbare Transkatheter-Herzklappe
KHK – Koronare Herzerkrankung
NYHA – *New York Heart Association*
SMI – Schrittmacherimplantation
PVL – Paravalvuläre Leckage
PVL II+ – mehr als leichtgradige paravalvuläre Leckage
RCT – *Randomized Controlled Trial*
SAVR – *Surgical Aortic Valve Replacement*
SE-THK – Selbstexpandierende Transkatheter-Herzklappe
STS – *Society of Thoracic Surgeons*
TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*
THK – Transkatheter-Herzklappe
VARC – *Valve Academic Research Consortium*

Anmerkung

In der vorliegenden Arbeit wurde auf das *Gendern* von Personenbezeichnungen zugunsten einer besseren Leserlichkeit verzichtet. Alle Personenbezeichnungen beziehen sich ungeachtet der Genusform gleichermaßen auf Frauen und Männer. Englischsprachige Fachbegriffe mit äquivalenter Verwendung im Deutschen wurden zur besseren Verständlichkeit nicht übersetzt und *kursiv* ausgezeichnet.

Abstract

ZIEL:

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die beiden selbstexpandierenden Transkatheter-Herzklappen der neuesten Generation, ACURATE neo™ (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) und CENTERA™ (Edwards Lifesciences, Irvine, California), hinsichtlich ihrer prozeduralen und klinischen Ergebnisse zu vergleichen.

METHODEN:

In dieser retrospektiven Analyse wurden 395 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose eingeschlossen, die zwischen Januar 2014 und Juli 2019 am Deutschen Herzzentrum München eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation mit einer supraannulären ACURATE neo™ (n=317) oder intraannulären CENTERA™ (n=78) Transkatheter-Herzklappe erhalten haben. Als Endpunkte wurden die kombinierten Endpunkte *device success* und *early safety at 30 days* nach den Definitionen des *Valve Academic Research Consortium - 2* festgelegt.

ERGEBNISSE:

Bis auf einen höheren durchschnittlichen BMI und höhere Raten an Diabetes mellitus in der ACURATE neo™ Gruppe zeigten sich die Gruppen ausgeglichen. Bezüglich der prozeduralen Ergebnisse zeigten die Klappen vergleichbare Raten an *device success* (ACURATE neo™: 91,8% vs. CENTERA™: 93,6%; p=0.598), mit jedoch numerisch höheren Raten an mehr als leichtgradiger paravalvulärer Leckage in der ACURATE neo™ Gruppe (4.7% vs. 1.3%; p=0.214). Die 30-Tage Mortalität war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar niedrig (0.3% vs. 0%; p=0.620) und auch im kombinierten Endpunkt *early safety at 30 days* zeigten beiden Gruppen vergleichbare Ergebnisse (19.3% vs. 16.7%; p=0.599). Jedoch lag die Schlaganfallrate in der CENTERA™ Gruppe nach 30 Tagen signifikant höher (6.4 vs. 1.6%; p=0.015).

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Insgesamt zeigten beide Klappen vergleichbar gute klinische sowie hämodynamische Ergebnisse nach 30 Tagen. Sowohl ein intraannuläres als auch ein supraannuläres Design zeigten sich in dieser Beobachtungsstudie im klinischen Alltag sicher, mit vergleichbar niedrigen Komplikationsraten. Die niedrige 30-Tage Mortalität sowie das seltene Auftreten höhergradiger paravalvulärer Insuffizienz machen diese beiden Transkatheter-Herzklappen zu vielversprechenden Klappenmodellen.

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in industrialisierten Ländern. Die Aortenklappenstenose (AS) stellt die dritthäufigste Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems dar und macht 43.1% aller behandlungsbedürftiger Herzklappenerkrankungen aus [1,2]. Ihre Prävalenz liegt aktuell in der Gruppe der über 65-Jährigen bei etwa 3-6% und nimmt mit steigendem Alter zu [1,2]. In Anbetracht des demographischen Wandels und der alternden Bevölkerung ist auch in den kommenden Jahren mit einer weiteren Zunahme der Prävalenz der Erkrankung zu rechnen. Folglich ist ein Fortschritt im Bereich der Diagnostik und der Therapiemöglichkeiten der Erkrankung von großem gesellschaftlichem und wissenschaftlichem Interesse. Ätiopathogenetisch spielte früher das rheumatische Fieber nach Streptokokkeninfektionen eine wichtige Rolle in der Entstehung der AS [3,4]. Heute ist der Großteil der Aortenklappenstenosen in Ländern mit flächendeckender Verfügbarkeit von Antibiotika [5] einer degenerativen, kalzifizierenden (81.9%), und nur noch ein kleiner Teil (11.2%) einer primär rheumatischen Genese zuzuschreiben [3]. Seltener Ursachen sind kongenital (5.4%), hier insbesondere bikuspidale Aortenklappen, mit einer Prävalenz von 1-2% in der Bevölkerung, endokarditisch (0.8%), inflammativ (0.1%) und andere Ursachen (0.6%) [3]. Aufgrund der relativen Zunahme der Gruppe hochbetagter Patienten hat sich das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn von der sechsten in die achte Lebensdekade verschoben [6].

1.1.2 Pathophysiologie und natürlicher Verlauf der Erkrankung

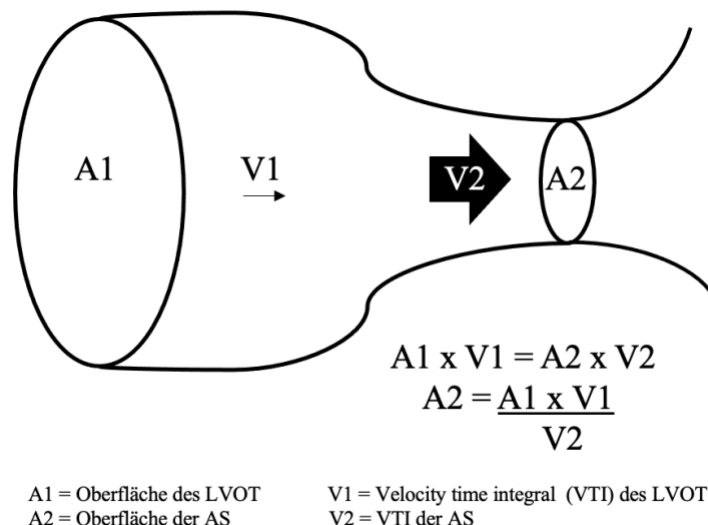
Die kalzifizierende AS ist eine chronisch-progressive Erkrankung, der entgegen früheren Vorstellungen nicht nur passive Abnutzung, sondern ein aktiver, entzündlich-proliferativer Prozess zugrunde liegt [7,8]. Durch zunehmende Sklerose der Aortenklappensegel und des Annulus kommt es zu einer progredienten Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche. Um den erhöhten Strömungswiderstand der stenosierten Aortenklappe zu überwinden, muss der linke Ventrikel einen größeren Druck aufbauen um das benötigte Herzzeitvolumen auswerfen zu können [9]. Die konstante Druckbelastung - also erhöhte Nachlast - führt zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Folge ist ein mit der Myokarddicke zunehmender Sauerstoffmangel des Herzmuskels sowie eine Abnahme der koronaren Flussreserve. Aufgrund der chronischen Hypoxie kommt es auf zellulärer Ebene zu einem fibrotischen Umbau des Myokards, was zu einer Abnahme der myokardialen *Compliance* und konsekutiven diastolischen Dysfunktion führt [9,10]. Es bedarf einer stärkeren Vorhofkontraktion, um den erhöhten Füllungsdruck des linken Ventrikels aufzubringen. Das Vorhofmyokard, welches nicht für hohe Druckbelastungen ausgelegt ist, dilatiert. Häufige Folge ist Vorhofflimmern, welches durch die unkoordinierte Kontraktion im Vorhof zu einer weiteren Dilatation führt. In fortgeschrittenem Stadium kann der Ventrikel das unter Belastung notwendige Herzzeitvolumen nicht mehr auswerfen. Als

klinisches Korrelat leiden Patienten an belastungsabhängiger Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Es folgt eine Dilatation des linken Ventrikels und eine verminderte systolische Pumpfunktion: man spricht vom Stadium der Dekompensation. Die Endstrecke der Erkrankung stellt eine fortschreitende globale Herzinsuffizienz dar. Die obigen Umbauprozesse entwickeln sich schleichend mit einer sehr variablen Latenzphase, in welcher Patienten häufig asymptomatisch bleiben. Schwere Komplikationen wie ein plötzlicher Herztod sind in diesem Stadium noch selten [11,12]. Mit dem Einsetzen von Symptomen - Dyspnoe, Angina pectoris, Synkopen und Zeichen der kardialen Dekompensation - geht jedoch eine rapide Abnahme der Lebenserwartung einher mit Mortalitätsraten bis zu 50% in 2 Jahren [13,14].

1.1.3 Diagnostik und Klassifikation

Bei typischer Symptomatik erfolgt eine körperliche Untersuchung bei der klassischerweise auskultatorisch ein crescendo-decrescendo Systolikum mit punctum maximum über dem zweiten Interkostalraum parasternal rechts mit Ausstrahlung in die Karotiden sowie ein lauter zweiter Herzton wegweisend sind. Zusätzlich ist ein schwacher und verspäteter Puls (pulsus parvus et tardus) zu tasten. Die Diagnosesicherung erfolgt mittels apparativer Diagnostik, wobei die transthorakale Echokardiographie den Goldstandard darstellt. Diese ermöglicht, neben der Diagnosestellung, auch eine Schweregradeinteilung der AS und stellt zudem eine gut verfügbare Modalität zur Verlaufsbeurteilung dar. Durch die zunehmende Verkalkung der Aortenklappe kommt es zur Einengung des Lumen mit Steigerung der Flussgeschwindigkeit und der Druckgradienten über der Aortenklappe. Die Einteilung in Schweregrade erfolgt primär anhand der Klappenöffnungsfläche, welche mithilfe der Kontinuitätsgleichung aus maximaler Flussgeschwindigkeit über Aortenklappe und linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT), sowie der Oberfläche des LVOT berechnet werden kann, siehe **Abbildung 1**.

Abbildung 1 Kontinuitätsgleichung

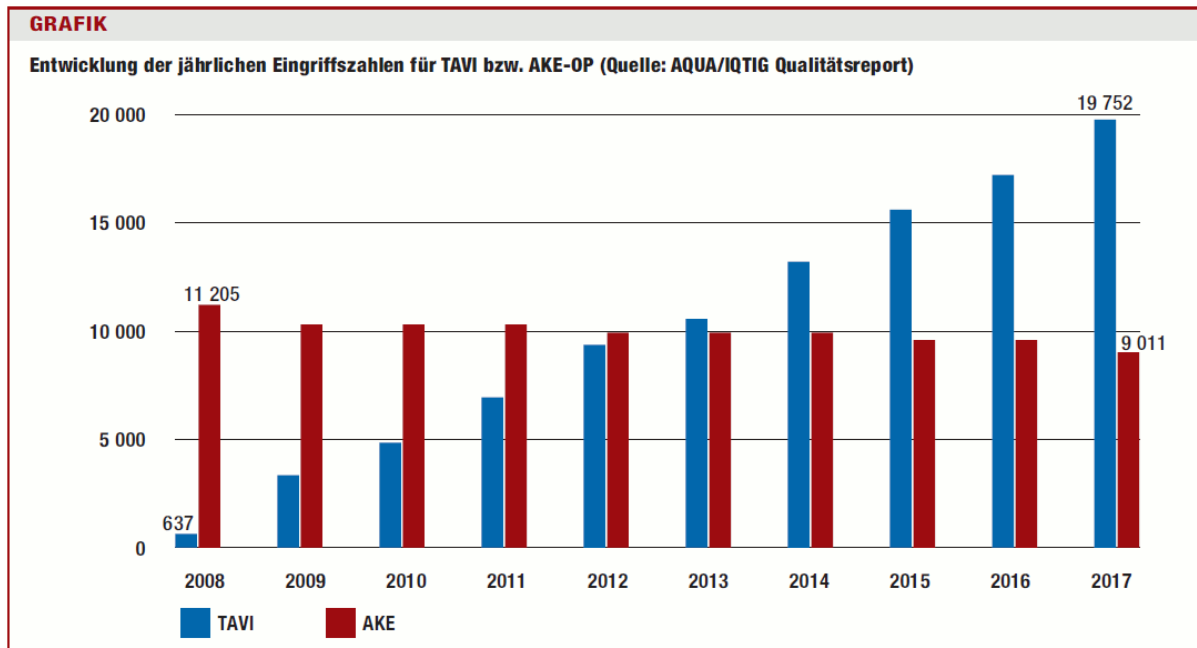


Da die berechnete Klappenöffnungsfläche durch geringe echokardiographische Messungenauigkeiten stark abweichen kann, werden zusätzlich der Druckgradient und die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe zur Graduierung verwendet. **Tabelle 1** zeigt die echokardiographische Schweregradeinteilung gemäß den aktuellen Richtlinien der europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläres Imaging und der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie [15]. Weitere bildgebende Verfahren wie die transösophageale Echokardiographie, die Stressechokardiographie oder eine invasive Herzkatheteruntersuchung können bei grenzwertigen Befunden weitere Diagnosesicherheit liefern, spielen jedoch in der Routinediagnostik eine untergeordnete Rolle.

1.1.4 Therapie der Aortenklappenstenose

Die medikamentöse Therapie alleine hat keinen Einfluss auf die Prognose und Lebensqualität der Patienten mit hochgradiger AS [16]. Daher stellt der chirurgische Aortenklappenersatz – *surgical aortic valve replacement* – (SAVR) seit den 60er Jahren den Goldstandard der Therapie dar, welcher die Prognose sowohl hinsichtlich Mortalität als auch Lebensqualität verbessert [17]. Es handelt sich um eine Operation am offenen Herzen, unter Vollnarkose und Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Aus diesen Gründen zieht der Eingriff eine lange Rehabilitationsphase nach sich und insbesondere für Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter mit multiplen Vorerkrankungen besteht ein erhöhtes perioperatives Mortalitätsrisiko. So liegt heute die 30-Tage Mortalität des SAVR bei jungen Patienten (<70 Jahre) bei 1-3%, während sie bei älteren Patienten (>70 Jahre) bei 4-8% liegt [19,20,21]. Patienten, die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für die Operation geeignet waren, konnten bis in die frühen 2000er Jahre daher nur palliativ behandelt werden. Erst seit 2002 mit der ersten erfolgreichen kathetergestützten Aortenklappenimplantation (*transcatheter aortic valve implantation* - TAVI) durch Alain Cribier [18] eröffnet sich auch für diese Patientengruppe eine neue, weniger invasive Therapiemöglichkeit. Diese gewinnt seither zunehmend an Relevanz und Verbreitung, wie sich an den jährlich wachsenden Eingriffszahlen für TAVI bei konstant bleibenden bzw. leicht fallenden Zahlen für den SAVR zeigt, siehe **Abbildung 2** [19,20].

Abbildung 2 Entwicklung der jährlichen Eingriffszahlen für TAVI bzw. SAVR in Deutschland



Abkürzungen: TAVI - transcatheter aortic valve implantation, AKE- OP - Aortenklappenersatz-Operation, Quelle: [19,20]

1.2 Aktuelle europäische Leitlinien

Die TAVI stellte ursprünglich die letzte Therapieoption für Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS dar, die aufgrund ihres hohen Alters und ihrer Komorbiditäten nicht für eine operative Therapie in Frage kamen. In den vergangenen 12 Jahren wurde die Indikation zur TAVI nach den europäischen und amerikanischen Leitlinien jedoch schrittweise auf Patientengruppen mit immer niedrigerem perioperativem Risiko ausgeweitet [21–23]. Die letzte Überarbeitung der europäischen Leitlinien der *European Society of Cardiology* und *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* zur Therapie der AS erfolgte im August 2021 [21]. Diese sollen im Folgenden kurz zusammengefasst werden.

Hiernach besteht die Indikation zum Aortenklappenersatz für alle Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose, die eine Lebenserwartung >1 Jahr haben. Zudem besteht die Indikation bei Patienten mit asymptomatischer hochgradiger AS, wenn entweder eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion <50% ohne andere Ursache oder Beschwerden während eines Belastungstests vorliegen. Entscheidend für die Wahl des Verfahrens – TAVI oder SAVR – ist insbesondere das Alter des Patienten sowie die Vorerkrankungen und das perioperative Risiko. Zur Risikostratifizierung können der *Society of Thoracic Surgeons* (STS) oder EuroSCORE II eingesetzt werden. Für Patienten unter 70 Jahren mit einem STS-Score <4% wird zu SAVR geraten. Die TAVI wird generell empfohlen für Patienten über 75 Jahre und einer für TAVI geeigneten Anatomie unabhängig des perioperativen Risikos. Bei 70 bis 75-jährigen Patienten soll eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Hervorzuheben ist, dass die *European Society of Cardiology* als eines der wichtigsten Kriterien für die individuelle Indikationsstellung die gemeinsame klinische Beurteilung

jedes Patienten im multidisziplinären *Heart-Team* - bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Radiologen - betont. In die Entscheidung einfließen sollten neben den gängigen Risikoscores auch das Alter, die Komorbiditäten, Voroperationen, Mobilitätseinschränkungen, die anatomischen Gegebenheiten sowie die zentrenspezifischen Expertise. Außerdem sollte der Eingriff ausschließlich in spezialisierten Herzklappen-Zentren vorgenommen werden, die sowohl über eine interventionelle Kardiologie wie auch eine herzchirurgische Abteilung verfügen.

1.2.1 Wissenschaftliche Grundlage für die aktuellen Leitlinien

Die hierfür maßgeblichen randomisiert kontrollierten Studien (*randomized controlled trials* / RCTs) wurden mit den beiden weltweit am häufigsten verwendeten Transkatheter-Herzklappen (THK) - Modellen durchgeführt: der SAPIEN Familie (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien) und der CoreValve™ Familie (Medtronic inc. Minneapolis, Minnesota). Diese unterscheiden sich grundsätzlich hinsichtlich der Lage der biologischen Klappensegel bezüglich der nativen Klappenebene – intraannulär vs. supraannulär – und hinsichtlich ihrer Entfaltungstechnik – ballonexpandierbar vs. selbstexpandierend (siehe Abschnitt 1.4).

Abgesehen von der *Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER) 1B Studie [24] – die TAVI gegen medikamentöse Therapie bei inoperablen Patienten untersuchte – wurden in den folgenden 7 großen RCTs [24–30] TAVI gegen SAVR verglichen. Als primärer Endpunkt wurde in allen Studien bis auf die PARTNER 3 Studie der kombinierte Endpunkt aus Tod und schwerem Schlaganfall nach einem Jahr festgelegt. Untersucht wurden initial Patienten mit hohem, anschließend intermediärem und zuletzt mit niedrigem perioperativen Risiko. Zur Risikostratifizierung wurde der STS-Score verwendet. Ein hohes perioperatives Risiko wird hiernach als eine geschätzte 30-Tages Mortalität >8%, ein intermediäres Risiko als >4 und ≤8% und ein niedriges Risiko als ≤4% definiert.

