



# **Hämodynamische strukturelle Klappendysfunktion nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

Sophia Anna Wagner

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Michael Joner
2. Prof. Dr. Petra Barthel

Die Dissertation wurde am 16.02.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

## Meinen Eltern

# Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
BVF	Bioprosthetic Valve Failure (deutsch: Klappenversagen)
CIF	Cumulative Incidence Function (deutsch: Kumulative Inzidenzfunktion)
CRR	Competing Risk Regression (deutsch: Regression der konkurrierenden Risiken)
CT	Computertomographie
DAPT	Dual antiplatelet therapy (deutsch: Duale antithrombozytäre Therapie)
ESC	European Society of Cardiology (deutsch: Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery (deutsch: Europäische Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie)
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (deutsch: Europäisches System zur Bewertung des operativen Risikos bei Herzoperationen)
HALT	Hypoattenuated leaflet thickening (deutsch: Verdickung der Klappensegel)
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilbereich
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
PVL	Paravalvular leak (deutsch: Paravalvuläre Insuffizienz)
RELM	Reduced leaflet motion (deutsch: Bewegungseinschränkung der Klappensegel)
RR	Relatives Risiko
SAPT	Single antiplatelet therapy (deutsch: Singuläre antithrombozytäre Therapie)
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement (deutsch: Chirurgischer Aortenklappenersatz)
SD	Standardabweichung
SLT	Subclinical leaflet thrombosis (deutsch: Subklinische Klappenthrombose)
SVD	Structural valve deterioration (deutsch: Strukturelle Klappendysfunktion)
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation (deutsch: Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
THV	Transcatheter heart valve (deutsch: Transkatheter-Herzklappe)
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
VARC	Valve Academic Research Consortium
VT	Valve thrombosis (deutsch: Klappenthrombose)

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Wissenschaftlicher Hintergrund	5
1. Klassifikation der AS	5
2. Diagnostik der AS	8
4. Therapie der AS	11
5. Meilensteine der TAVI	13
6. Periprozedurale Komplikationen bei TAVI	14
8. Klappenthrombosen nach TAVI	20
3. Zielsetzung	21
4. Material und Methoden	22
Studienpopulation und -verfahren	22
Definition von Endpunkten	23
Statistische Auswertung	24
4. Ergebnisse	26
Patientenpopulation	26
Hämodynamische SVD nach TAVI	26
Klappenthrombosen nach TAVI	29
5. Diskussion	32
1. Bioprothetische Klappendysfunktionen nach TAVI	32
2. Prävalenz und Prädiktoren von Klappendysfunktionen nach TAVI	34
3. Mechanismen von Klappendysfunktionen nach TAVI	36
4. Klappenthrombosen nach TAVI	36
5. Pharmakotherapie nach TAVI	40
6. Ausblick in die Zukunft	42
6. Zusammenfassung	44
7. Tabellen	45
8. Literaturverzeichnis	50
9. Danksagung	61

## **1. Einleitung**

Seit der ersten kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation) im Jahr 2002 durch A. Cribier, ist eine stetige Zunahme der Anzahl an TAVI-Prozeduren bei der Behandlung von Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose (AS) zu beobachten (Eggebrecht and Mehta 2019). Der Nutzen des Verfahrens konnte bereits in zahlreichen prospektiven, randomisierten Studien nachgewiesen werden (Thyregod et al. 2019; Smith et al. 2011). Aktuell ist ein Trend hin zur Behandlung von jüngeren Patienten mit einem niedrigeren operativen Risiko zu verzeichnen. In diesem Zusammenhang rückt die langfristige Haltbarkeit der Bioprothesen zunehmend in den Vordergrund. Unlängst wurden standardisierte Definitionen von Klappendysfunktionen (SVD, Structural Valve Deterioration) nach TAVI veröffentlicht (Capodanno et al. 2017). In diesen wird eine Klassifikation in strukturelle (hämodynamische und morphologische) und nicht-strukturelle Klappendysfunktionen sowie Klappenthrombosen (VT, valve thrombosis) vorgenommen. In der vorliegenden Studie sollen die Prävalenz und Prädiktoren erhöhter transvalvulärer Gradienten nach TAVI als Parameter für hämodynamische SVD sowie die Häufigkeit von VT nach TAVI untersucht werden.