Die 2010 veröffentlichte PARTNER 1B Studie zeigte eine signifikante Reduktion der 1-Jahres-Sterblichkeit nach TAVI mit der 1. Generation SAPIEN™ Prothese im Vergleich zur damaligen medikamentösen Standardtherapie. Trotz höherer Raten schwerer Schlaganfälle (5.0% vs. 1.1%; p=0.06) sowie schwerer vaskulärer Komplikationen (16.2% vs. 1.1%; p<0.001) nach 30 Tagen in der TAVI Gruppe, konnte im kombinierten Endpunkt eine Überlegenheit der TAVI (33.0% vs. 51.3 %; p < 0.001) festgestellt werden [24]. Im Jahr 2011 zeigte die PARTNER 1A Studie die Nicht-Unterlegenheit, im Jahr 2014 die CoreValve High-Risk Studie dann die Überlegenheit der TAVI im Vergleich zu SAVR hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (PARTNER 1A: 26.5 % vs. 28.5 %; p=0.68, CoreValve High-Risk: 16.3% vs. 22.5%; p=0.03) bei Hoch-Risiko-Patienten [25,26]. Aufgrund dieser Studien erlangten beide Klappensysteme die FDA-Zulassung für den amerikanischen Markt. In den Jahren 2016 und 2017 erschienen die beiden großen RCTs zu Patienten mit intermediärem OP-Risiko [27,28]: die PARTNER 2A Studie zeigte Nicht-Unterlegenheit der TAVI mit dem Zweitgenerations Modell SAPIEN XT™ im Vergleich zum SAVR und sogar Überlegenheit in der Subgruppe der transfemorale TAVIs bezüglich des primären Endpunktes (14.5% vs. 16.4%; p=0.24, transfemoral:

12.3% vs.15.9%; $p=0.04$) [27]. Die SURTAVI Studie zeigte ebenso eine Nicht-Unterlegenheit der beiden selbstexpandierenden THK Modelle CoreValve/Evolut™ R gegen SAVR bezüglich des primären Endpunktes (8.1% vs. 8.8%; $p=0.24$) [28]. Im Mai 2019 wurden mit der PARTNER 3 und der Evolut Low Risk Studie die Ergebnisse der zwei zulassungsrelevanten Studien zu Niedrigrisiko-Patienten mit den THK-Modellen der neuesten Generation publiziert [29,30]. In beiden lag das durchschnittliche Patientenalter mit 73 und 74 Jahren deutlich niedriger als in vorherigen TAVI Studien. Die PARTNER 3 Studie zeigte die Überlegenheit der TAVI mit der SAPIEN 3™ THK im Vergleich zum SAVR für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, und Rehospitalisierung nach einem Jahr (8.5% vs. 15.1%; $p = 0.001$) [29]. Die Evolut Low Risk Studie zeigte Nicht-Unterlegenheit der Medtronic-THKs CoreValve™, Evolut™ R, und Evolut™ PRO im Vergleich zum SAVR im kombinierten Endpunkt (2.9% vs. 4.6%, 95% Konfidenz Intervall (KI): -1.8(-4.0-0.4)) [30]. Es zeigten sich in allen drei Studien zu selbstexpandierenden THK signifikant höhere Raten neu implantierter permanenter Herzschrittmacher als beim SAVR [26,28,30], während die Raten bei ballonexpandierbaren THK stets ausgeglichen waren [25,27,29].

1.3 Transkatheter-Herzklappen

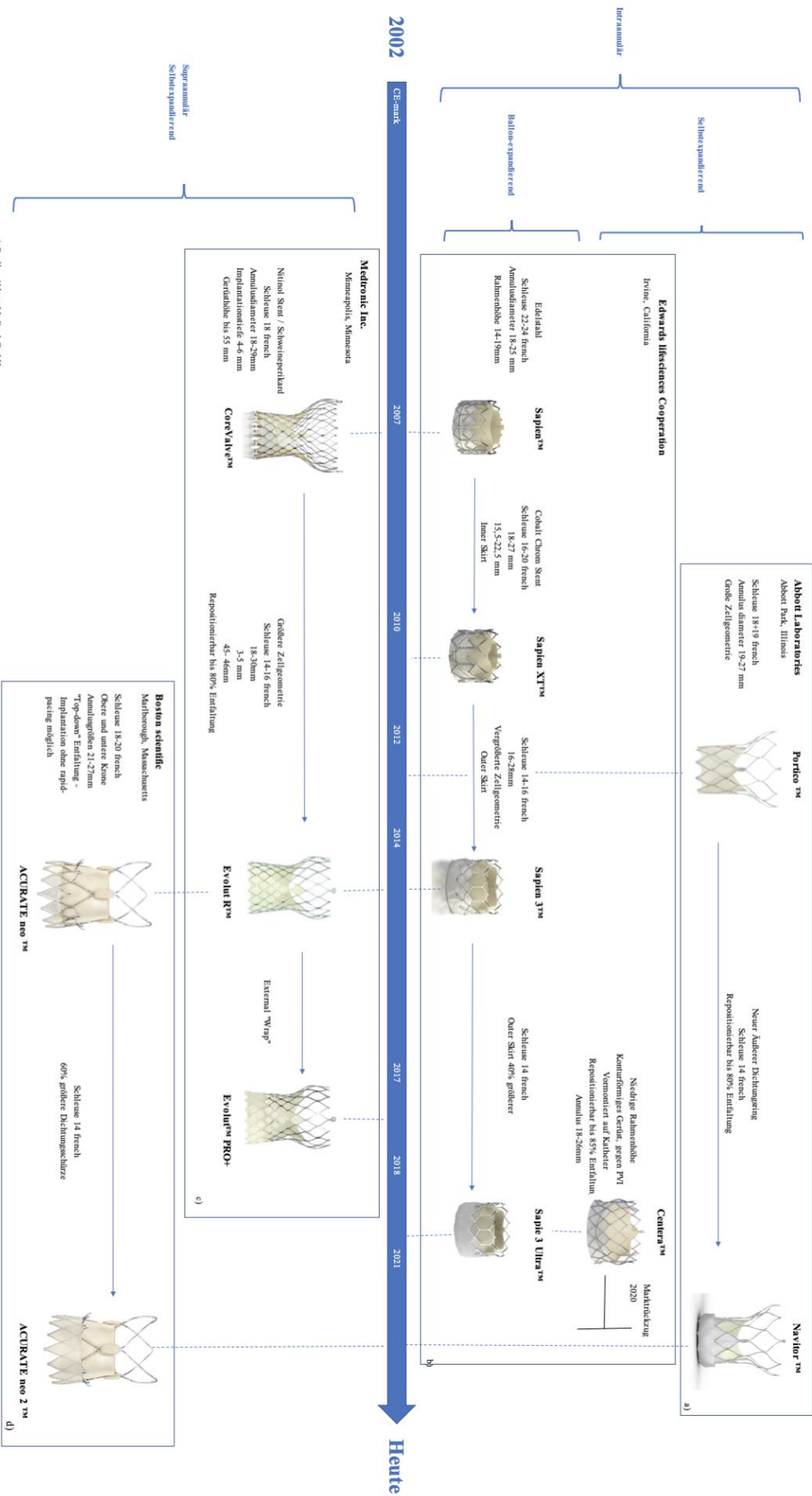
THK bestehen aus einem faltbaren Metallgerüst aus unterschiedlichen Legierungen sowie biologischen Klappensegeln aus entweder Rinder- oder Schweineperikard. Die Klappe wird mittels eines Kathetersystems über einen arteriellen Zugang, meist femoral, retrograd im Bereich der nativen Aortenklappe implantiert, wobei die nativen Klappensegel durch die THK an die Gefäßwand verdrängt werden. Vor der Implantation kann eine Prädilatation des meist stark verkalkten Aortenannulus durchgeführt werden, nach Implantation kann eine Nachdilatation der THK das Endergebnis optimieren. Während der Implantation ist die Einschwemmung eines passageren Herzschrittmachers notwendig um für den Zeitpunkt der Freisetzung der Klappe durch eine tachykarde Ventrikelstimulation (*rapid pacing*) einen funktionellen Herzstillstand zu erzeugen, der eine präzise Positionierung der THK ermöglicht.

1.3.1 Häufige Komplikationen und Weiterentwicklung der THK-Technologie

Über die Jahre kam es mit zunehmender Erfahrung und Indikationserweiterung zu einer stetigen Weiterentwicklung der Klappensysteme um den initial hohen Komplikationsraten entgegenzuwirken. Im Folgenden soll auf die allgemeinen technologischen Fortschritte der letzten Jahre in Aufbau, Design und Implantation eingegangen werden, die sich bei allen Klappentypen etabliert haben. Ein Überblick über eine Auswahl der meist-verwendeten THKs sowie deren zeitliche Weiterentwicklung zeigt **Abbildung 3**. Zu den häufigsten Komplikationen zu Beginn der TAVI-Ära zählten vaskuläre Komplikationen, was zur Verkleinerung der Einführungssysteme führte. Für die meisten Annulusgrößen konnten die Schleusen von initial 22-24 french bei Klappen der ersten Generation auf nun 14 french für Klappen der neuesten Generation reduziert werden und somit schwere vaskuläre Komplikation von 10-16% [24,25,31] auf unter 4 % gesenkt werden [29,30].

Insbesondere erhöhte Raten an höhergradiger paravalvulärer Insuffizienz (PVL II+) stellten anfänglich ein schwerwiegendes Problem nach TAVI dar, welches mit einer Zunahme der Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate nach TAVI assoziiert war [32–34]. Den initial deutlich höheren PVL II+ Raten nach TAVI im Vergleich zur Chirurgie begegneten die Hersteller mit der Entwicklung sogenannter “*Skirts*”, also Dichtungsmanschetten. So konnte die Rate an PVL II+ von 7-12% 30 Tage nach TAVI in frühen Studien [24–26,31], auf 1- 4% mit THKs der neuesten Generation reduziert werden [29,30,35,36]. Neben den Abdichtungsmechanismen haben jedoch auch die verbesserte Bildgebung mit präziserer Annulusvermessung, zusätzlich verfügbare Klappengrößen für besonders große und kleine Annuli, sowie eine verbesserte Einföhrungstechnologie zu einer Abnahme der PVL-Raten beigetragen. Die Rate schwerer Schlaganfälle nach TAVI blieb seit Einföhrung der TAVI weitgehend stabil. Sie lag in den großen Studien zu Klappen der ersten und zweiten Generation bei 2-5% [24–28]. Die neuesten RCTs zu Niedrig-Risiko-Patienten erbrachten hingegen deutlich niedrigere Raten von nur 0.6% und 0.5%. Sie untersuchten jedoch ein im Schnitt deutlich jüngerer Patientenkollektiv, was für diese Reduktion möglicherweise maßgeblich verantwortlich ist [29,30]. Verschiedene Studien konnten eine Reduktion der Insultgröße unter Verwendung von zerebralen Schutzsystemen zeigen [37,38], dennoch konnte dies bislang keine Verringerung der 30-Tage Schlaganfallrate oder Mortalität bewirken [39], weshalb derartige Vorrichtungen noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben [40]. Neben der stetigen Weiterentwicklung und Verbesserung der Prothesen und Schleusen veränderten sich im Verlauf der Zeit auch prozedurale Aspekte. So zeigte sich ein allgemeiner Trend von der Vollnarkose hin zur Lokalanästhesie. Insbesondere bei hochbetagten Patienten bringt eine Vollnarkose ein hohes Delirrisiko, welches ein negativer *Outcome*-Prädiktor nach TAVI ist [41,42]. Die Häufigkeit der Durchführung von Prädilatationen nahm in den letzten Jahren kontinuierlich ab [43–45], da sich diese hinsichtlich der prozeduralen Resultate zunehmend als verzichtbar erwies und eine Assoziation mit häufigeren zerebrovaskulären Ereignissen beobachtet wurde [43–45].

Abbildung 3 Beispiele und Evolution aktuell verfügbarer Transkatheter Herzklappen



a) Quelle: Abbott Medical GmbH

b) © 2021 Edwards Lifesciences Corporation. All rights reserved

c) Quelle: Medtronic GmbH

d) Material provided courtesy of Boston Scientific. © 2021 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

1.4 THK Design

In der vorliegenden Studie wurden zwei selbstexpandierende THK – die ACURATE neo™ und die CENTERA™ THK mit je supra- oder intraannulärem Design verglichen. Im folgenden Kapitel soll die Relevanz der verschiedenen Designs erläutert werden. Es werden hierzu in einem ersten Schritt die verschiedenen THK Designs – selbstexpandierend versus ballonexpandierbar, sowie intra- versus supraannulär – mit ihren potenziellen Vor- und Nachzügen dargestellt und die weltweit meistverwendeten THK Modelle SAPIEN™, CoreValve™, Portico™ und ACURATE neo™ nach diesen Kategorien eingeordnet. In einem zweiten Schritt werden die wichtigsten Vergleichsstudien zwischen den oben genannten THK unter dem Gesichtspunkt der unterschiedlichen Designs betrachtet. Die CENTERA™ als neue THK mit bislang wenig klinischer Erprobung wird zum Schluss dem gegenübergestellt.

1.4.1 Ballonexpandierbare vs. selbstexpandierende THK

Die aktuell verfügbaren THK lassen sich nach ihrer Implantationstechnik in zwei Hauptgruppen unterteilen: man unterscheidet selbstexpandierende (SE) und ballonexpandierbare (BE) THK. BE-THK werden auf einem Ballon montiert, welcher durch eine manuelle Inflationspumpe entsprechend der Ballon- und THK Größe aufgedehnt werden kann. Durch die Aufdehnung des Ballons, wird die Prothese expandiert und im ehemaligen nativen Aortenannulus verankert. Die ursprüngliche native Annulusform wird durch die Kraft des Ballons auf die runde Form der THK moduliert. Während der THK Implantation ist zur Stabilisierung des Herzens und damit höheren Implantationsgenauigkeit ein *rapid pacing* erforderlich. Auf Seiten der BE-THK stellt das Edwards SAPIEN System aktuell das einzige zugelassene System dar. Das erste Modell, die SAPIEN™ THK, bestand aus einer dreisegeligen Klappe aus Rinderperikard mit intraannulärer Lage auf einem Edelstahlstentgerüst. Dieses wurde in den darauffolgenden Generationen durch ein Kobalt-Chrom-Stentgerüst ersetzt, während die Klappensegel weiterhin aus Rinderperikard bestehen. Insbesondere bei stark verkalkten Annuli erwiesen sich die BE-THK aufgrund ihrer hohen Radialkraft als besonders effizient in der Vermeidung von PVL. Nach der initialen Implantation ist eine Repositionierung der Klappe nicht möglich.

SE-THK werden durch das Zurückziehen einer Halterung durch die eigene Radialkraft freigesetzt und verankern sich dadurch selbst im nativen Aortenannulus. Auch SE-THK bestehen aus einem Metallgerüst – genauer einem Nitinol-Gerüst. Nitinol ist eine Nickel-Titan-Legierung welche gleichzeitig korrosionsbeständig und hochfest ist und zudem die Eigenschaft besitzt sich bei Kälte deformieren zu lassen und bei Körpertemperatur seine ursprüngliche Form wieder anzunehmen. Es gibt sowohl Modelle mit Segeln aus Rinder- wie auch Schweineperikard. Im Vergleich zu BE-THKs ist von einer physiologischeren Anpassung des Klappengerüsts an die Anatomie des Patienten auszugehen. Aufgrund der geringeren Radialkraft besteht ein geringeres Risiko für Annulusrupturen, im Gegenzug kann es jedoch zu kleineren Verlagerungen bis hin zu schwerwiegenden Komplikationen wie Klappenmigrationen nach der Implantation kommen [46]. Die meisten aktuellen SE-THK Modelle sind

auch nach Entfaltung aufgrund der elastischen Rückstellkräfte des Nitinols wiedereinfang- und repositionierbar, wodurch etwaige Platzierungsungenauigkeiten ausgeglichen werden können. Ein weiterer Vorteil insbesondere bei hämodynamisch kompromittierten Patienten ist der mögliche Verzicht oder zumindest Reduktion des *rapid pacing* während der Implantation. Derzeit gibt es eine größere Vielfalt zugelassener SE-THKs auf dem Markt, die sich weiter in supraannuläre und intraannuläre Systeme unterteilen lassen (siehe unten). Das erste und verbreitetste Modell der SE-THK stellt das supraannuläre Medtronic CoreValve™ System dar. Die Klappe besteht aus drei Segeln aus Schweineperikard auf einem Nitinol-Gerüst. Nachdem die CoreValve™ neben der SAPIENT™ THK viele Jahre eine monopolartige Spitzenstellung in der THK Branche einnahmen, zeigten sich seit 2012 besonders zwei neue SE-THK Modelle kompetitiv gegenüber den herkömmlichen Modellen - die intraannuläre Portico™ THK (Abbott Structural Heart, St Paul, MN, USA), CE-Kennzeichnung 2012 und die supraannuläre ACURATE neo™ THK (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA), CE-Kennzeichnung 2014. Die Portico™ THK zeichnet sich durch ein intraannuläres Design und große Zellgeometrie aus, die den Koronarzugang nach Implantation einfach gestalten soll. Die Klappensegel bestehen wie bei der SAPIENT™ THK aus Rinderperikard. 2021 erschien das Nachfolgemodell der Portico™: die Navitor™ THK auf dem Markt. Die ACURATE neo™ THK, ähnelt durch ihre supraannuläre Lage der Schweineperikardsegel dem CoreValve™ System.

1.4.2 Intraannuläre versus supraannuläre THK

Neben der Implantationstechnik lassen sich THKs weiter anhand ihrer Lage bezüglich des nativen Aortenannulus in supraannuläre und intraannuläre THK unterteilen. Dies hat unterschiedliche Auswirkungen auf die Hämodynamik, Zugänglichkeit der Koronarostien und möglicherweise Verschleiß der Klappe. Bei supraannulären Klappen befinden sich die künstlichen Klappensegel nicht im Bereich des nativen Aortenannulus, sondern oberhalb dessen im Bereich des Aortenbulbus. Da der Aortenbulbus größer als der Annulus ist, kann eine größere THK mit entsprechend größerer Klappenöffnungsfläche eingesetzt werden. Daher liefern supraannuläre Klappen häufig niedrigere postinterventionelle transvalvuläre Gradienten und größere Klappenöffnungsflächen, was möglicherweise mit einer besseren Haltbarkeit einhergeht. Weiterhin scheinen bestimmte Anatomien für bestimmte Lageformen besser geeignet zu sein. So gibt es Hinweise darauf, dass bei elliptischen Annuli die Segel einer intraannulären THK durch die Verformung und höhere zentrale Reibung schneller degenerieren, während diese Annulusform eine supraannuläre THK weniger beeinträchtigt. Die supraannuläre Position im Aortenbulbus im Bereich der Koronarostien birgt hingegen insbesondere bei *Valve-in-Valve* Prozeduren das Risiko eines erschwerten Zugangs zu den Koronarien für etwaige Interventionen. Eine intraannulärer Lage entspricht der anatomischen Position der Aortenklappe mit dem potenziellen Vorteil weniger mit den Koronarostien zu interferieren. Weiterhin erreichen intraannuläre THK durch die Maximierung des Anpressdrucks im Aortenannulus möglicherweise eine bessere Abdichtung und damit geringer PVL-Raten.