## 2. Wissenschaftlicher Hintergrund

Die hochgradige AS ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung bei älteren Menschen in den Industrienationen (Iung et al. 2003; Nkomo et al. 2006; Baumgartner and Walther 2018). Die Prävalenz der AS nimmt aufgrund der alternden Bevölkerung stetig zu und liegt bei Patienten über 75 Jahren bei 12,4%, wobei die schwere AS bei etwa 3,4% zu beobachten ist (Osnabrugge et al. 2013).

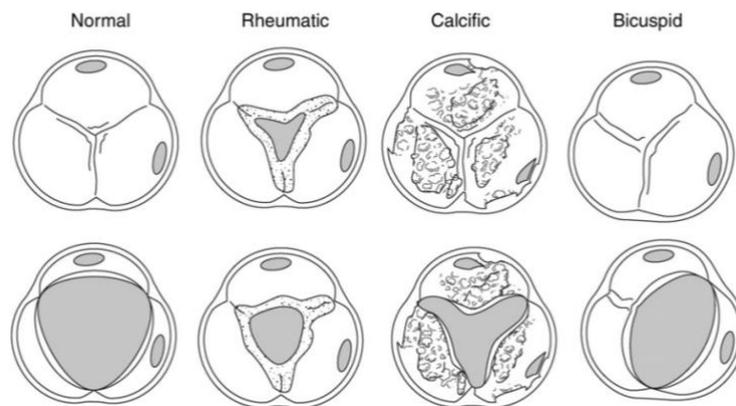
### 1. Klassifikation der AS

Die Klassifikation der AS in verschiedene Schweregrade erfolgt primär über eine echokardiographische Untersuchung, wobei vor allem der mittlere systolische Druckgradient über der Aortenklappe, die maximale Flussgeschwindigkeit und die Klappenöffnungsfläche untersucht werden (C. M. Otto et al. 2021).

Grad der AS	mittlerer systolischer Druckgradient (mmHg)	maximale Flussgeschwindigkeit (m/s)	Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )
normal	2-4	< 2,0	3-4
leicht	< 20	2,0-2,9	1,5-2
mittel	20-39	3,0-3,9	1,0-1,5
schwer	> 40	> 4,0	< 1,0
sehr kritisch	> 60	> 5,0	< 0,6

**Tabelle:** Echokardiographische Schweregradeinteilung der AS (C. M. Otto et al. 2021)

Zudem unterscheidet man je nach Pathophysiologie unter anderem die senile (kalzifizierte), die rheumatische und die angeborene bikuspidale Form der AS.

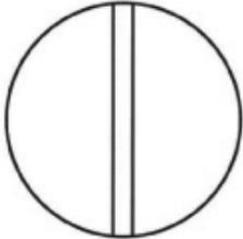


**Abbildung 1:** Pathophysiologische Klassifikation der AS (Catherine M. Otto 2007)

Die kalzifizierte AS ist in Deutschland mit Abstand die häufigste Form und entsteht durch Atherosklerose-ähnliche, degenerative Prozesse. Auf pathophysiologischer Ebene, verursachen lipidhaltige Ablagerungen in den Taschen der Aortenklappe Entzündungsprozesse mit konsekutiven Kalzifizierungen, was eine progrediente Einengung des Lumens zur Folge hat (C. M. Otto et al. 1999; C. M. Otto et al. 2008; Mohler et al. 2001; Stewart et al. 1997). Folglich wird die Beweglichkeit der Klappentaschen eingeschränkt und ein turbulenter Blutstrom erzeugt, welcher die Aortenklappe zunehmend beansprucht (Baumgartner and Walther 2018).

Darüber hinaus gehört auch die bikuspide Aortenklappe zu den Prädispositionen einer späteren AS (L. Wang et al. 2016; Roberts and Ko 2005). Bei den betroffenen Patienten besteht die Aortenklappe nur aus zwei statt der physiologischen drei Taschen. Im Jahr 2007 wurde von Sievers und Schmidtke ein Klassifikationsschema anhand der unterschiedlichen Morphologien der bikuspiden AS veröffentlicht. Die Klassifikation gliedert sich in 3 Haupttypen, welche die Anzahl der Raphen beschreiben, und 2 Untergruppen, welche die räumliche Anordnung und die klinische Funktion der Klappentaschen kategorisieren. Somit

entsteht eine Kodierung aus 3 Bausteinen: Typ, räumliche Lage und Funktion der Klappe (Sievers and Schmidtke 2007).