1.4.3 Aktuelle Studienlage zu den verschiedenen THK Designs

Es gibt wenige randomisiert kontrollierte Studien, die einen direkten Vergleich zwischen SE- und BE-THK ziehen. Erstmals erfolgte ein Solcher 2014 in der CHOICE Studie [47]. Hier wurden die Modelle CoreValve™ und SAPIEN XT™ bei 243 Patienten verglichen. Obwohl die Mortalität in beiden Gruppen ähnlich war, wies die CoreValve™ im gegenüber der SAPIEN XT™ THK sowohl signifikant höhere PVL- (18.3% vs. 4.1%; $p < 0.001$) als auch SMI-Raten auf (37.6% vs. 17.3%; $p = 0.001$), weiterhin einen Trend zu höheren Raten an Schlaganfällen und Koronarverschlüssen, bei jedoch etwas niedrigeren transvalvulären Gradienten [47]. In der 2020 veröffentlichten SOLVE Studie [48], mit 447 eingeschlossenen Patienten, konnte die neueste Generation der SE-THK (Evolut™ R) mit der BE-THK (SAPIEN 3™) aufschließen und erbrachte vergleichbare Ergebnisse bezüglich des primären kombinierten Effektivitäts-Endpunkt aus Gesamtmortalität, Schlaganfall, PVL II+ und permanenter SMI nach 30 Tagen (SE-THK vs. BE-THK: 28.4 % vs. 26.1 % $p = 0.04$) Die SE-THK zeigte sich lediglich bei den SMI der BE-THK unterlegen [48]. Weiterhin erwähnenswert ist die PORTICO IDE RCT, die 2020 eine Nicht-Unterlegenheit der intraannulären SE-Portico™ THK gegenüber den beiden FDA zertifizierten *devices* SAPIEN 3™ und Evolut™ R/PRO erreichen konnte und so als dritte THK die Zulassung für den US-amerikanischen Markt erhielt [49].

Seit ihrer CE-Kennzeichnung 2014 erregte zunehmend die ACURATE neo™ THK Aufmerksamkeit aufgrund vergleichbarer erster Ergebnisse zur SAPIEN 3™ THK in mehreren Observationsstudien. Insbesondere zeigten sie für eine SE-THK besonders niedrige SMI-Raten, jedoch höhere PVL Raten [50–54]. Die SCOPE I Studie 2019 [55], die erste randomisierte Vergleichsstudie von ACURATE neo™ und SAPIEN 3™ THK an 737 Patienten konnte die Nicht-Unterlegenheit der ACURATE neo™ THK im primären Sicherheits- und Effektivitäts-Endpunkt jedoch nicht zeigen, aufgrund signifikant höherer Raten an akutem Nierenversagen (3% vs. 1%), und PVL II+ (9% vs. 3 %). Dennoch zeigten sich die SMI-Raten vergleichbar, was vor dem Hintergrund der Erfahrung mit anderen SE-Modellen bemerkenswert scheint. Abgesehen von den höheren Raten an PVL II+ zeigten sich die hämodynamischen Ergebnisse vorteilhaft mit größeren Klappenöffnungsflächen und niedrigeren mittleren transvalvulären Gradienten für die SE-THK [55]. In der 2020 folgenden SCOPE II Studie [56] wurde die ACURATE neo™ dann auch mit der SE-Evolut™ R/PRO randomisiert verglichen. Auch hier konnte jedoch die Nicht-Unterlegenheit nicht erreicht werden, aufgrund eines signifikanten Unterschieds im primären kombinierten Endpunkt aus erhöhter Mortalitäts- und Schlaganfallrate nach einem Jahr (15.8% vs. 13.9%; $p = 0.055$). Zudem zeigte sich auch hier eine signifikant höhere Rate an PVL II+ bei der ACURATE neo™ THK, bei jedoch signifikant niedrigeren SMI-Raten nach 30 Tagen [56]. Um den höheren PVL Raten, die sowohl in der SCOPE I als auch SCOPE II für die ACURATE neo THK gefunden wurden entgegenzuwirken, wurde die 2. Generation der ACURATE neo™, mit einem zusätzlichen Anti-PVL-*skirt* ausgestattet und erhielt als ACURATE neo™ 2 im April 2020 die CE-Kennzeichnung.

Die CENTERA™ THK stellt das SE-Pendant des Herstellers Edwards Lifesciences zu ihrem BE-Prototyp der SAPIEN™ THK dar, und erhielt 2018 die CE-Markierung. Wie bei der SAPIEN™ und der Portico™ THK handelt es sich um eine intraannuläre THK, welche viele Merkmale der SAPIEN™ Familie wie eine niedrige Rahmenhöhe, ähnliche Zellgeometrie, und Segel aus Rinderperikard teilt (näheres siehe Methodenteil). Die Studienlage beschränkt sich bislang auf eine Phase-3-Studie - den CENTERA™ EU-Trial [57,58] mit 203 eingeschlossenen Patienten. In dieser zeigte die THK bemerkenswert niedrige Raten an sowohl PVL II+ als auch SMI [58]. Dennoch kündigte Edwards Lifesciences im August 2019 an, die Produktion der Klappe einzustellen, um finanzielle Ressourcen auf die Weiterentwicklung ihrer BE-SAPIEN™ THK fokussieren zu können. Die Ankündigung folgte wenige Wochen nach der Veröffentlichung eines Warnhinweis zu Problemen mit dem Zuführungssystem, in deren Folge es bei mehreren Patienten zu schwerwiegenden vaskulären Komplikationen bis zu Aortendissektion und Tod gekommen sei.

1.5 Zielsetzung der Studie

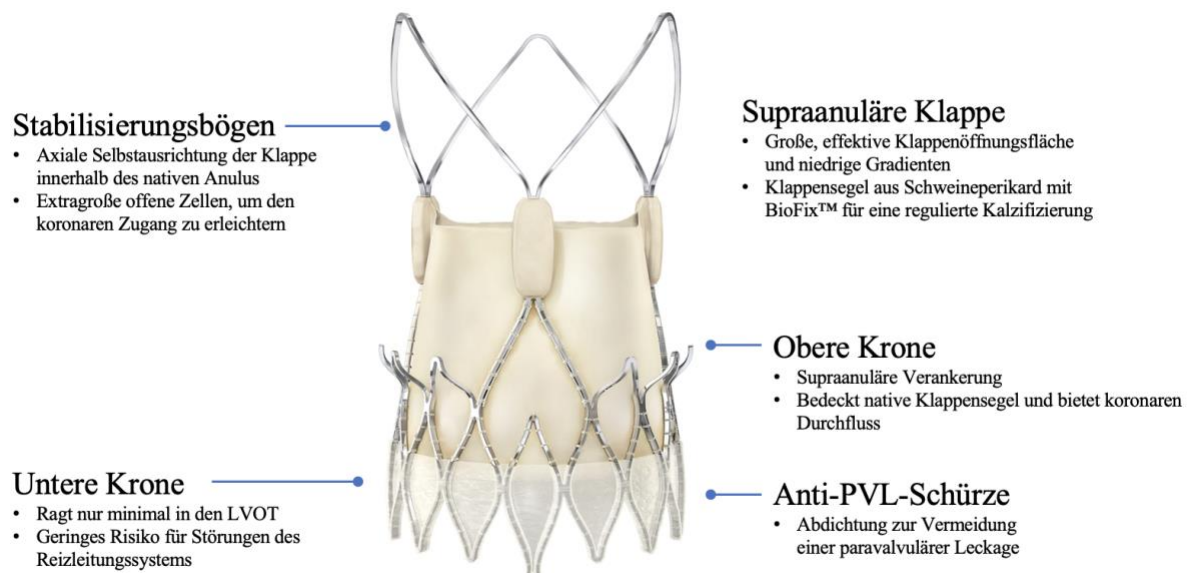
Die maßgeschneiderte TAVI, die die individuellen Charakteristika eines Patienten berücksichtigt, bleibt eine Herausforderung für die Zukunft. Aktuell gibt es keine ausreichende Evidenz, die eine klare Überlegenheit eines bestimmten THK-Designs zeigt. Es scheint sich insbesondere herauszukristallisieren, dass das „*one fits all*“ Prinzip bei der Wahl der Klappe für den einzelnen Patienten nicht die beste Vorgehensweise ist. Die verschiedenen THK bergen verschiedene Vor- und Nachzüge und es gilt herauszufinden, welcher Patient von welcher Klappe am meisten profitiert. Individualisierte Therapiekonzepte müssen anatomische Gegebenheiten, Risikoprofil und Komorbiditäten des einzelnen Patienten bei der Wahl der Klappe berücksichtigen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse die beiden SE-Klappensysteme der neuesten Generation, die supraannuläre ACURATE neo™ THK und die intraannuläre CENTERA™ THK anhand ihrer prozeduralen und klinischen Ergebnisse zu vergleichen. Hierzu verwendet wurden die beiden kombinierten VARC II Endpunkte *device success* und *early safety at 30 days*, sowie deren einzelne Komponenten. So soll die an diesem Zentrum erlangte Erfahrung mit den untersuchten zwei SE-THKs, trotz Marktrückzug der CENTERA™ THK, zu einer Erweiterung des kollektiven Erfahrungsschatzes der TAVI-Wissenschaftsgemeinde beitragen und für künftige Studien zu THKs mit ähnlichem Design und Implementationskonzept eine solidere Datengrundlage schaffen.

2 Material und Methoden

2.1 Supraannuläre ACURATE neo™ THK

Das transfemorale Klappensystem ACURATE neo™ wurde ursprünglich von der schweizer Firma Symetis (Symetis, Ecublens, Schweiz) entwickelt und erhielt 2014 die CE-Zulassung für den europäischen Markt. Im März 2017 wurde das Patent durch den US-amerikanischen Medizintechnikhersteller Boston Scientific übernommen und seither weiterentwickelt. Das Nachfolgemodell ACURATE neo 2™ erhielt im April 2021 bereits die CE-Kennzeichnung und erste Studienergebnisse fielen positiv aus. Diese Arbeit bezieht sich auf das erste Modell ACURATE neo™, welches in **Abbildung 4** dargestellt ist.

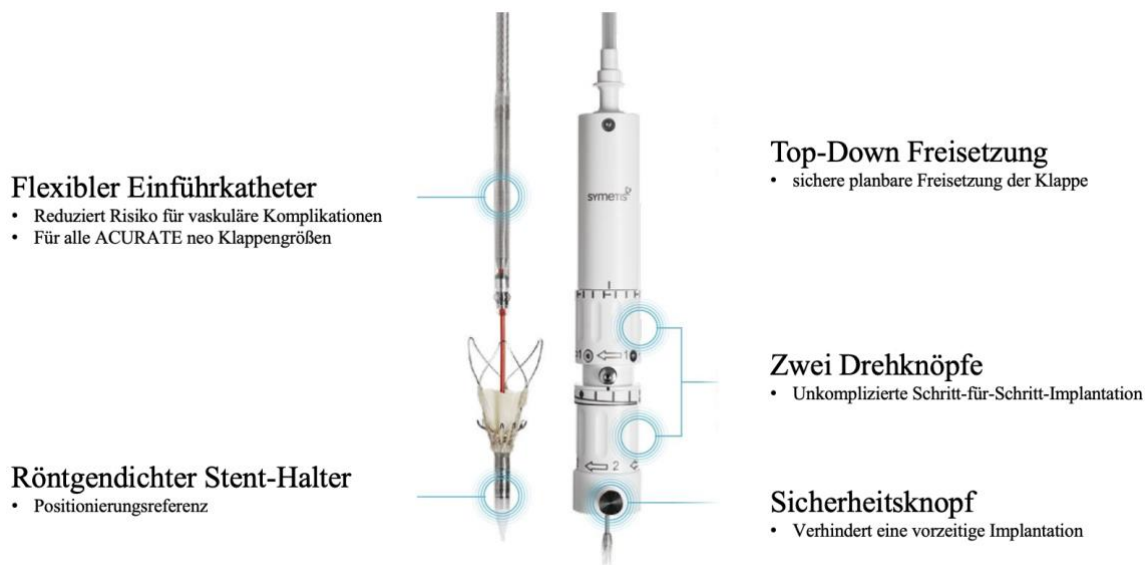
Abbildung 4 Supraannuläre ACURATE neo™ THK



Material provided courtesy of Boston Scientific. © 2021 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved

Die ACURATE neo™ besteht aus einem SE-Nitinol Stent sowie einer supraannulär eingenähten, dreisegelligen Klappe aus Schweineperikard mit innerem und äußerem perikardialen Abdichtungsring. Sie besitzt drei Stabilisationsbögen zur axialen Befestigung und erleichterten Freisetzung, weiterhin eine obere Krone zur Verankerung und Verhinderung der Migration der Klappe in der Diastole, sowie eine untere Krone, die sich im Annulus öffnet und eine Migration in der Systole verhindert. Die THK ragt nur minimal in den LVOT vor, was das Risiko von Reizleitungsstörungen verringern soll. Der Einsatz ist sowohl transapikal als auch transfemoral möglich. Die ACURATE neo™ ist in drei Größen verfügbar und deckt Annulusdurchmesser von 21 bis 27 mm ab. Die flexible Einführschleuse ist in den Größen 18 und 20 french verfügbar, diese ist in **Abbildung 5** dargestellt.

Abbildung 5 Transfemorales Einführungssystem der ACURATE neo™ THK



Material provided courtesy of Boston Scientific. © 2021 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved

In jüngster Zeit wurde eine neue, expandierbare Schleuse entwickelt, die iSleeve™ (Boston Scientific, Marlborough, MA) - welche einen Durchmesser von 14 french hat, diese war zum Zeitpunkt der Datenerfassung dieser Studie jedoch noch nicht verfügbar. Die ACURATE neo™ wird im Gegensatz zu anderen SE-THK, in einem zweiseitigen Prozess von oben nach unten also *top-down* freigesetzt. Dieses Prinzip soll eine erhöhte hämodynamische Stabilität während der gesamten Prozedur gewährleisten. Während der Freisetzung ist im Vergleich zu anderen SE-THK im Allgemeinen kein *rapid pacing* notwendig.

2.2 Intraannuläre CENTERA™ THK

Die SE-CENTERA™ THK wurde im Februar 2018 für den europäischen Markt mit der CE-Zertifizierung zugelassen. Sie besteht aus einem im Vergleich zu anderen SE-THK kürzeren, konturförmigen Nitinol Stent sowie einer eingenähten dreisegelligen Klappe aus Rinderperikard (**Abbildung 6**). Ihre intraannuläre Lage und die niedrige Höhe des Stentgerüsts imitieren den anatomischen Aufbau der nativen Aortenklappe, und sollen durch Fokussierung der Radialkraft PVL verhindern.

Abbildung 6 Intraannuläre Centera™ THK

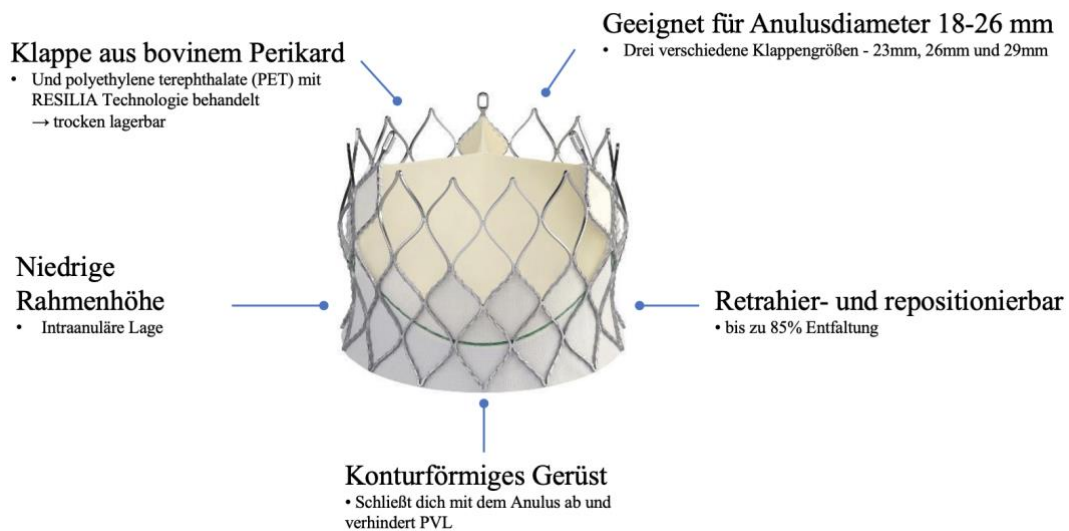


Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation

Sie wird transfemorale über ein 14 french motorisiertes Zuführungssystem und einen beweglichen Katheter implantiert, siehe **Abbildung 7**. Im Gegensatz zur ACURATE neo™ kann diese Prothese bei bis zu 85% Entfaltung wieder zurückgezogen und repositioniert werden, um ein optimales Implantationsergebnis zu erzielen. Die Klappe ist auf dem Einführungskatheter vormontiert und kann so in kurzer Zeit einsatzbereit gemacht und von einem einzigen Operateur implantiert werden. Drei verschiedene Klappengrößen - 23mm, 26mm und 29mm - decken einen Annulusdurchmesser zwischen 18 und 26 mm ab.

Abbildung 7 Einführungssystem der Centera THK

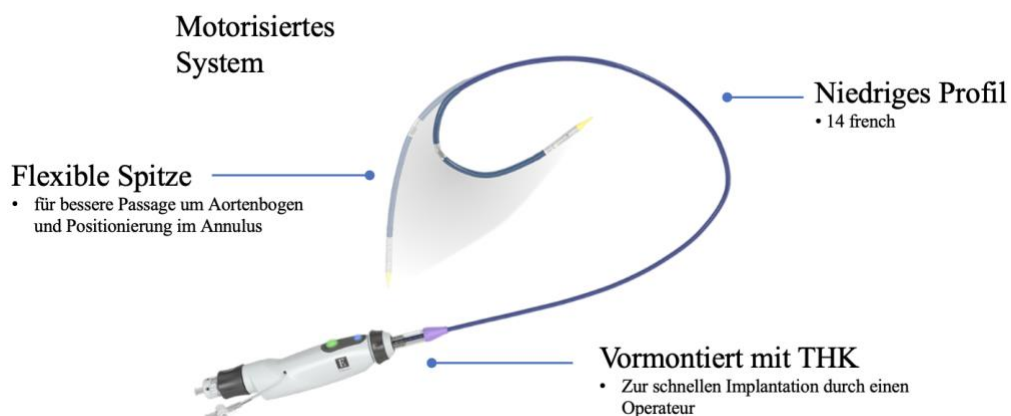


Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation

2.3 Patientenkollektiv

Zwischen Januar 2014 und Juli 2019 wurden in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München 1561 Patienten aufgrund einer symptomatischen, hochgradigen AS mit einer transfemorale TAVI behandelt. Hiervon ausgewählt wurden alle Patienten die entweder eine ACURATE neo™ oder eine CENTERA™ SE-THK erhalten haben, somit umfasste die betrachtete Studienpopulation insgesamt 395 Patienten. Die Vordiagnostik umfasste für alle Patienten ein 12-Kanal EKG, eine transthorakale Echokardiographie, sowie ein Planungs-CT (für Details siehe 2.4). Zudem erhielten Patienten mit unbekanntem Koronarstatus eine invasive Koronardiagnostik. Die Indikation zur TAVI wurde im interdisziplinären *Heart-Team* gestellt. Jeder Patient erhielt eine ausführliche ärztliche Aufklärung über den Eingriff. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag zum Zeitpunkt des Eingriffes für jeden Patienten vor. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (überarbeitete Version von 2013) durchgeführt, nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Technischen Universität München - Ethikvotum 5009/11. Die TAVI erfolgte stets im Hybrid-OP in Analgosedierung oder Vollnarkose durch das interdisziplinäre *Heart-Team*.