<b>main category:</b> number of raphes	0 raphe - <b>Type 0</b>		1 raphe - <b>Type 1</b>			2 raphes - <b>Type 2</b>		
								
	21 (7)		269 (88)			14 (5)		
<b>1. subcategory:</b> spatial position of cusps in Type 0 and raphes in Types 1 and 2	lat 13 (4) 	ap 7 (2) 	L - R 216 (71) 	R - N 45 (15) 	N - L 8 (3) 	L - R / R - N 14 (5) 		
<b>2. subcategory:</b>								
V A L V U L A R	F U N C T I O N	I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
		S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
		B (I + S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
		No			3 (1)	1 (0.3)		

**Abbildung 2:** Klassifikation der bikuspiden AS mit einer Haupt- und 2 Unterkategorien.

Hervorgehobene Linien entsprechen einer Raphe (Sievers and Schmidtke 2007)

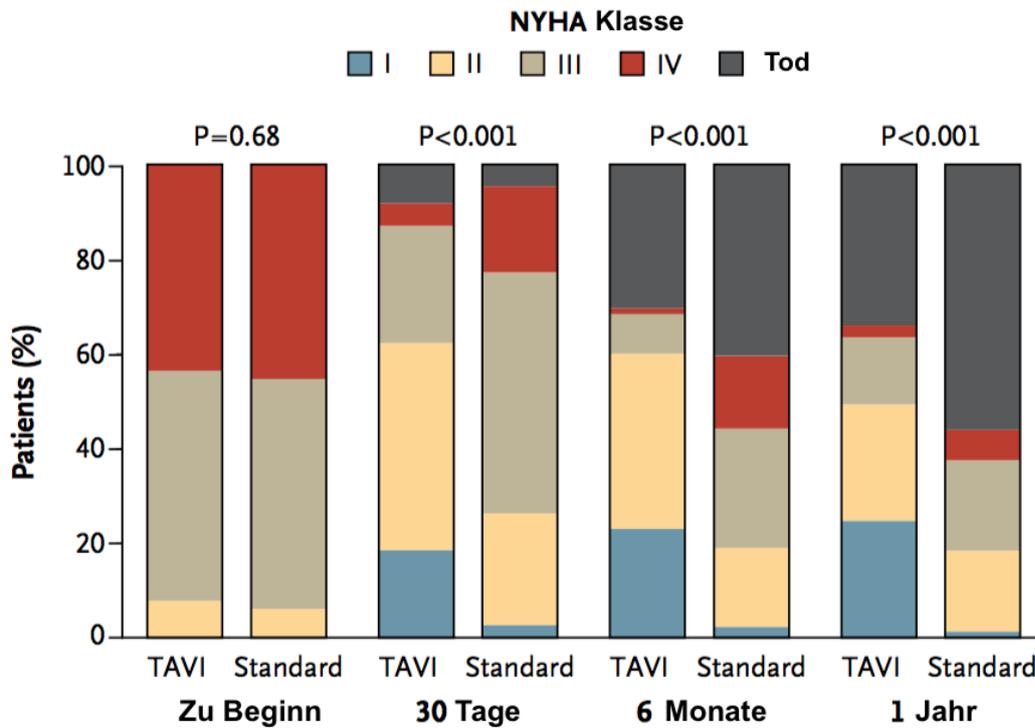
Häufig sind die zwei Klappentaschen fusioniert und es entsteht aufgrund der veränderten Blutstromeigenschaften eine erhöhte mechanische Belastung der Klappentaschen, was wiederum einen degenerativen Umbauprozess mit Verkalkung zur Folge hat. Schätzungsweise sind etwa 1-2% der Bevölkerung von diesem kongenitalen Herzklappenfehler betroffen und davon entwickeln über 30% im Laufe ihres Lebens klinisch relevante Komplikationen. Hierzu zählen die infektiöse Endokarditis oder eine progressive Kalzifikation der Aortenklappe, die wiederum eine Klappenstenose oder -insuffizienz

begünstigen. Außerdem besteht eine Assoziation der bikuspiden Aortenklappe mit einer Erweiterung der Aorta (L. Wang et al. 2016; Roberts and Ko 2005).