2.4 Planungs-Computertomographie

Bei 392 von 395 Patienten wurde präinterventionell eine multislice-Computertomographie der gesamten Aorta durchgeführt und mithilfe der FDA-zertifizierten Software 3Mensio (Pie Medical, Niederlande) analysiert. Dies erfüllt einen mehrfachen Zweck: zum einen können somit die femoralen Zugangswege ausgemessen werden und die Zugangsmöglichkeiten für die Einführungssysteme sowie eventuelle Engpässe oder ausgeprägte Schlingelungen der Aorta analysiert werden. Zum zweiten kann der Aortenannulus ausgemessen werden um über die geeignete Größe der THK zu entscheiden. Weiterhin kann der Koronarabstand gemessen werden um somit das Risiko eines Koronarostienverschluss eingeschätzt zu werden. Der Aortenannulus wurde durch multiplanare Rekonstruktionen, wie in den aktuellen Richtlinien empfohlen [59], ausgemessen. Hierbei werden der Durchmesser, der Umfang und die Fläche des Aortenannulus am tiefsten Punkt der Klappentaschen der Aortenklappe bestimmt. Die Bildgebung dient überdies dazu, den Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe, sowie dessen Verteilung festzustellen. Der Schweregrad der Verkalkung wurde visuell in zwei Gruppen "keine/leichtgradige/mäßige Verkalkung" und "schwere Verkalkung" dichotomisiert.

2.5 Definition der Endpunkte und *follow-up*

Das *Valve Academic Research Consortium* (VARC) ist ein unabhängiger Zusammenschluss akademischer Forschungsgruppen aus den USA und Europa auf dem Gebiet der TAVI, bestehend aus ärztlichen Experten, Statistikern, Repräsentanten der *US Food and Drug Administration* (FDA), sowie THK-Herstellern. Diese erarbeiteten erst die 2011 veröffentlichten VARC Kriterien [60], und dann 2012 die überarbeiteten VARC-II Kriterien [61], zuletzt 2021 die neuesten VARC-III Kriterien [62], welche während der Datenerhebung dieser Studie noch nicht veröffentlicht waren. Ziel war es eine international

einheitlichere Berichterstattung von Ergebnissen klinischer TAVI-Studien zu initiieren, um so Studienergebnisse besser vergleichbar zu machen. Die VARC-II stellt ausführliche Definitionen für peri- und postinterventionelle Komplikationen zur Verfügung, die in dieser Arbeit konsequent angewandt wurden. Außerdem wurden wichtige kombinierte klinische Endpunkte festgelegt, diese umfassen unter anderem *device success*, und *early safety at 30 days*.

2.5.1 *Device success*

Als primärer Endpunkt der vorliegenden Studie wurde der kombinierte VARC-II Endpunkt *device success* gewählt. Dieser Endpunkt liefert wichtige prozedurale Informationen zum technischen Erfolg der TAVI und umfasst folgende Komponenten: keine prozedurale Mortalität, korrekte Freisetzung einer einzigen THK in der anatomisch richtigen Position, gute Klappenfunktion - definiert als: kein Patient-Prothesen-*Mismatch*, durchschnittlicher postinterventioneller transvalvulärer Gradient <20 mmHg, Spitzenfluss Geschwindigkeit <3 m/s keine mittel- oder hochgradige PVL, sowie keine Konversion zur Sternotomie. Ergänzend zu *device success* wurde ein weiterer Endpunkt zur Beurteilung des prozeduralen Erfolgs - *procedural success* - definiert. Dieser umfasste: erfolgreichen vaskulären Zugang, Zuführung und Freisetzung der Klappe und erfolgreiches Zurückziehen des Einführungssystems. Die genauen Definitionen der einzelnen Kriterien sind dem VARC II Konsensuspapier zu entnehmen [61].

2.5.2 *Early safety at 30 days*

Als sekundärer Endpunkt wurde der kombinierte VARC-II Endpunkt *early safety at 30 days* erfasst. Der Endpunkt bestand aus folgenden Komponenten: Gesamtmortalität, Schlaganfall jeden Schweregrades, lebensbedrohliche Blutung, akutes Nierenversagen Stadium 2 oder 3 inklusive Nierenersatztherapie, Koronararterienverschluss mit Interventionsbedarf, schwere vaskuläre Komplikationen sowie Klappen assoziierte Dysfunktion mit Bedarf einer erneuten Intervention binnen 30 Tagen. Die genauen Definitionen der einzelnen Kriterien sind dem VARC II Konsensudokument zu entnehmen [61]. Das *follow-up* wurde in Form von Nachsorgeterminen in der Klappenambulanz der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum oder, wenn diese nicht wahrgenommen werden konnten, telefonisch und anhand externer Befunde durchgeführt. Um den klinischen Nutzen der Prozedur zu beurteilen, wurde die Dyspnoe der Patienten nach NYHA-Klassifikation vor, sowie 30 Tage nach TAVI erfasst. Unabhängige Neurologen dokumentierten das neurologische *Outcome* entsprechend der VARC-II Definition auf Grundlage der klinischen Symptomatik und zerebralen Bildgebung.

2.6 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnitt \pm Standardabweichung oder als Median \pm Interquartilabstand angegeben. *Follow-up* Ereignisraten wurden anhand von Kaplan-Meier Kurven dargestellt und p-Werte für den Gruppenvergleich durch den log-rank-Test berechnet. Um

Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt zu finden, wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell eingesetzt, adjustiert auf Unterschiede in den Baselinecharakteristika. Faktoren, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau <0.05 erreichten, wurden in die multivariable Regressionsanalyse einbezogen. Das THK Modell wurde unabhängig vom p-Wert der univariaten Analyse in das multivariable Modell einbezogen, um den Einfluss auf den primären Endpunkt zu evaluieren. Hinsichtlich des sekundären Endpunktes wurde ein Cox-Regressionsmodell erstellt, adjustiert für Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert <0.05 zeigten. Ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 wurde in allen Analysen als statistisch signifikant festgelegt.

Alle Berechnungen wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics (Version 25, SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States) und R (Version 3.3.2, The R Foundation, Vienna, Austria) am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 395 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 81.0 ± 6.0 Jahren und einem mittleren logistischen EuroScore I von 13.5% [8.0 - 21.1] in die Studie eingeschlossen - 53,4% der Patienten waren weiblich. Insgesamt stellte die untersuchte Patientengruppe ein typisches TAVI-Patientenkollektiv mit mittlerem Operationsrisiko dar. Je nach implantiertem Klappentyp wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: 317 Patienten wurden mit der ACURATE neo™ THK behandelt und 78 Patienten mit der CENTERA™ THK. **Tabelle 2** zeigt die Baseline Charakteristika der beiden Gruppen. Der einzig signifikante Unterschied war ein diskret erhöhter *Body Mass Index* in der ACURATE neo Gruppe ($26.6\% + 4.5$ vs. $25.5\% \pm 5.2$; $p=0.047$), der als klinisch nicht relevant gewertet wurde. In beiden Gruppen gab es hohe Raten typischer kardiovaskulärer Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung. Insbesondere die gleichmäßige Verteilung von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, pulmonaler Hypertonie und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung ist zu betonen. Im Aufnahme-EKG wiesen Patienten der ACURATE neo™ Gruppe numerisch mehr Vorhofflimmern (40.1% vs. 30.8% ; $p=0.130$) auf. Auch in den computertomographischen Abmessungen des Aortenannulus, zeigten sich die Aortenannuli gleich groß mit vergleichbaren Anteilen an schwerer Verkalkung in beiden Gruppen.

3.2 Prozedurale Ergebnisse

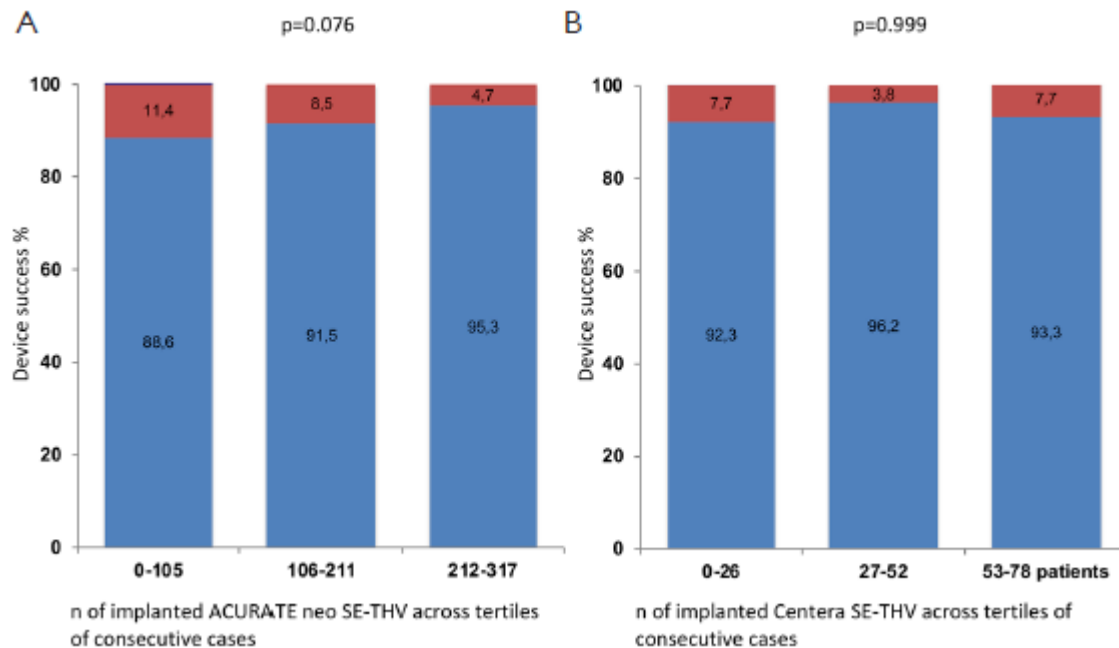
Im Gegensatz zur ACURATE neo™ THK, bei der alle 3 verfügbaren THK Größen etwa gleich häufig eingesetzt wurden (30.9% , 38.2% , 30.9%), wurde die CENTERA™ THK deutlich häufiger in der mittleren Größe verwendet (14.1% , 53.8% , 32.1%). Die prozeduralen Ergebnisse sind in **Tabelle 3** dargestellt. Empfänger der ACURATE neo™ THK wurden signifikant seltener in Analgosedierung therapiert als Empfänger der CENTERA™ THK (38.8% vs. 93.6% ; $p < 0.001$). Eine Prädilatation wurde bei beiden Klappen gleichhäufig durchgeführt, eine Postdilatation hingegen war häufiger in der ACURATE neo™ Gruppe notwendig, wobei das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht wurde (60.6% vs. 48.7% ; $p=0.057$). Dieser Unterschied erklärt am ehesten auch den signifikanten Unterschied in der Eingriffsdauer, welche bei der ACURATE neo™ THK mit 57.5 ± 22.1 Minuten durchschnittlich fast zehn Minuten länger als bei der CENTERA™ THK mit 48.1 ± 17.4 Minuten ($p < 0.001$) war. Entsprechend war auch die Durchleuchtungszeit in der ACURATE neo™ Gruppe länger (10.9 [9.0-13.5] min. vs. 10.9 [9.0-13.5] min.; $p=0.001$), wohingegen die verbrauchte Kontrastmittelmenge sich nicht unterschied (141.5 ± 47.3 ml vs. 140.6 ± 39.7 ml; $p=0.886$). Der prozedurale Erfolg lag bei beiden Klappen vergleichbar hoch (98.4% vs. 96.2% ; $p=0.196$). Prozeduraler Misserfolg war bei der ACURATE neo™ in zwei Fällen auf eine Annulusruptur, und in drei weiteren Fällen auf eine Klappenembolisation zurückzuführen. Ein Patient verstarb an den Folgen der periprozeduralen Annulusruptur in der ACURATE neo™ Gruppe. Bei einem weiteren Patienten kam es zu einem akuten Koronararterienverschluss, der mittels unmittelbarer perkutaner Koronarintervention erfolgreich

wiedereröffnet werden konnte. In der CENTERA™ Gruppe war es in zwei Fällen nicht möglich die Klappe in der vorgesehenen Position zu entfalten, weshalb der Eingriff abgebrochen wurde. In einem weiteren Fällen kam es zu einem schweren Klappen *recoil* – also einem Wiederzusammenfallen der THK nach Freisetzung aufgrund unzureichender Radialkraft trotz Nachdilatation, um die verkalkte native Klappe offen zu halten. In beiden Fällen bedurfte es der Implantation einer zweiten BE-THK.

3.3 *Device success*

Beide THK erzielten gute Ergebnisse bezüglich des primären kombinierten Endpunktes *device success* mit vergleichbaren Ergebnissen (93.6% vs. 91.8%; $p=0.598$). Die einzelnen Komponenten des Endpunktes *device success* finden sich in **Tabelle 4**. Für die numerisch höhere Rate an *device success* in der CENTERA™ Gruppe war hauptsächlich eine höhere PVL II+ Rate in der ACURATE neo™ Gruppe verantwortlich (4.7% vs. 1.3%; $p=0.214$). Bei sechs Empfängern einer ACURATE neo™ THK zeigten sich postinterventionell erhöhte transvalvuläre Gradienten. Dies betraf keinen Empfänger einer CENTERA™ THK (1.9% vs. 0% $p=0.603$). Insgesamt wurde bei drei Patienten eine Konversion zur offenen Operation mit Sternotomie notwendig – bei zwei (0.6%) Empfängern einer ACURATE neo™ und einem Empfänger (1.3%) einer CENTERA™ THK. Die Basischarakteristika je nach *device success* sind in **Tabelle 5** dargestellt: Patienten ohne *device success* wurden signifikant häufiger in Vollnarkose therapiert und hatten signifikant stärker verkalkte Annuli. In der multivariaten Regressionsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen dem Klappentyp und *device success* gezeigt werden [Odds ratio, 1.410; 95% Konfidenz Intervall: 0.518–3.840; $p=0.502$]. Auch Vollnarkose und starke Annulusverkalkung zeigten sich in der multivariate Regressionsanalyse nicht als Prädiktoren für einen niedrigeren *device success*, siehe **Tabelle 6**. Der Umgang mit einem neuen Klappensystem birgt für den Interventionalisten - trotz Erfahrung mit anderen Klappensysteme - Herausforderungen. Der *device success* wurde in drei aufeinander folgenden Zeitintervallen getrennt betrachtet, um den potenziellen Einfluss wachsender Erfahrung im Umgang mit der neuen THK zu untersuchen. **Abbildung 8** veranschaulicht die Ergebnisse für die untersuchten THKs: Es konnte keine signifikante Zunahme des *device success* in den drei aufeinander folgenden Terzilen festgestellt werden ($p=0.076$).

Abbildung 8 Raten an *device success* nach Terzilen konsekutiver Patienten, die mit ACURATE neo™ SE-THK (A) und CENTERA™ SE-THK (B) behandelt wurden



Quelle: [63]

3.4 Intrahospitale Ereignisse

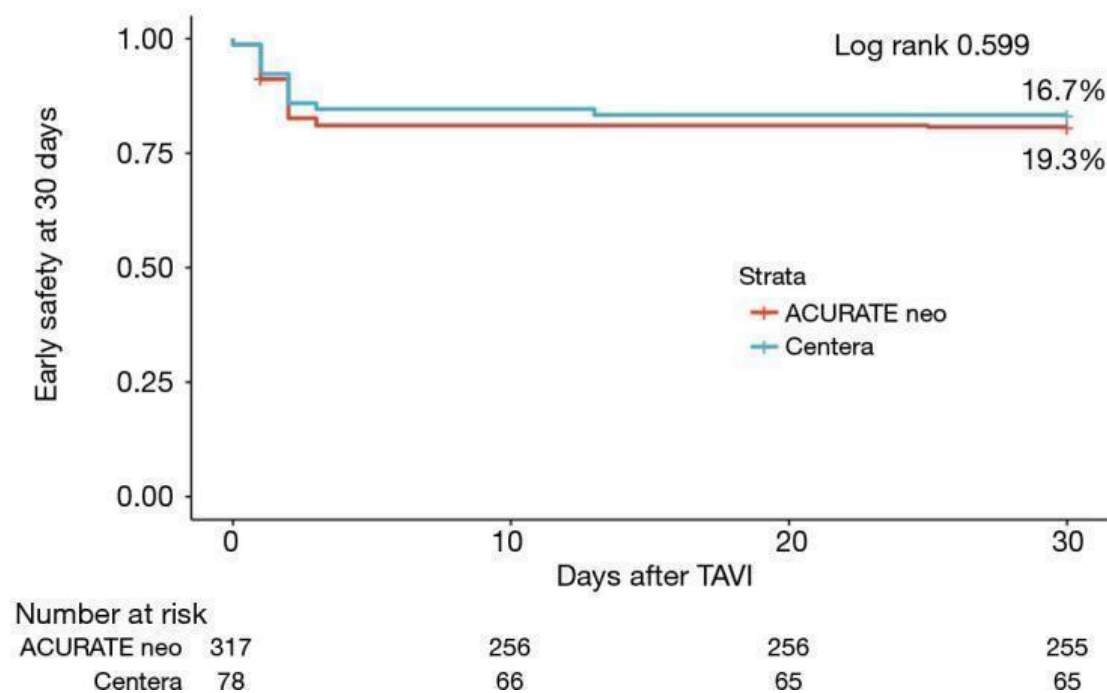
Zu intrahospitalen Komplikationen kam es in beiden Gruppen vergleichbar selten. In **Tabelle 7** sind diese für beide Klappen dargestellt. Beide Gruppen zeigten niedrige SMI-Raten im einstelligen Bereich (ACURATE neo™ 8.4% vs. CENTERA™ 7.1%; $p=0.726$). Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen traten numerisch häufiger in der ACURATE neo™ Gruppe auf, jedoch ohne statistische Signifikanz (17.0% vs. 10.3%; $p=0.140$). Empfänger einer CENTERA™ THK erlitten häufiger intrahospitale Schlaganfälle, das Signifikanzniveau wurde knapp nicht erreicht (1.3% vs. 5.1%; $p=0.052$). In beiden Gruppen kam es zu je zwei schweren und je zwei leichten Schlaganfällen (ohne residuale Alltagseinschränkungen). Lebensbedrohliche Blutungen (4.4% vs. 3.8%; $p=0.999$) und akutes schweres Nierenversagen (AKIN 2/3: 1,3% vs. 0%; $p=0.999$) waren in beiden Gruppen gleich selten.

3.5 30 Tage-Outcome und der kombinierte Endpunkt *early safety at 30 days*

Das 30-Tage *follow-up* wurde für alle 395 eingeschlossenen Patienten vollständig erfasst, die Ergebnisse inklusive des kombinierten Endpunktes *early safety at 30 days* sind in **Tabelle 8** zu sehen. Zwischen Entlassung und dem ersten Nachsorgetermin nach 30 Tagen verstarb kein weiterer Patient – demnach lag die Mortalität im gesamten Kollektiv bei 0.2% (1/365) nach 30 Tagen. Fünf weitere Patienten in der ACURATE neo™ Gruppe benötigten eine SMI nach Entlassung ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zu verursachen (insgesamt 10.2% vs. 7.1%; $p=0.438$). Wie auch in der Kaplan Meier Überlebenskurve in **Abbildung 9** veranschaulicht, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen

den Klappen im Erreichen des kombinierten Endpunktes *early safety at 30 days* (19.3% vs. 16.7%; log-rank=0.599). Nach Entlassung traten keine weiteren koronararteriellen Verschlüsse, schwere vaskuläre Komplikationen und Nierenversagen in den beiden Gruppen mehr auf. Auffällig ist jedoch der signifikante Unterschied in der Schlaganfallrate zwischen der Gruppe: nach 30 Tagen erlitten weitere zwei Patienten der CENTERA™ Gruppe einen Schlaganfall. Somit ergaben sich nach 30 Tagen eine signifikant niedrigere Schlaganfallraten in der ACURATE neo™ verglichen mit der CENTERA™ Gruppe (1.6% vs. 6.4%; p=0.015).

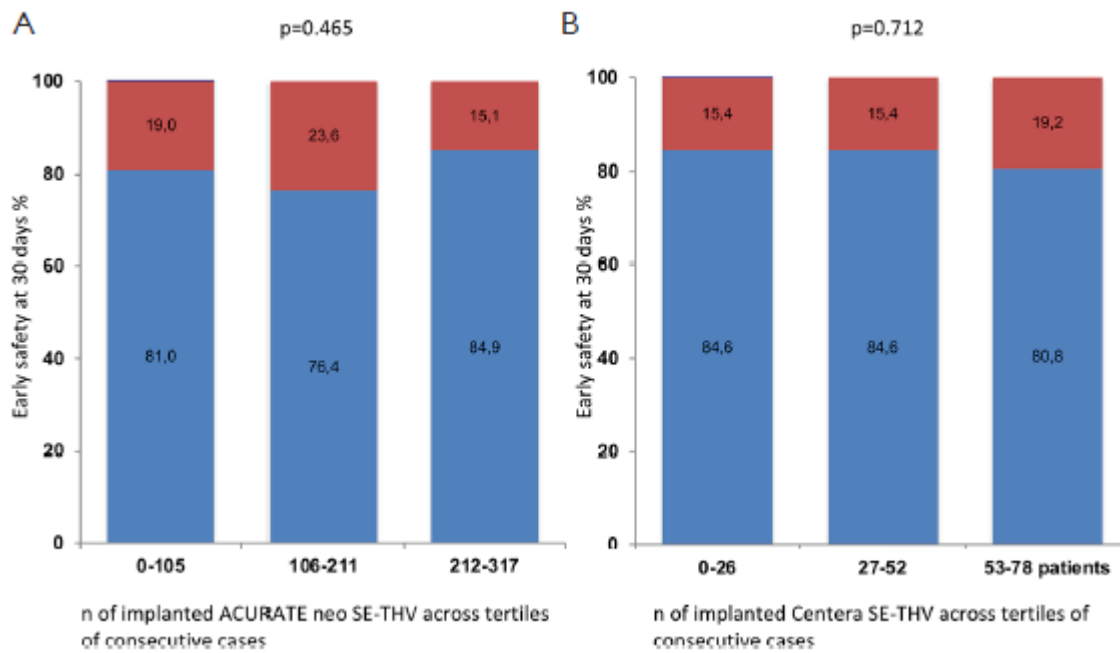
Abbildung 9 Kaplan-Meier Überlebenskurven für den kombinierten Endpunkt *early safety at 30 days*



Quelle: [63]

Die Baseline Charakteristika je nach Erreichen des Endpunktes *early safety at 30 days* sind in **Tabelle 9** dargestellt. Signifikante Unterschiede waren eine niedrigere Ausgangs-GFR (47.9 ± 14.9 vs. 54.5 ± 19.9 , $p=0.007$), häufigere vorbestehende Rechtsschenkelblöcke (13.5% vs. 5.6%; $p=0.017$) und häufigere vorbestehende Linksschenkelblöcke (16.2% vs. 7.2%; $p=0.014$) in der Gruppe, die den Endpunkt erreichte. Eine Cox Regressionsanalyse ergab das weibliche Geschlecht, sowie vorbestehender Links- oder Rechtsschenkelblock als unabhängige Prädiktoren des Endpunktes *early safety at 30 days*, siehe **Tabelle 10**. Ein Zusammenhang zwischen *early safety at 30 days* und dem THK Modell konnte hingegen nicht gezeigt werden (OR: 1.324, 95% Konfidenz Intervall: 0.325-5.398; $p=0.696$). Letztlich wurde auch der Einfluss einer potenziellen Lernkurve der Operateure auf das 30-Tage Ergebnis untersucht. Wie in **Abbildung 10** zu sehen, veränderte sich das *Outcome* in aufeinander folgenden Zeitintervallen für die untersuchten THK nicht.

Abbildung 10 Raten des kombinierten Endpunkts *early safety at 30 days* nach Terzilen konsekutiver Patienten, die mit ACURATE neo™ SE-THK (A) und CENTERA™ SE-THK (B) behandelt wurden

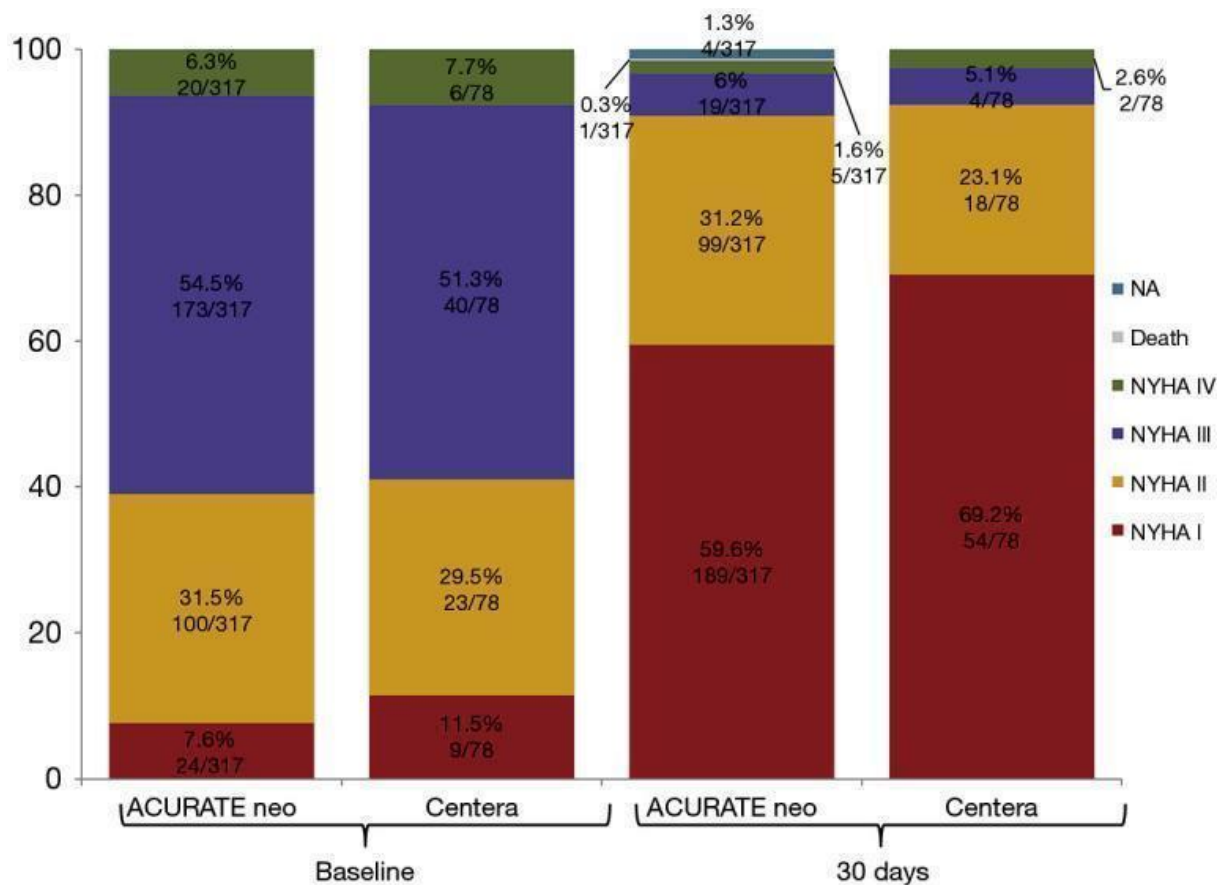


Quelle: [63]

3.6 Symptomatik

30 Tage nach Intervention konnte die NYHA-Klasse bei 98.2% (n=388/395) der Patienten erfasst werden. Hiervon zeigten 80.9% eine Symptomverbesserung von mindestens einer funktionellen NYHA-Klasse nach TAVI. Bei beiden Klappen waren >92% der Patienten nach dem Eingriff in NYHA Klasse I oder II (92.3% vs. 94.7%; p=0.463). Insgesamt verblieben 5.8% der Patienten in NYHA Klasse III (ACURATE neo™: 6%; CENTERA™: 5.1%) und 1.5% in NYHA Klasse IV (ACURATE neo™: 1.6%; CENTERA™: 2.6%). **Abbildung 11** veranschaulicht die Symptomverbesserung anhand der NYHA-Klasse vor und nach Intervention abhängig vom verwendeten Klappentyp.

Abbildung 11 NYHA-Klassen, vor und 30 Tage nach TAVI

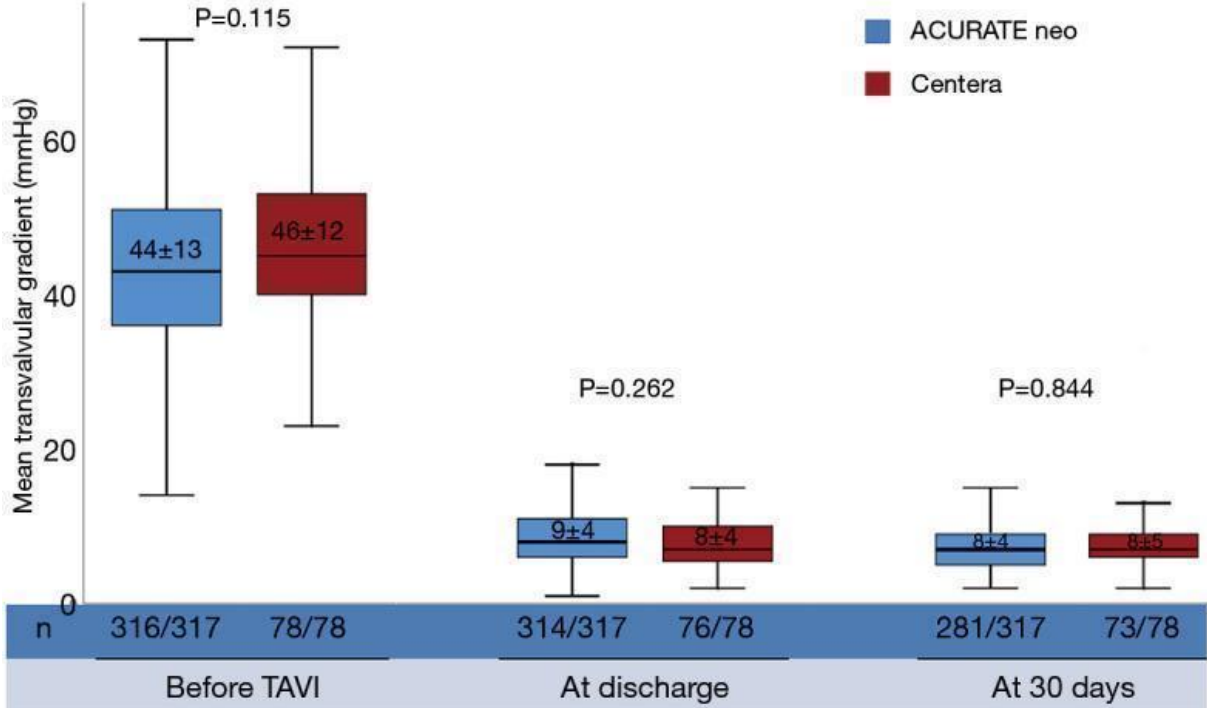


Quelle: [63]

3.7 Hämodynamik

Eine hämodynamische Beurteilung der Prothesenfunktion nach 30 Tagen mittels transthorakaler Echokardiographie stand für 92.7% der ACURATE neo™ Patienten und 94.9% der CENTERA™ Patienten zur Verfügung. Nach TAVI konnte eine deutliche Verringerung des durchschnittlichen transvalvulären Druckgradienten unabhängig vom verwendeten Klappen-Typ erzielt werden. **Abbildung 12** zeigt den mittleren transvalvulären Gradienten vor TAVI, bei Entlassung sowie 30 Tage nach TAVI für die verschiedenen THK. Für beide Prothesen konnte durch die TAVI der mittlere transvalvuläre Gradient auf Werte im einstelligen Bereich gesenkt werden. Die Ergebnisse waren nach 30 Tagen konstant. Erhöhte Gradienten >20 mmHg nach dem Eingriff traten bei 1.9% (6/317) ACURATE neo™ THK Empfängern und gar nicht bei CENTERA™ THK Empfängern auf (p = 0.601).

Abbildung 12 Durchschnittlicher transvalvulärer Gradient nach THK vor TAVI, bei Entlassung und nach 30 Tagen



Quelle: [63]

4 Diskussion

In dieser deskriptiven, retrospektiven Studie wurden zwei SE-THK der neuesten Generation - die intraannuläre CENTERA™ THK und die supraannuläre ACURATE neo™ THK - erstmalig hinsichtlich ihrer prozeduralen und klinischen Ergebnisse nach 30 Tagen anhand zweier etablierter VARC-II Endpunkte miteinander verglichen. Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 395 Patienten von welchen 78 eine CENTERA™ THK und 317 eine ACURATE neo™ THK erhielten. Aufgrund des unerwarteten Marktrückzugs der CENTERA™ THK durch den Hersteller Edwards Lifesciences werden zukünftig zu dieser Klappe keine neuen Daten erhoben werden können. Deshalb wurden die vorhandenen Daten zu diesen Klappen innerhalb der gegebenen Grenzen ausgewertet, um so hypothesengenerierend für nachfolgende THK-Modelle mit ähnlichem Design zu fungieren und den Wissensschatz der TAVI-Fachgemeinde zu erweitern.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden: Beide THK zeigten sich hinsichtlich der kombinierten Endpunkte *device success* und *early safety at 30 days* auf hohem Niveau vergleichbar mit sowohl niedrigen SMI- als auch PVL-Raten, welche in der Vergangenheit als Schwachstellen der SE-THK galten. Sowohl mit der supraannulären als auch mit der intraannulären THK konnten niedrige transvalvuläre Gradienten im einstelligen Bereich erzielt werden. Die numerisch höheren Raten vaskulärer Komplikationen bei Empfängern einer ACURATE neo™ THK sollten in der nächsten Generation der Klappe mit kleineren Einführungssystem reduziert werden. Die erhöhten Raten schwerer vaskulärer Komplikationen der CENTERA™ THK, welche zeitgleich mit dem Marktrückzug der Klappe publik wurden, konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Auffällig war die Assoziation der CENTERA™ THK mit signifikant höheren Schlaganfallraten nach 30 Tagen.

4.1 Patientenkollektiv und präinterventionelles Risikoprofil

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs spiegelt mit 81 Jahren das Durchschnittsalter von TAVI-Patienten in Deutschland während des Untersuchungszeitraumes wider. Da nach wie vor fortgeschrittenes Alter ein wichtiges Entscheidungskriterium für eine TAVI darstellt beziehen sich auch die meisten TAVI Studien auf diese Altersgruppe [27,28,47]. Der etwas höhere Frauenanteil in dieser Studie spiegelt die Geschlechterverteilung in Deutschland in dieser Altersgruppe wider. Die vorliegende Studie schloss ein Patientenkollektiv mit intermediärem präoperativem Risikoprofil ein. Somit war das Risikoprofil der Patienten vergleichbar mit dem der randomisierten SCOPE I und II-Studien und des multizentrischen MORENA-Registers bezüglich ACURATE neo™ THK sowie mit dem prospektiven CENTERA™-EU Trial für die CENTERA™ THK [55–57,64]. Aufgrund der homogenen Verteilung der demographischen Daten und Komorbiditäten zwischen den zwei Behandlungsgruppen wurde auf ein *Propensity Score Matching* verzichtet. Der einzige signifikante Unterschied eines um einen Punkt höherer *Body mass index* in der ACURATE neo™ Gruppe wurde als klinisch nicht relevant gewertet.

4.2 Eingriffsdauer und Anästhesie

Eine längere Eingriffsdauer ist mit einer längeren Narkosezeit bzw. Zeit der Analgosedierung sowie einer erhöhten Rate periinterventioneller Komplikationen vergesellschaftet [65]. Daher wie auch aus gesundheitsökonomischen Gründen ist eine Verkürzung der Interventionszeit erstrebenswert.

Der Eingriff dauerte in der vorliegenden Analyse in der ACURATE neo™ Gruppe im Durchschnitt knapp 10 Minuten länger als in der CENTERA™ Gruppe. Dieser signifikante Unterschied in der Prozedurdauer lässt sich am ehesten durch die höhere Rate an Vor- und Nachdilataionen in der ACURATE neo™ Gruppe erklären. Des Weiteren war bei der Entwicklung der CENTERA™ THK ein zentrales Konzept, die Implantation möglichst zeitsparend durch einen einzelnen Operateur zu ermöglichen. Daher wird die Klappe vormontiert auf dem Führungskatheter geliefert und bedarf folglich einer deutlich kürzeren Vorbereitungszeit von <5 Minuten als die ACURATE neo™ THK, was sich als zukunftsweisendes Konzept herausstellen könnte. Weiterhin wurden in der vorliegenden Analyse mit 93.6% signifikant mehr CENTERA™ THK-Empfänger in Lokalanästhesie interveniert als ACURATE neo™ THK-Empfänger mit nur 38.8%. Während Studien bisher keine Auswirkung der Anästhesieform auf die 30-Tage Mortalität zeigen [48,66], scheint es doch Vorteile der Lokalanästhesie zu geben: diese beinhalten eine kürzere Eingriffsdauer, einen kürzeren Intensivstationsaufenthalt, niedrigere Raten an postprozeduralem Delir und weniger post-prozedurale Komplikationen. Des Weiteren konnte eine Analyse von 16,543 Patienten aus dem *German Aortic Valve Registry* [67] eine niedrigere Frühsterblichkeit belegen. Die Vollnarkose hingegen bietet die Möglichkeit zur visuellen Überwachung des Eingriffs via transösophagealer Echokardiographie und eliminiert das Risiko unerwarteter Patientenbewegungen, welche zum Zeitpunkt der Implantation zu schweren Komplikationen führen können. Ein Grund für die häufigere Intervention in Lokalanästhesie in der CENTERA™ Gruppe könnte sein, dass der Großteil der Empfänger einer CENTERA™ THK zu einem späteren Zeitpunkt behandelt wurden als die Empfänger einer ACURATE neo™ THK. In den letzten Jahren ließ sich insbesondere an großen Zentren eine Abnahme der Eingriffe unter Vollnarkose beobachten. Während beispielsweise in der PARTNER IA Studie noch 100% unter Vollnarkose durchgeführt wurden [25] waren es in der PARTNER 3 Studie nur noch 33.3% [29]. In der SCOPE I Studie von 2019 [29,55] wurden beispielsweise nur noch 25% der ACURATE neo™ THK und 23% der SAPIEN 3™ THK unter Vollnarkose implantiert. In der CENTERA™ Zulassungsstudie 2017 wurden sogar nur 11.6% der Eingriffe unter Vollnarkose vorgenommen [57].