Eine weitere Form der AS wird durch rheumatische Ursachen erworben. Zum Beispiel kann die Aortenklappe im Rahmen eines rheumatischen Fiebers nach Infekten mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken geschädigt werden. Durch die erzeugte Autoimmunreaktion werden die Herzklappen (insbesondere Mitral- und Aortenklappe) von Antikörpern angegriffen, was zu Vernarbungen sowie Fibrosierungen führt (Jung et al. 2003). Besonders in Entwicklungsländern stellt dies, durch den Mangel antibiotischer Behandlungsmöglichkeiten von Streptokokkeninfektionen, eine häufige Ursache für Herzklappenvitien dar.

## **2. Diagnostik der AS**

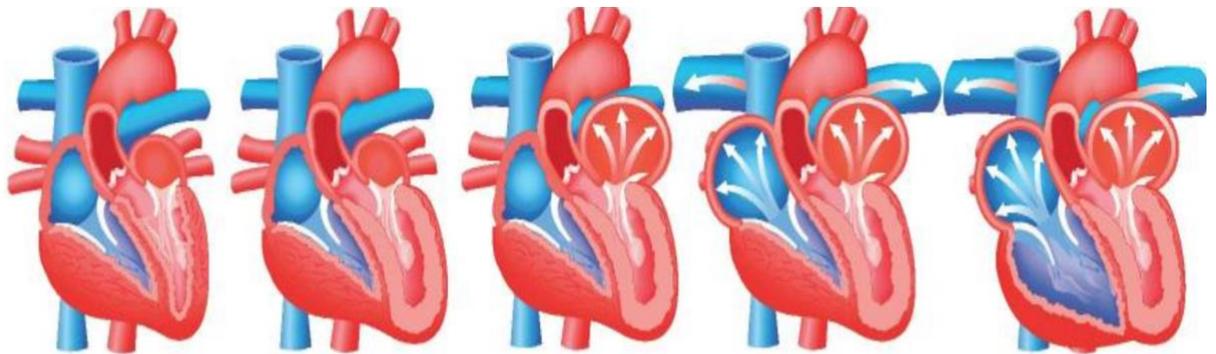
Die Aortenklappensklerose und -stenose haben typischerweise eine lange asymptomatische Latenzzeit, schreiten aber mit dem Auftreten von Symptomen schnell voran und führen bei etwa 50% der unbehandelten Patienten innerhalb von 2 Jahren zum Tod (Cheitlin et al. 1979; Catherine M. Otto, Pearlman, and Gardner 1989).



**Abbildung 3:** Symptome gemäß NYHA Klassifikation zu Studienbeginn, nach 30 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr nach TAVI bzw. medikamentöser Standardtherapie (Leon et al. 2010)

Für die Diagnosestellung spielt die Echokardiographie eine zentrale Rolle. Bei jedem begründeten Verdacht auf eine AS wird zunächst eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Neben den Parametern zur Schweregradeinteilung der AS (Klappenöffnungsfläche, maximale Flussgeschwindigkeit, mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe) wird in der Echokardiographie auch das Ausmaß der kardialen Schädigung erfasst. Hierzu werden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der linksventrikuläre Durchmesser sowie die linksventrikuläre Wanddicke, welche eine eventuell begleitende Herzinsuffizienz erfassen, gemessen. Für die detaillierte Einteilung der AS werden zusätzlich, wie in der nachfolgenden Abbildung 5 dargestellt, die

rechtsventrikuläre Funktion, der (systolische) pulmonalarterielle Druck, die Vorhofgröße und eine eventuell begleitende Mitralklappen- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz untersucht (Généreux et al. 2017).