4.3 Prozedurales Outcome und *device success*

Der kombinierte VARC II Endpunkt *device success* stellt als Zusammenfassung schwerer periprozeduraler Komplikationen ein objektives Maß für den prozeduralen Erfolg und die kurzfristige Klappenfunktionalität dar. Diese sind für den Patienten und daher auch für den Vergleich zwischen einzelnen Klappentypen entscheidend. Obwohl die VARC II Kriterien zunehmend für die Berichterstattung in der TAVI-Literatur genutzt werden, beschränkt sich diese häufig noch immer auf

die intrahospitalen Ereignisse während die kombinierten Endpunkte *device success* und *early safety at 30 days* nicht berichtet werden [68–70], was einen direkten Vergleich des prozeduralen Erfolgs und der Sicherheit erschwert. In dieser Analyse fanden sich vergleichbare Raten an *device success* von 91.8% für ACURATE neo™ und 93.6% für die CENTERA™ SE-THK. In der Literatur reichen die Angabe zum *device success* für die ACURATE neo™ von 89% bis 98.7% [51,64,71]. Für die CENTERA™ SE-THK beschränken sich die vorhandenen Daten auf die CENTERA™-EU-Studie, welche eine Rate von 96.4% berichtet [57]. Fehlender *device success* war in der ACURATE neo™ Gruppe hauptsächlich auf höhergradige PVL zurückzuführen. Fehlender Erfolg bei der CENTERA™ THK war überwiegend auf die Implantation mehrerer THKs zurückzuführen. Diese beiden Aspekte sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

4.3.1 Paravalvuläre Leckage

Höhergradige PVL gehörten in der Vergangenheit zu den Schwachstellen der SE-THK [47]. Im Vergleich zu BE-THK besitzen sie eine geringere Radialkraft und sind daher insbesondere bei stark verkalkten Aortenannuli, wo eine ausreichende Adhäsion bei groben Oberflächenunregelmäßigkeiten nicht erreicht wird, mit höheren Raten an PVL II+ assoziiert [72–74]. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu höheren PVL II+ Raten bei der ACURATE neo™ im Vergleich zur CENTERA™ SE-THK.

Bei der ACURATE neo™ THK lag die PVL II+ Rate in der vorliegenden Studie dennoch mit 4.7% bereits niedriger als in vergleichbaren Studien zu dieser Klappe. So berichtete eine Metaanalyse von 1256 Patienten von Gozdek et al. eine durchschnittliche Rate an PVL II+ von 11.7% für die ACURATE neo™ THK [75]. Aus den derzeit verfügbaren randomisierten Studien zur ACURATE neo™ THK zeigen sich PVL II+ Raten zwischen 9% und 10% [55,56]. Eine mögliche Erklärung für die niedrigeren PVL II+ Raten der ACURATE neo™ THK in dieser Studie, könnten die überdurchschnittlich häufige Durchführung von Nachdilatationen sein, die zu einem dichteren Anliegen der Klappe am nativen Annulus und damit geringerer Insuffizienz führt. Hierfür spricht, dass eine Nachdilatation häufiger als in vergleichbaren Studien zu dieser THK war [55,56,76]. Außerdem zeigte sich in der ACURATE neo™ Gruppe tendenziell eine Zunahme des *device success* über drei aufeinanderfolgende Zeitintervalle. Dies könnte mit einer Zunahme an Nachdilatationen zusammenhängen, die sich im Laufe der Zeit als sinnvolle Maßnahme zur Verringerung von PVL herausstellte. Ob Nachdilatation die Lösung für das Problem der höheren Raten an PVL für die SE-THK darstellt gilt es in zukünftigen Studien auch in Abwägung etwaiger negativer Konsequenzen wie höherer SMI-Raten [77] oder höheren Schlaganfallraten [78] durch vermehrte mechanische Manipulation zu untersuchen. Ein weiterer wichtiger Punkt, der womöglich die niedrigere PVL-Rate der ACURATE neo™ in der vorliegenden Studie erklärt, ist eine Vorselektion der Patienten. Da in diesem Zentrum neben den beiden hier untersuchten SE-THK auch andere Klappentypen implantiert werden, ist es möglich, dass Patienten mit stark oder unregelmäßig verkalkten Annuli a priori eher für eine BE-THK als für eine SE-THK

ausgewählt wurden. Diese Entscheidung oblag prinzipiell der Expertise des hiesigen *Heart-Teams*. Obwohl in dieser Studie die Rate schwerer Verkalkungen zwischen den untersuchten Gruppen ausgeglichen war, zeigte sich diese, im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven, die mit einer SE-THK behandelt worden sind, niedriger.

In Anbetracht der wachsenden Evidenz für die negativen Auswirkungen höhergradiger PVL auf Mortalität und Morbidität [27,33] besteht diesbezüglich grundsätzlich weiterhin Bedarf zur Weiterentwicklung und Verbesserung. Die klinische Relevanz von leichtgradiger PVL bleibt zum heutigen Zeitpunkt umstritten. So zeigten die amerikanische Registerstudie von Pibarot et al. bei 1.661 SAPIEN 3™ THK-Empfängern zwar eine Assoziation von PVL II+ mit der Mortalität nach einem Jahr, nicht jedoch für leichtgradige PVL [33]. Eine Metaanalyse von Ando et al. hingegen, in der insgesamt Daten von 21.018 Patienten analysiert wurden, zeigte bei einer *follow-up* Periode zwischen sechs Monaten und fünf Jahren eine um 26% erhöhte Mortalität bei Patienten mit leichtgradiger PVL im Vergleich zu Patienten ohne oder nur minimaler PVL [79]. Es ist zu vermuten, dass in einem stark kardial vorerkrankten Patientenkollektiv - langjähriger Druckbelastung und folglich Hypertrophie des linken Ventrikels, häufiger arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung - bereits eine milde PVL ausreicht um über eine erhöhte Vorlast und Volumenbelastung des linken Ventrikels eine Zunahme der kardialen Mortalität zu bewirken. Da allerdings ein höherer Grad an Verkalkung mit einer höheren Langzeit-Mortalität der AS assoziiert zu sein scheint [80,81] und gleichzeitig mit einem häufigeren Auftreten von PVL, könnte die PVL nur ein Nebenprodukt bei Patienten mit per se erhöhtem Risiko sein. Die Auswirkungen leichtgradiger PVL auf das *Outcome* müssen zukünftig, insbesondere vor dem Hintergrund immer jünger werdender Patienten, besser untersucht werden. Die im April 2020 CE gekennzeichnete neue ACURATE neo™ 2 wurde mit Bezug auf diese Problematik bereits mit einem um 60% vergrößerten äußeren *skirt* versehen um eine bessere Abdichtung des Annulus zu gewährleisten und somit PVL-Raten zu minimieren. Bisher wurden vielversprechende erste Ergebnisse in zwei unabhängigen multizentrischen Registerstudien erzielt, mit insgesamt niedrigen PVL II+-Raten von 2.7% bis 3.1% bei gleichzeitig niedrigen SMI-Raten von 6% und 11.2% bei Entlassung [82,83]. Im Vergleich zur SCOPE II-Studie zeigte das Early NEO2-Register eine signifikante Reduktion von PVL II+ von 9.2% auf 2.7% mit der neuen Generation im Vergleich zu ihrem Vorgänger [56,83]. Die Datenlage bezüglich der CENTERA™ THK beschränkt sich auf eine Studie: die CENTERA™-EU Studie berichtete eine Rate von nur 0.6% höhergradiger PVL nach 30 Tagen [58] und 0% nach einem Jahr [57]. Damit schneidet die CENTERA™ THK sowohl in der vorliegenden als auch in der CENTERA™-EU Studie sehr vorteilhaft ab im Vergleich zu anderen SE-THKs der neuesten Generation. Zum Vergleich: das neueste Modell der CoreValve™ Familie - die Evolut™ PRO - erbrachte in ersten Studien PVL II+ Raten von 0 – 5.7% [76,84], und wie oben bereits erwähnt zeigte auch die ACURATE neo™ THK deutlich höhere PVL II+ Raten in Vorstudien [55,56]. Eine Erklärung für die besonders niedrige PVL-Rate bei der CENTERA™ THK könnte im Design der Klappe liegen. Die CENTERA™ ist eine THK mit kurzem Gerüst und intraannulärem Sitz. Sie fokussiert ihre

Radialkraft daher auf eine kleinere Kontaktfläche mit dem nativen Aortenannulus als supraannuläre THK, baut daher mehr Druck pro Fläche auf und schließt diesen dichter ab, was PVL vermindert. Als besonderes Merkmal verfügt die CENTERA™ THK über eine einzigartige an die Anatomie der nativen Aortenklappe angepasste, taillierte Form, welche zur besseren Adhäsion der Klappe mit dem nativen Aortenannulus beitragen soll. Zusammengefasst deutet einiges darauf hin, dass nicht primär die Lage der Klappe bezüglich des Annulus, sondern vielmehr das Wechselspiel vieler einzelner Charakteristika einer THK – Form, Lage, Grad an *Oversizing*, Vor- und Nachdilatation, Präzision der Implantation – über das Ausmaß an PVL entscheidet. Genauso bedarf es einer differenzierteren Betrachtung der Interaktion unterschiedlicher Grade an Annulusverkalkung mit verschiedenen THK Designs. Weiterhin könnte bei der CENTERA™ THK die Möglichkeit zur Repositionierung zur Verringerung der PVL-Raten beigetragen haben. Dagegen spricht jedoch, dass auch andere Klappen die vollständig repositionierbar sind, wie die Evolut™ PRO, bisher keine vergleichbar niedrigen PVL-Raten erreichten (s.o.).

4.3.2 Hämodynamische *Performance*

Das hämodynamische Ergebnis nach TAVI hängt von vielen Faktoren ab, unter Anderem: Grad und Verteilung der Verkalkung, Größe und Anatomie der nativen Aortenklappe sowie der verwendeten THK-Größe im Bezug auf die Körperoberfläche des Patienten. Erhöhte Gradienten unmittelbar nach dem Eingriff sind am häufigsten auf ein Patient-Prothesen-*Mismatch* zurückzuführen, welches Folge einer Unterschätzung des Annulusumfangs im Planungs-CT ist. Das notwendige Herzzeitvolumen des Individuums kann durch den relativ zur Körperoberfläche des Patienten zu kleinen Annulus der Klappe nur durch erhöhte Flussgeschwindigkeiten aufgebracht werden.

Insbesondere aufgrund der immer jünger werdenden Patienten rückt die Frage nach der Langlebigkeit von THK zunehmend in den Fokus der Forschung. Klappendegeneration als Grund für erhöhte Mortalität und Re-Operationen ist beim SAVR wohlbekannt und quantifiziert [85–87] und vergleichbare Prozesse wurden für die biologischen THK beschrieben [88,89]. Die Ursachen für Klappendegeneration lassen sich in 4 Entitäten unterteilen: strukturelle- und nicht-strukturelle Klappendegeneration, Endokarditiden und Klappenthrombosen. All diese Prozesse lassen sich echokardiographisch in Form eines Anstiegs der transvalvulären Gradienten oder der Aorteninsuffizienz objektivieren [90].

Die klinische Relevanz leicht erhöhter transvalvuläre Gradienten sowie der Zusammenhang mit schnellerer Klappendegeneration ist umstritten. Bei chirurgischen Bioprothesen ist eine Assoziation zwischen der Höhe der Gradienten und einer Zunahme klinischer Beschwerden und schlechteren Langzeitergebnissen bekannt [91]. Eine kürzlich durchgeführte Analyse aus dem FRANCE-2-Register zeigte weiterhin eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit anhaltend erhöhten Gradienten nach einem Jahr im Vergleich zu Patienten ohne erhöhte Gradienten [92]. Es sind weitere Studien erforderlich, um dieses Thema vollständig zu verstehen.

In den letzten Jahren etablierte sich die subklinische Klappenthrombose von THKs als mögliche Ursache erhöhter transvalvulären Gradienten mit klinischen Folgen in Form von vermehrten TIAs und Schlaganfällen [93]. Die RESOLVE- und SAVORY-Register identifizierten in 12% der Fälle 3 Monate nach TAVI/SAVR subklinische Klappenthrombosen, wobei dies vermutlich weitgehend ein unterdiagnostiziertes Problem darstellt. Eine orale Antikoagulation zeigte sich im Gegensatz zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung wirksam in Prävention und Therapie der Klappenthrombosen [94]. Angesichts dieser Ergebnisse sind weitere Studien erforderlich, um die klinischen und klappenbezogenen Auswirkungen einer subklinischen Klappenthrombose und die Relevanz und Sinnhaftigkeit einer Antikoagulation besser zu verstehen. Weiterhin gibt es bislang keine Hinweise darauf, dass es einen Unterschied im Auftreten bei Klappen verschiedener Designs gibt.

In der vorliegenden Studie zeigten beide Klappen vergleichbar niedrige mittlere transvalvulären Druckgradienten im einstelligen Bereich nach TAVI. Erhöhte Gradienten > 20 mmHg traten numerisch häufiger in der ACURATE neo™ Gruppe auf, jedoch ohne statistische Signifikanz und waren am ehesten auf Patient-Prothesen-Mismatch zurückzuführen. Die insgesamt niedrigen transvalvulären Gradienten bei der ACURATE neo™ THK zeigten sich auch in einer Metaanalyse von Gozdek et al., in der diese signifikant niedriger als bei der intraannulären SAPIEN 3™ THK lagen [75]. Vergleichbar niedrige Gradienten konnten auch für andere THKs mit supraannulärem Design, wie der Evolut™ PRO erreicht werden [76]. Besonders hervorzuheben sind hingegen die niedrigen Gradienten der CENTERA™ THK. Aufgrund der bisherigen Erfahrung mit anderen intraannulären Klappen wie der SAPIEN™ Familie wären durchschnittlich höhere Gradienten zu erwarten. Im Gegensatz hierzu zeigte die CENTERA™ THK sowohl in dieser Analyse als auch im CENTERA™-EU Trial transvalvuläre Gradienten vergleichbar mit THK mit supraannulärem Design. Eine mögliche Erklärung für die günstigen hämodynamischen Ergebnisse der CENTERA™ THK könnte mit ihrem geometrischen Design zusammenhängen, das die natürliche Anatomie der Aortenwurzel imitiert und eine adaptive Abdichtung des natürlichen Rings mit reduzierter Gewebeinterferenz ermöglicht, was zu einem physiologischen Blutfluss und niedrigen transvalvulären Gradienten führt. Die hämodynamische *Performance* blieb in der vorliegenden Studie für beide Klappen nach 30 Tagen unverändert.

4.4 Klinisches *Outcome* und *early safety at 30 days*

Der kombinierte VARC II Endpunkt *early safety at 30 days* beinhaltet eine Reihe schwerwiegender Komplikationen, die mit einer Zunahme von Morbidität und Mortalität einhergehen, und trägt wie der kombinierte Endpunkt *device success* zur Vergleichbarkeit zwischen Studienresultaten bei. In der aktuellen Literatur finden sich Raten zwischen 10.6 % und 15.8% [52,55,56,76] für die ACURATE neo™ SE-THK, während dieser Endpunkt für die CENTERA™ SE-THK noch nicht berichtet wurde. In der vorliegenden Analyse fanden wir vergleichbare kumulative Raten des zusammengesetzten Endpunkts von 19.3 % bzw. 16.7% für den ACURATE neo™ SE-THK bzw. der CENTERA™ SE-

THK. Die leicht höheren Ergebnisse in dieser Studie wurden in beiden Gruppen vorwiegend durch schwere vaskuläre Komplikationen getrieben.

Es zeigte sich nach 30 Tagen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der meisten *Outcome* Parameter, einschließlich Mortalität, lebensbedrohlicher Blutungen, koronarer Obstruktion und SMI-Raten. Einige Besonderheiten sind jedoch hervorzuheben.

4.4.1 Schrittmacherimplantation

Permanente Herzschrittmacher-Implantationen bleiben weiterhin eine der häufigsten Komplikationen nach TAVI. In einer Metaanalyse zu SMI nach TAVI mit 17,139 Patienten zeigten sich Inzidenzen zwischen 2.3% und 36.1% [77]. Initial lagen die SMI-Raten bei SE-THK deutlich höher als bei BE-THK [47], durch technischen Fortschritt der Prothesen und Anpassung der Implantationsstrategie konnten SMI-Raten jedoch auch mit SE-THK gesenkt werden. Dennoch zeigten sich auch in der zweiten/dritten Generation die SMI-Raten durchschnittlich höher bei Empfängern einer Evolut™ R THK im Vergleich zu einer SAPIEN 3™ THK [48]. In der aktuell neuesten Generation der Evolut™ Serie, der Evolut™ PRO THK ergaben sich in einer Zwischenanalyse der klinischen Optimize PRO Studie (NCT04091048) deutlich reduzierte SMI-Raten von 8.8% nach 30 Tagen [95]. Besondere Beachtung fanden vor diesem Hintergrund die deutlich reduzierten SMI-Raten in den ersten Studien zur ACURATE neo™ THK von 2.3% - 12% [50–55,76,96]. Übereinstimmend fand sich in der vorliegenden Studie eine niedrige Rate von 10.2% für die ACURATE neo™ THK. Die besonders niedrige Radialkraft dieser Klappe sowie die kontrollierte *top-down* Implantation werden hierfür als ursächlich angesehen. Bemerkenswert niedrig ist mit nur 7.1% auch die SMI-Rate der CENTERA™ THK Empfänger in der vorliegenden Studie, insbesondere vor dem Hintergrund der gleichzeitig niedrigen PVL-Raten. Die niedrige SMI-Rate in der CENTERA™ Gruppe könnte auf das nur geringe Vorragen des kurzen Stentgerüsts der THK in den LVOT zurückzuführen sein. Die THK wird in einer hohen Position implantiert, wodurch der Gesamtkontakt mit dem Reizleitungssystem minimiert wird. Das motorisierte Einführungssystem der THK kann ebenfalls dazu beitragen, da es eine stabile kontrollierte Implantation ermöglicht und somit etwaigen unnötigen Kontakt mit dem Reizleitungssystem verhindert. Insgesamt zeigen die beiden hier untersuchten THK niedrige SMI-Raten wie sie in der Vergangenheit nur von BE-THK erreicht wurden, was möglicherweise einen Paradigmenwechsel bezüglich SE-THK darstellt. Klassische Prädiktoren, wie vorbestehende Rechtsschenkelblöcke oder hohe Kalklast waren in dem vorliegenden Kollektiv in durchschnittlicher Häufigkeit zu finden [76] und unterschieden sich zwischen den beiden untersuchten THK nicht - stellten daher keinen Bias dar. Anzumerken ist, dass diese Prädiktoren in vielen Studien nicht oder nur teilweise erfasst wurden [27,28,55], daher sind hier Vergleiche mit einigen RCT nicht möglich.

4.4.2 Vaskuläre Komplikationen

Die kurz vor dem Marktrückzug der CENTERA™ THK berichtete Problematik von Aortenverletzungen, bei der Implantation der Klappe, trat in dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht auf. Diese schwerwiegende Komplikation war im Warnhinweis von Edwards Lifesciences mit einer Häufigkeit von 1.5% angegeben worden, und betrafen vorwiegend Patienten mit besonders gewundenen Aortenbögen. Auch hier kann bei nur 78 Patienten die niedrige Probandenzahl Grund für das seltene Auftreten dieser Komplikation in dem untersuchten Kollektiv sein. Betrachten wir die Rate schwerer vaskulärer Komplikationen, so fällt auf, dass diese bei der ACURATE neo™ THK tendenziell häufiger als bei CENTERA™ THK auftraten. Zum Zeitpunkt dieser Studie bedurfte es für die Implantation der ACURATE neo™ THK einer Zugangsschleuse von 18-20 french. Dieses verursachte ein deutlich größeres Gefäßtrauma als die Zugangsschleuse der CENTERA™ THK mit 14 french, was das häufigere Auftreten vaskulären Komplikationen in der ACURATE neo™ Gruppe am ehesten erklärt. Kim et al. zeigten 2019 eine Reduktion schwerer vaskulärer Komplikationen am Zugangsgefäß von 7.9% auf 1.5%, wenn statt eines 18 french ein 13 french Zuführungssystem verwendet wurde [97]. 2019 hat Boston Scientific ein kleineres Zuführungssystem, das iSleeve™, mit 14 french für die ACURATE neo™ THK auf den Markt gebracht. In dieser Analyse zeigte sich eine Verringerung der vaskulären Komplikationen von 18% auf 14%, wenn eine 14 french Schleuse anstatt einer 18 french Schleuse verwendet wurde.

4.4.3 Schlaganfälle

Kürzlich berichtete eine Analyse von mehr als 100.000 TAVI-Patienten über eine durchschnittliche Schlaganfallrate von 2.3% nach 30 Tagen [98]. Interessanterweise zeigte sich keine Verringerung der Schlaganfallrate über den gesamten Einschluss-Zeitraum von 5 Jahren. Die ACURATE neo™ THK zeigte in vergangenen Studien vorteilhafte Ergebnisse von durchschnittlich 1.9 – 2.4% [55,64,76]. Vergleichbare Schlaganfallraten von 1.7 – 2.8% wurden für die Evolut™ PRO [76,84,99] und 1.6% bis 3% für die Portico™ THK [49,100] berichtet.

Auffällig in der vorliegenden Studie ist die nach 30 Tagen signifikant höhere Schlaganfallrate bei Empfängern einer CENTERA™ THK. Es ist zu erwähnen, dass bereits ein etwas höherer Prozentsatz der Empfänger einer CENTERA™ THK vor der TAVI einen Schlaganfall erlitten hatte, was ein bekannter Risikofaktor für einen erneuten Schlaganfall ist [101]. In der CENTERA™ - Zulassungsstudie lag die Schlaganfallrate mit 4.1% (major) jedoch auch hoch [57]. Die hohe Zahl an Schlaganfällen bei Empfängern einer CENTERA™ THK in der vorliegenden Studie ist aufgrund der niedrigen Probandenzahl mit Vorbehalt zu betrachten, da die Studie für derart seltene Ereignisse nicht ausgerichtet war. So besteht die Möglichkeit, dass durch die niedrige Patientenzahl und die daraus folgende Inflation seltener Ereignisse, das eigentliche Schlaganfallrisiko überschätzt wurde. Dennoch ist zu bedenken, dass die CENTERA™ eine repositionierbare und wieder einfangbare THK ist, sodass es gut vorstellbar ist, dass sich durch die zusätzliche Manipulation an der verkalkten Aortenklappe kleine

Kalkablagerungen ablösen, in die supraaortalen Gefäße embolisieren und somit einen Schlaganfall verursachen. In bildgebenden Studien wurde bereits gezeigt, dass Embolisationen kleinster Kalkpartikel ins Gehirn während der TAVI regelmäßig auftreten [101,102]. Diese verursachen jedoch meist keine klinisch relevanten Schlaganfälle, sondern allenfalls subklinische Mikroinfarkte, die bei durchschnittlich 80-jährigen Patienten keine messbare Prognoseverschlechterung nach sich ziehen. Insbesondere die Ablösung größerer Kalkpartikel ist jedoch problematisch. In der aktuellen Analyse wurden keine zerebralen Schutzsysteme verwendet, die das zerebroembolische Risiko hätten mindern können.

Durch die kürzlich erfolgte Erweiterung der Indikation zur TAVI auf jüngere Niedrigrisiko- Patienten werden jedoch die Langzeitauswirkungen von diesen Mikroinfarkten zunehmend wichtig. Da es unwahrscheinlich ist, dass weitere Studien mit höherem Stichprobenumfang zur CENTERA™ THK durchgeführt werden, können die Ergebnisse der aktuellen Studie als hypothesengenerierend für zukünftige SE-THK betrachtet werden, insbesondere für THK mit intraannulärem Design und repositionierbare Modelle. Wichtig ist in Zukunft eine genauere Erfassung der Schwere eines Schlaganfalles, da die Auswirkungen auf den Lebensalltag hier enorm variieren. In der Tat wurde dies in den neuen VARC III Kriterien von 2021 berücksichtigt, die eine deutlich differenzierte Einteilung der Schlaganfälle in Anlehnung an den in der Neurologie verwendeten NIHSS Score (*National Institutes of Health Stroke Scale*) vorsehen.

4.5 Stärken und Limitationen

Diese Studie stellt den ersten direkten Vergleich zwischen den beiden SE-THK ACURATE neo™ und CENTERA™ dar. Es handelt sich um ein *real-world* Patientenkollektiv. Alle Daten wurden unabhängig von der durchgeführten Analyse im Vorfeld erhoben, weshalb die Einflussnahme des Untersuchers bei der Datenerhebung unwahrscheinlich ist. Das *follow-up* nach 30 Tagen stand vollständig bei allen Patienten zur Verfügung, wodurch eine Verzerrung der Ergebnisse durch vorzeitiges Ausscheiden kränkerer Patienten ausgeschlossen ist. Die Datenerfassung erfolgte streng nach den standardisierten VARC II Kriterien, sodass eine gute Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die diese Kriterien berichten, besteht.

Zu den Limitationen der vorliegenden Studie zählt das retrospektive nicht-randomisierte Format: wie in allen Beobachtungsstudien können aus den hier erarbeiteten Ergebnissen keine direkten Kausalzusammenhänge geschlussfolgert werden. Trotz weitestgehend ausgewogener Risikoprofile und einer homogenen Verteilung der Baseline-Charakteristika in den zwei Gruppen, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Punkt ist, dass die Klassifizierung der Events ohne Verblindung der Untersucher oder durch ein zentrales, unabhängiges Komitee vorgenommen wurde, sodass hier ein Adjudikationsbias möglich ist. Um diesem Problem Abhilfe zu schaffen, wurden die VARC-II Kriterien eingeführt, die eine gewisse Vereinheitlichung der Berichterstattung herbeigeführt haben. Weiterhin war die Anzahl der Probanden zwischen den beiden Gruppen deutlich ungleich verteilt

mit 317 Empfängern einer ACURATE neo™ und nur 78 Empfängern einer CENTERA™ THK. Insbesondere die niedrige Zahl an Empfängern einer CENTERA™ THK macht die Beurteilung seltenerer Komplikationen schwierig.

4.6 Ausblick

Im Bereich der THK sind über die letzten Jahren Fortschritte zu verzeichnen wie in kaum einem anderen Bereich der Medizin. Wichtiger denn je ist heute die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Technikern und Informatikern, um in der Herzklappentechnologie - dieser Schnittstelle der Wissenschaften - eine sinnvolle Weiterentwicklung zu ermöglichen. Die zunehmende Vielfalt des Spektrums verfügbarer THK in verschiedenen Stadien der Zulassung, mit unterschiedlichen Führungssystemen, Freisetzungsmechanismen und potenziellen Vorteilen und Nachteilen in bestimmten Patienten-Subgruppen, schafft Komplexität in der Auswahl des passenden Modells. Dennoch fördert ein kompetitiver Markt den Innovationsgeist und trägt so zu einer schnellen Verbesserung der Technologie bei. In Zukunft gilt es Subgruppen von Patienten zu identifizieren - nach Risikoprofil, Anatomie und Grad der Kalzifikation etc. - für die bestimmte Interventionsmodi oder THK-Typen besonders geeignet sind. Hierbei könnten mathematische Modelle helfen Interventionen wie die TAVI vor dem Eingriff zu simulieren, und so virtuell das funktionelle *Outcome* vorherzusagen. Dies wäre ein Meilenstein auf dem Weg zu maßgeschneiderten Therapiekonzepten für Patienten mit AS. Nur durch Zusammenarbeit, viel klinische Erfahrung und saubere wissenschaftliche Analysen kann dieses Ziel erreicht werden, um so unsere Patienten optimal therapieren zu können.

5 Zusammenfassung

Zusammengefasst wurden in dieser deskriptiven, retrospektiven Studie zwei SE-THK der neuesten Generation miteinander verglichen. Als Endpunkte wurden die standardisierten VARC II Endpunkte *device success* sowie *early safety at 30 days* herangezogen. Beide Klappen zeigten sich hinsichtlich dieser kombinierten Endpunkte auf hohem Niveau vergleichbar mit niedrigen SMI- wie auch PVL II+-Raten, die bislang als Schwachstelle der SE-THK galten. Die höhere Rate vaskulärer Komplikationen, welche dem Marktrückzug der CENTERA™ THK vorausgingen, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Einziger Unterschied stellte die signifikant höhere Schlaganfallrate in der CENTERA™ Gruppe dar, welche unter Vorbehalt zu betrachten ist aufgrund der niedrigen Fallzahl der Patienten und Events. Letztlich lässt sich festhalten, dass sowohl ein supraannuläres wie auch ein intraannuläres Design kompetitive Modelle darstellen können. Abschließend ist zu erwähnen, dass es künftig keine weiteren Studien mit der CENTERA™ geben wird weshalb diese Studie einzigartig und hypothesengenerierend für ähnliche Devices mit ähnlichem Design sein kann.

Literaturverzeichnis

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368: 1005–1011.
2. Carità P, Coppola G, Novo G, Caccamo G, Guglielmo M, Balasus F, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13: 489.
3. Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003. pp. 1231–1243.
4. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Eric Gershwin M. Acute rheumatic fever and its consequences: A persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmunity Reviews*. 2009. pp. 117–123. doi:10.1016/j.autrev.2009.04.002
5. Massell BF, Chute CG, Walker AM, Kurland GS. Penicillin and the marked decrease in morbidity and mortality from rheumatic fever in the United States. *N Engl J Med*. 1988;318: 280–286.
6. Bonow RO, Greenland P. Population-wide trends in aortic stenosis incidence and outcomes. *Circulation*. 2015;131: 969–971.
7. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E Accumulate in the Morphologically Early Lesion of “Degenerative” Valvular Aortic Stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1996. pp. 523–532. doi:10.1161/01.atv.16.4.523
8. Mahmut A, Boulanger M-C, El Hussein D, Fournier D, Bouchareb R, Després J-P, et al. Elevated expression of lipoprotein-associated phospholipase A2 in calcific aortic valve disease: implications for valve mineralization. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63: 460–469.
9. Balletshofer BM. *Herz und Gefäße*. Georg Thieme Verlag; 2006.
10. Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonomidis JS, Zile MR, Spinale FG. Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143: 656–664.
11. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis. *Circulation*. 1997. pp. 2262–2270. doi:10.1161/01.cir.95.9.2262
12. Rosenhek R, Binder T, Porenta G. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *ACC Current Journal Review*. 2001. p. 75. doi:10.1016/s1062-1458(00)00164-1

13. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38: 61–67.
14. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Heart*. 1973. pp. 41–46. doi:10.1136/hrt.35.1.41
15. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30: 372–392.
16. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82: 2111–2115.
17. Grondin P, Lepage G, Castonguay Y. AORTIC VALVULAR REPLACEMENT: CLINICAL EXPERIENCE WITH 13 CASES. *Can Med Assoc J*. 1964;91: 405–410.
18. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106: 3006–3008.
19. Eggebrecht H. Transkatheter-Aortenklappenersatz: Notfalloperationen rückläufig. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2018. doi:10.3238/perskardio.2018.11.02.05
20. Website. Available: Institut für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen (IQTIG): Qualitätsreport 2017. Aortenklappenchirurgie, isoliert (HCH-AORT). <https://iqtig.org/qs-verfahren/hch-aort/> (last accessed on 17 October 2018).
21. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
22. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52: 616–664.
23. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42: S1–44.

24. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363: 1597–1607.
25. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364: 2187–2198.
26. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Michael Deeb G, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine.* 2014. pp. 1790–1798. doi:10.1056/nejmoa1400590
27. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374: 1609–1620.
28. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine.* 2017. pp. 1321–1331. doi:10.1056/nejmoa1700456
29. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380: 1695–1705.
30. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380: 1706–1715.
31. Chandrasekhar J, Hibbert B, Ruel M, Lam B-K, Labinaz M, Glover C. Transfemoral vs Non-transfemoral Access for Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2015;31: 1427–1438.
32. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J.* 2015;36: 449–456.
33. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Arsenault M, Beaudoin J, Bernier M, et al. Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve. *JAMA Cardiol.* 2017;2: 1208–1216.
34. Makkar RR, Mack MJ, Leon MB. Five-Year Outcomes with Transcatheter Aortic-Valve Replacement. Reply. *N Engl J Med.* 2020;383: 595–596.

35. Schymik G, Wendler O, Hengstenberg C, Ohlmann P, Gilard M, Digne F, et al. Outcomes of transfemoral balloon expandable transcatheter aortic valve implantation: Comparison of two subsequent valve generations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019. doi:10.1002/ccd.28621
36. Winter M-P, Bartko P, Hofer F, Zbiral M, Burger A, Ghanim B, et al. Evolution of outcome and complications in TAVR: a meta-analysis of observational and randomized studies. *Sci Rep.* 2020;10: 15568.
37. Latib A, Pagnesi M. Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017. pp. 378–380. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.036
38. Seeger J, Kapadia SR, Kodali S, Linke A, Wöhrle J, Haussig S, et al. Rate of peri-procedural stroke observed with cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement: a patient-level propensity-matched analysis. *Eur Heart J.* 2019;40: 1334–1340.
39. Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, Mehran R, Lazar RM, Zivadinov R, et al. Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69: 367–377.
40. Teitelbaum M, Kotronias RA, Sposato LA, Bagur R. Cerebral Embolic Protection in TAVI: Friend or Foe. *Interv Cardiol.* 2019;14: 22–25.
41. Soundhar A, Udesh R, Mehta A, Schindler J, Jeevanantham V, Gleason T, et al. Delirium Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: National Inpatient Sample Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31: 1977–1984.
42. van der Wulp K, van Wely M, van Heijningen L, van Bakel B, Schoon Y, Verkroost M, et al. Delirium After Transcatheter Aortic Valve Implantation Under General Anesthesia: Incidence, Predictors, and Relation to Long-Term Survival. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67: 2325–2330.
43. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, et al. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. *Europace.* 2013;15: 531–540.
44. Grube E, Naber C, Abizaid A, Sousa E, Mendiz O, Lemos P, et al. Feasibility of transcatheter aortic valve implantation without balloon pre-dilation: a pilot study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4: 751–757.
45. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, et al. Complications and Outcome of Balloon Aortic Valvuloplasty in High-Risk or Inoperable Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2010. pp. 1150–1156. doi:10.1016/j.jcin.2010.08.014

46. Möllmann H, Kim W-K, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart*. 2015;101: 900–908.
47. Abdel-Wahab M, Mehili J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311: 1503–1514.
48. Thiele H, Kurz T, Feistritzer H-J, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa036
49. Makkar RR, Cheng W, Waksman R, Satler LF, Chakravarty T, Groh M, et al. Self-expanding intra-annular versus commercially available transcatheter heart valves in high and extreme risk patients with severe aortic stenosis (PORTICO IDE): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396: 669–683.
50. Pellegrini C, Rheude T, Trenkwalder T, Mayr NP, Michel J, Kastrati A, et al. One-year clinical outcome with a novel self-expanding transcatheter heart valve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94: 783–792.
51. Möllmann H, Hengstenberg C, Hilker M, Kerber S, Schäfer U, Rudolph T, et al. Real-world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30-day outcomes of 1,000 patients enrolled in the SAVI TF registry. *EuroIntervention*. 2018;13: e1764–e1770.
52. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, Holzamer A, Walther T, Mayr PN, et al. MULTICENTER EVALUATION OF THE ACURATE NEO TRANSFEMORAL TRANSCATHETER HEART VALVE – CLINICAL RESULTS AND PROPENSITY MATCHED COMPARISON WITH SAPIEN 3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. p. 1284. doi:10.1016/s0735-1097(17)34673-9
53. Costa G, Buccheri S, Barbanti M, Picci A, Todaro D, Di Simone E, et al. Outcomes of three different new generation transcatheter aortic valve prostheses. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95: 398–407.
54. Barth S, Reents W, Zacher M, Kerber S, Diegeler A, Schieffer B, et al. Multicentre propensity-matched comparison of transcatheter aortic valve implantation using the ACURATE TA/neo self-expanding versus the SAPIEN 3 balloon-expandable prosthesis. *EuroIntervention*. 2019;15: 884–891.
55. Lanz J, Kim W-K, Walther T, Burgdorf C, Möllmann H, Linke A, et al. Safety and efficacy of a

- self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394: 1619–1628.
56. Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, Scholtz S, Hildick-Smith D, Cunnington M, et al. Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis: SCOPE 2 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142: 2431–2442.
 57. Tchétché D, Windecker S, Kasel AM, Schaefer U, Worthley S, Linke A, et al. 1-Year Outcomes of the CENTERA-EU Trial Assessing a Novel Self-Expanding Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12: 673–680.
 58. Reichenspurner H, Schaefer A, Schäfer U, Tchétché D, Linke A, Spence MS, et al. Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System for Symptomatic High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70: 3127–3136.
 59. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6: 366–380.
 60. Gurvitch R, Toggweiler S, Willson A, Wijesinghe N, Cheung A, Wood D, et al. Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) guidelines. *EuroIntervention*. 2011. pp. 41–48. doi:10.4244/eijv7i1a10
 61. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42: S45–60.
 62. Committee V-3 W, VARC-3 WRITING COMMITTEE, Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *European Heart Journal*. 2021. pp. 1825–1857. doi:10.1093/eurheartj/ehaa799
 63. Pellegrini C, Rheude T, Michel J, Alvarez-Covarrubias HA, Wunsch S, Mayr NP, et al. Comparison of latest generation supra-annular and intra-annular self-expanding transcatheter heart valves. *J Thorac Dis*. 2020;12: 6769–6779.
 64. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, Holzamer A, Walther T, Mayr PN, et al. Multicenter

- Comparison of Novel Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10: 2078–2087.
65. Allen BT, Anderson CB, Rubin BG, Thompson RW, Flye MW, Young-Beyer P, et al. The influence of anesthetic technique on perioperative complications after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1994;19: 834–42; discussion 842–3.
 66. Ehret C, Rossaint R, Foldenauer AC, Stoppe C, Stevanovic A, Dohms K, et al. Is local anaesthesia a favourable approach for transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis comparing local and general anaesthesia. *BMJ Open.* 2017;7: e016321.
 67. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, Frerker C, Beckmann A, Möllmann H, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11: 567–578.
 68. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, Makkar RR, Szeto WY, Anwaruddin S, et al. One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation.* 2016;134: 130–140.
 69. Kodali S, Thourani VH, White J, Chris Malaisrie S, Lim S, Greason KL, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *European Heart Journal.* 2016. pp. 2252–2262. doi:10.1093/eurheartj/ehw112
 70. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Ihlberg L, et al. SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation.* 2017;135: 1123–1132.
 71. Möllmann H, Walther T, Siqueira D, Diemert P, Treede H, Grube E, et al. Transfemoral TAVI using the self-expanding ACURATE neo prosthesis: one-year outcomes of the multicentre “CE-approval cohort.” *EuroIntervention.* 2017;13: e1040–e1046.
 72. Bekeredjian R, Bodingbauer D, Hofmann NP, Greiner S, Schuetz M, Geis NA, et al. The extent of aortic annulus calcification is a predictor of postprocedural eccentricity and paravalvular regurgitation: a pre- and postinterventional cardiac computed tomography angiography study. *J Invasive Cardiol.* 2015;27: 172–180.
 73. Wong DTL, Bertaso AG, Liew GYH, Thomson VS, Cunnington MS, Richardson JD, et al. Relationship of aortic annular eccentricity and paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation with CoreValve. *J Invasive Cardiol.* 2013;25: 190–195.
 74. Stähli BE, Nguyen-Kim TDL, Gebhard C, Erhart L, Frauenfelder T, Tanner FC, et al. Prosthesis-

- Specific Predictors of Paravalvular Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Impact of Calcification and Sizing on Balloon-Expandable versus Self-Expandable Transcatheter Heart Valves. *J Heart Valve Dis.* 2015;24: 10–21.
75. Gozdek M, Zieliński K, Pasierski M, Matteucci M, Fina D, Jiritano F, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement with Self-Expandable ACURATE neo as Compared to Balloon-Expandable SAPIEN 3 in Patients with Severe Aortic Stenosis: Meta-Analysis of Randomized and Propensity-Matched Studies. *J Clin Med Res.* 2020;9. doi:10.3390/jcm9020397
 76. Pagnesi M, Kim W-K, Conradi L, Barbanti M, Stefanini GG, Zeus T, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With Next-Generation Self-Expanding Devices: A Multicenter, Retrospective, Propensity-Matched Comparison of Evolut PRO Versus Acurate neo Transcatheter Heart Valves. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12: 433–443.
 77. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J.* 2018;39: 2003–2013.
 78. Wang N, Lal S. Post-dilation in transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol.* 2017;30: 204–211.
 79. Ando T, Briasoulis A, Telila T, Afonso L, Grines CL, Takagi H. Does mild paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation affect survival? A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91: 135–147.
 80. Aksoy O, Cam A, Agarwal S, Ige M, Yousefzai R, Singh D, et al. Significance of aortic valve calcification in patients with low-gradient low-flow aortic stenosis. *Clin Cardiol.* 2014;37: 26–31.
 81. Feuchtner GM, Müller S, Grander W, Alber HF, Bartel T, Friedrich GJ, et al. Aortic valve calcification as quantified with multislice computed tomography predicts short-term clinical outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2006;15: 494–498.
 82. Website. Available: [https://media.pconline.com/diapos/EuroPCR2021/3890-20210518_0928_Clinical_Science_Buono_Andrea_0000_\(8084\)/Buono_Andrea_20211805_1048_VOD.pdf](https://media.pconline.com/diapos/EuroPCR2021/3890-20210518_0928_Clinical_Science_Buono_Andrea_0000_(8084)/Buono_Andrea_20211805_1048_VOD.pdf)
 83. Website. Available: <https://www.pconline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2021/Early-neo2-registry-Full-core-lab-adjudicated-results-with-the-new-ACURATE-neo2-valve>
 84. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, Khabbaz K, Reardon MJ, Kleiman NS, et al. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial

- Wrap. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11: 160–168.
85. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54: 1862–1868.
 86. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36: 1152–1158.
 87. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, et al. Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2015. pp. 1239–1247. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.10.070
 88. Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, Dorfmeister M, Girgis M, Alharbi W, et al. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2015;36: 1306–1327.
 89. Del Trigo M, Muñoz-Garcia AJ, Wijeyesundera HC, Nombela-Franco L, Cheema AN, Gutierrez E, et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67: 644–655.
 90. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;38: 3382–3390.
 91. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, Mathieu P, Dagenais F, Voisine P, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53: 39–47.
 92. Didier R, Benic C, Nasr B, Le Ven F, Hannachi S, Eltchaninoff H, et al. High Post-Procedural Transvalvular Gradient or Delayed Mean Gradient Increase after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Prognosis and Associated Variables. The FRANCE-2 Registry. *Journal of Clinical Medicine.* 2021. p. 3221. doi:10.3390/jcm10153221
 93. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *New England Journal of Medicine.* 2015. pp. 2015–2024. doi:10.1056/nejmoa1509233
 94. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical

- leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389: 2383–2392.
95. Website. Available: <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Industry-partner-perspectives/Sponsored-content/2021/Discover-new-EvolutTM-PRO-TAVI-System>
 96. Toggweiler S, Nissen H, Mogensen B, Cuculi F, Fallesen C, Veien KT, et al. Very low pacemaker rate following ACURATE neo transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention*. 2017;13: 1273–1280.
 97. Kim W-K, Brinkert M, Mangner N, Gatto F, Husser O, Renker M, et al. Transfemoral implantation of the ACURATE neo prosthesis using a low-profile expandable introducer system: A multicenter registry. *Int J Cardiol*. 2019;281: 76–81.
 98. Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, Mick SL, Kleiman NS, Svensson LG, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Early Postprocedural Stroke. *JAMA*. 2019;321: 2306–2315.
 99. Manoharan G, Van Mieghem NM, Windecker S, Bosmans J, Bleiziffer S, Modine T, et al. 1-Year Outcomes With the Evolut R Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: From the International FORWARD Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11: 2326–2334.
 100. Maisano F, Worthley S, Rodés-Cabau J, Linke AH-P, Fichtlscherer S, Schäfer U, et al. Early commercial experience from transcatheter aortic valve implantation using the Portico™ bioprosthetic valve: 30-day outcomes in the multicentre PORTICO-1 study. *EuroIntervention*. 2018;14: 886–893.
 101. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29: 2491–2500.
 102. Astarci P, Glineur D, Kefer J, D’Hoore W, Renkin J, Vanoverschelde J-L, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and trans-apical approaches using Edwards Sapiens valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40: 475–479.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Kontinuitätsgleichung	7
Abbildung 2 Entwicklung der jährlichen Eingriffszahlen für TAVI bzw. SAVR in Deutschland.....	9
Abbildung 3 Beispiele und Evolution aktuell verfügbarer Transkatheter Herzklappen.....	13
Abbildung 4 Supraannuläre ACURATE neo™ THK.....	18
Abbildung 5 Transfemorales Einführungssystem der ACURATE neo™ THK.....	19
Abbildung 6 Intraannuläre Centera™ THK.....	20
Abbildung 7 Einführungssystem der Centera THK.....	20
Abbildung 8 Raten an device success nach Terzilen konsekutiver Patienten, die mit ACURATE neo™ SE-THK (A) und CENTERA™ SE-THK (B) behandelt wurden.....	26
Abbildung 9 Kaplan-Meier Überlebenskurven für den kombinierten Endpunkt <i>early safety at 30 days</i>	27
Abbildung 10 Raten des kombinierten Endpunkts <i>early safety at 30 days</i> nach Terzilen konsekutiver Patienten, die mit ACURATE neo™ SE-THK (A) und CENTERA™ SE-THK (B) behandelt wurden.....	28
Abbildung 11 NYHA-Klassen, vor und 30 Tage nach TAVI.....	29
Abbildung 12 Durchschnittlicher transvalvulärer Gradient nach THK vor TAVI, bei Entlassung und nach 30 Tagen	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Echokardiographische Graduierung der Aortenklappenstenose gemäß den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläres Imaging und der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie.....	53
Tabelle 2 Baseline-Charakteristika.....	54
Tabelle 3 Prozedurale Charakteristika.....	55
Tabelle 4 <i>Device success</i> und dessen einzelne Komponenten	55
Tabelle 5 Baseline-Charakteristika nach <i>device success</i>	56
Tabelle 6 Multivariate logistische Regressionsanalyse für den Endpunkt <i>device success</i>	57
Tabelle 7 Intrahospitale Ereignisse	57
Tabelle 8 30-Tage- <i>Outcome</i> mit Kaplan-Meier Schätzwerten.....	58
Tabelle 9 Baseline-Charakteristika nach Erreichen des Endpunkts <i>early safety at 30 days</i>	59
Tabelle 10 Multivariate Cox-Regressionanalyse für den Endpunkt <i>early safety at 30 days</i>	60

Alle Tabellen

Tabelle 1 Echokardiographische Graduierung der Aortenklappenstenose gemäß den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläres Imaging und der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie

	Aortensklerose	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
Vmax, m/s	≤2.5	2.6–2.9	3.0–4.0	≥4.0
Pmean, mmHg	-	<30	30-40	>40
KÖF, cm ²	-	>1.5	1.9-1.5	<1.0

Abkürzungen: Vmax – maximale Flussgeschwindigkeit über die Aortenklappe, Pmean - durchschnittlicher Druckgradient über der Aortenklappe, KÖF – Klappenöffnungsfläche, Quelle: [15]

Tabelle 2 Baseline-Charakteristika

	CENTERA™ (n=78)	ACURATE neo™ (n=317)	p-Wert
KLINISCHE CHARAKTERISTIKA			
Alter, Jahre	81.2±5.9	80.9±6.1	0.648
Weibliches Geschlecht	43 (55.1)	168 (53.0)	0.735
Body Mass Index, kg/m ²	25.5±5.2	26.6±4.5	0.047
Logistischer EuroScore I, %	13.5 [9.0-20.2]	13.3 [8.0-21.1]	0.963
NYHA III/IV	46 (59.0)	193 (60.9)	0.757
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	12 (15.4)	39 (12.3)	0.467
Diabetes mellitus	11 (14.1)	83 (26.2)	0.025
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min	55.1±19.4	52.8±19.2	0.332
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	10 (12.8)	39 (12.3)	0.901
Vorheriger Schlaganfall major/minor	12 (15.4)	44 (13.9)	0.733
Koronare Herzerkrankung	67 (85.9)	271 (85.5)	0.927
Vorheriger Koronararterien-Bypass	9 (11.5)	37 (11.7)	0.974
ECHOKARDIOGRAPHIE			
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35%	4 (5.1)	20 (6.3)	0.696
Pulmonale Hypertonie*	9 (11.5)	27 (8.5)	0.406
EKG			
Vorhofflimmern	24 (30.8)	127 (40.1)	0.130
Rechtsschenkelblock	7 (9.0)	21 (6.6)	0.469
Linksschenkelblock	6 (7.7)	29 (9.1)	0.685
Vorbestehender Herzschrittmacher	8 (10.3)	32 (10.1)	0.966
COMPUTERTOMOGRAPHIE**			
Aortenannulus Fläche, cm ²	4.2±0.6	4.2±0.7	0.783
Schwere Kalzifikation	14 (18.2)	56 (17.8)	0.934

Die Daten sind angegeben als Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] oder n (%).
Abkürzungen: NYHA, New York Heart Association funktionelle Klasse.

*Pulmonal-arterieller Druck ≥ 60 mmHg

**verfügbar für 392/395 Patienten

Tabelle 3 Prozedurale Charakteristika

	CENTERA™ (n=78)	ACURATE neo™ (n=317)	p-Wert
PROZEDURALE DATEN			
Lokalanästhesie	73 (93.6)	123 (38.8)	<0.001
Prädilatation	77 (98.7)	317 (100)	0.197
Postdilatation	38 (48.7)	192 (60.6)	0.057
Eingriffsdauer, min	48.1±17.4	57.5±22.1	<0.001
Kontrastmittel, ml	140.6±39.7	141.5±47.3	0.886
Durchleuchtungszeit, min	10.9 [9.0-13.5]	12.8 [10.4-16.3]	<0.001
<i>Oversizing</i> nach Oberfläche, %	32.7±8.5	48.6±14.3	<0.001
Prozeduraler Erfolg*	75 (96.2)	312 (98.4)	0.196
Koronararterieller Verschluss	0 (0)	1 (0.3)	0.999
Periprozeduraler Tod	0 (0)	1 (0.3)	0.999

Die Daten sind angegeben als Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] oder n (%).

Tabelle 4 *Device success* und dessen einzelne Komponenten

	CENTERA™ (n=78)	ACURATE neo™ (n=317)	p-Wert
<i>DEVICE SUCCESS</i> *	73 (93.6)	291 (91.8)	0.598
Planmäßige Funktion**	75 (96.2)	296 (93.4)	0.439
Paravalvuläre Leckage II+	1 (1.3)	15 (4.7)	0.214
Erhöhte Gradienten ≥20 mmHg	0 (0)	6 (1.9)	0.603
Korrekte Position	76 (97.4)	316 (99.7)	0.101
Konversion zur Sternotomie	1 (1.3)	2 (0.6)	0.484
Mehrere Klappen	3 (3.8)	6 (1.9)	0.389
Periprozeduraler Tod	0 (0)	1 (0.3)	0.999

* Mehrere Komplikationen möglich **Kein Prothesen-*mismatch*, durchschnittlicher Aortenklappengradient <20 mmHg, oder Spitzenflussgeschwindigkeit <3 m/s, ohne mittel- oder hochgradige paravalvuläre Insuffizienz, bei der ersten implantierten Klappe

Tabelle 5 Baseline-Charakteristika nach *device success*

	<i>Device success</i> Nein= 29	<i>Device success</i> Ja=364	p-Wert
KLINISCHE CHARAKTERISTIKA			
Alter, Jahre	80.7±5.1	81.1±6.1	0.752
Weibliches Geschlecht	16 (55.52)	194 (53.3)	0.845
Body Mass Index, kg/m ²	24.9±5.0	25.6±5.0	0.097
Logistischer EuroScore I, %	14.3±10.9	17.3±12.8	0.224
NYHA III/IV	16 (55.2)	222 (61.0)	0.537
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2 (6.9)	48 (13.2)	0.560
Diabetes mellitus	6 (20.7)	88 (24.2)	0.672
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min	52.5±19.1	53.0±18.9	0.872
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	2 (6.9)	47 (12.9)	0.558
Vorheriger Schlaganfall major/minor	4 (13.8)	51 (14.0)	0.999
Koronare Herzerkrankung	23 (79.3)	313 (86.0)	0.407
Vorheriger Koronararterien-Bypass	3 (10.3)	42 (11.5)	0.999
ECHOKARDIOGRAPHIE			
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35%	0 (0)	24 (6.6)	0.240
Pulmonale Hypertonie*	1 (3.4)	35 (9.6)	0.499
EKG			
Vorhofflimmern	7 (24.1)	144 (39.6)	0.100
Rechtsschenkelblock	5 (17.2)	30 (8.2)	0.163
Linksschenkelblock	2 (6.9)	25 (6.9)	0.999
Vorbestehender Herzschrittmacher	0 (0)	39 (10.7)	0.097
COMPUTERTOMOGRAPHIE**			
Aortenannulus Fläche, cm ²	4.3±0.6	4.2±0.7	0.742
Schwere Kalzifikation	10 (34.5)	60 (16.6)	0.016
PROZEDURALE DATEN			
Lokalanästhesie	8 (27.6)	187 (51.4)	0.014

Die Daten sind angegeben als Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] oder n (%).

Abkürzungen: NYHA, New York Heart Association funktionelle Klasse,

*Pulmonal-arterieller Druck ≥ 60 mmHg, **verfügbar für 391/393 Patienten

Tabelle 6 Multivariate logistische Regressionsanalyse für den Endpunkt *device success*

	Odds Ratio	95% Konfidenz Intervall	p-Wert
THK Modell	1.410	[0.518-3.840]	0.502
Schwere Kalzifikation	0.481	[2.09-1.109]	0.086
Lokalanästhesie	2.178	[0.823-5.767]	0.117

Tabelle 7 Intrahospitale Ereignisse

	CENTERA™ (n=78)	ACURATE neo™ (n=317)	p-Wert
Schlaganfälle gesamt	4 (5.1)	4 (1.3)	0.052
- Schlaganfall major	2 (2.6)	2 (0.6)	0.176
- Schlaganfall minor	2 (2.6)	2 (0.6)	0.176
Schwere vaskuläre Komplikationen	8 (10.3)	54 (17.0)	0.140
Lebensbedrohliche Blutungen	3 (3.8)	14 (4.4)	0.999
Akutes Nierenversagen (AKIN 2/3, inklusive Dialyse)	0 (0)	4 (1,3)	0.999
Neue Herzschrittmacherimplantation*	5 (7.1)	24 (8.4)	0.726
Krankenhaus Mortalität	0 (0)	1 (0.3)	0.999

Die Daten sind angegeben als Durchschnitt \pm Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] oder n (%).

*Nur Patienten ohne vorherigen Herzschrittmacher

Abkürzungen: AKIN, acute kidney injury network

Tabelle 8 30-Tage-*Outcome* mit Kaplan-Meier Schätzwerten

	CENTERA™ (n=78)	ACURATE neo™ (n=317)	p-Wert
<i>EARLY SAFETY AT 30 DAYS</i> ¹	13 (16.7)	61 (19.3)	0.599
Gesamtmortalität nach 30 Tagen	0 (0)	1 (0.3)	0.620
Schlaganfall (major/minor)	5 (6.4)	5 (1.6)	0.015
Koronararterienverschluss mit Interventionsbedarf	0 (0)	1 (0.3)	0.620
Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen	8 (10.7)	54 (17.1)	0.169
Lebensbedrohliche Blutungen	4 (5.1)	14 (4.4)	0.797
Akutes Nierenversagen (AKIN 2/3, inklusive Dialyse)	0 (0)	4 (1,3)	0.319
Klappenbezogene Dysfunktion ²	0 (0)	0 (0)	-
Neue Schrittmacherimplantation ³	5 (7.1)	29 (10.2)	0.438

Abkürzungen: AKIN, acute kidney injury network ¹mehrere Komplikationen möglich; nur das erste Ereignis fließt ein
²mit Bedarf eines weiteren Eingriffs (Ballon-Aortenklappen-Valvuloplastie, Surgical Aortic Valve replacement,
Transcatheter aortic valve implantation), ³für Patienten ohne vorbestehenden Herzschrittmacher

Tabelle 9 Baseline-Charakteristika nach Erreichen des Endpunkts *early safety at 30 days*

	<i>Early safety at 30 days, Nein= 321</i>	<i>Early safety at 30 days, Ja=74</i>	p-Wert
KLINISCHE CHARAKTERISTIKA			
Alter, Jahre	80.9±6.1	81.6±5.7	0.392
Weibliches Geschlecht	162 (50.5)	49 (66.2)	0.014
Body Mass Index, kg/m ²	26.4±4.5	26.3±5.4	0.746
Logistischer EuroScore I, %	16.6±12.5	19.0±13.3	0.137
NYHA III/IV	192 (59.8)	47 (63.5)	0.557
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	42 (13.1)	9 (12.2)	0.831
Diabetes mellitus	77 (24.0)	17 (23.0)	0.853
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min	54.5±19.9	47.9±14.9	0.007
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	43 (13.4)	6 (8.1)	0.214
Vorheriger Schlaganfall major/minor	46 (14.3)	10 (13.5)	0.856
Koronare Herzerkrankung	275 (85.7)	63 (85.1)	0.906
Vorheriger Koronararterien-Bypass	38 (11.8)	8 (10.8)	0.804
ECHOKARDIOGRAPHIE			
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <35%	17 (5.3)	7 (9.5)	0.240
Pulmonale Hypertonie ¹	26 (8.1)	10 (13.5)	0.145
EKG			
Vorhofflimmern	118 (36.8)	33 (44.6)	0.211
Rechtsschenkelblock	18 (5.6)	10 (13.5)	0.017
Linksschenkelblock	23 (7.2)	12 (16.2)	0.014
Vorbestehender Herzschrittmacher	33 (10.3)	7 (9.5)	0.833
COMPUTERTOMOGRAPHIE²			
Aortenannulus Fläche, cm ²	4.2±0.7	4.2±0.6	0.796
Schwere Kalzifikation	57 (17.9)	13 (17.6)	0.942
PROZEDURALE DATEN			
Lokalanästhesie	164 (51.1)	32 (43.2)	0.224

Die Daten sind angegeben als Durchschnitt ± Standardabweichung, Median [Interquartilsabstand] oder n (%).

Abkürzungen: NYHA, New York Heart Association funktionelle Klasse

¹ Pulmonal-arterieller Druck ≥ 60 mm

² verfügbar für 392/395 Patienten

Tabelle 10 Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den Endpunkt *early safety at 30 days*

	Odds Ratio	95% Konfidenz Intervall	p-Wert
THK Modell	0.878	[0.481-1.601]	0.671
Weibliches Geschlecht	1.925	[1.172-3.160]	0.010
Linksschenkelblock	2.464	[1.307-4.647]	0.005
Rechtsschenkelblock	2.964	[1.485-5.917]	0.002