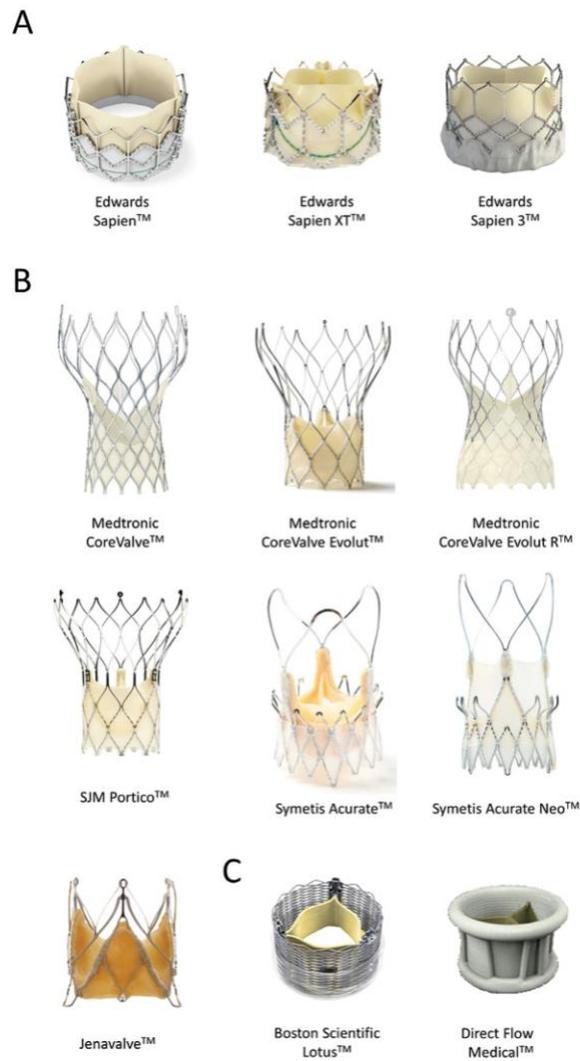


Stages/Criteria	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
	No Cardiac Damage	LV Damage	LA or Mitral Damage	Pulmonary Vasculature or Tricuspid Damage	RV Damage
Echocardiogram		Increased LV Mass Index >115 g/m <sup>2</sup> (Male) >95 g/m <sup>2</sup> (Female)	Indexed left atrial volume >34mL/m <sup>2</sup>	Systolic Pulmonary hypertension ≥60 mmhg	Moderate-Severe right ventricular dysfunction
		E/e' >14	Moderate-Severe mitral regurgitation	Moderate-Severe tricuspid regurgitation	
		LV Ejection Fraction <50%	Atrial Fibrillation		

**Abbildung 4:** Einteilung der AS gemäß dem Ausmaß der Herzschädigung (Généreux et al. 2017). LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel.

#### **4. Therapie der AS**

Bei Patienten mit AS ist die Rate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse, wie kardiale Rehospitalisationen und kardiovaskuläre Mortalität, erhöht (Coffey et al. 2014). Unbehandelte Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AS weisen eine ungünstige Prognose mit einer hohen Mortalität von bis zu 50% in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung auf, sodass eine eindeutige Behandlungsindikation besteht (Mack et al. 2015). Da eine spezifische medikamentöse Therapie der AS nicht zur Verfügung steht, sollte symptomatischen Patienten möglichst immer eine operative Therapie angeboten werden. Diese operative Therapie der AS kann als kardio-chirurgischer Eingriff (SAVR) oder mittels TAVI erfolgen. Ein Großteil der Patienten weist aufgrund des fortgeschrittenen Alters, sowie weiterer Komorbiditäten ein erhöhtes operatives Risiko auf (Bach et al. 2009), sodass häufig die Indikation zur TAVI gestellt wird. Somit hat sich die TAVI innerhalb der letzten Dekade zur Standardtherapie von älteren Patienten mit hochgradiger AS und erhöhtem operativem Risiko entwickelt (Rheude et al. 2020; Leon et al. 2010). Für die TAVI stehen verschiedene Zugangswege zur Verfügung, wobei der transfemorale Zugang den Standardzugang darstellt und weiteren Zugangswegen hinsichtlich der Komplikationsraten überlegen ist (Ghatak et al. 2015). Die verwendeten TAVI-Prothesen können im Wesentlichen in ballon- und selbst-expandierende Klappen eingeteilt werden (Abbildung 6). Die verschiedenen Klappenmodelle wurden bereits in zahlreichen randomisierten Studien untersucht und durch die kontinuierliche technologische Weiterentwicklung konnten die Prozeduren über die letzten Jahre standardisiert und die Ergebnisse immer weiter optimiert werden (Rheude et al. 2020; Tamburino et al. 2020; Gozdek et al. 2020).



**Abbildung 5:** Auswahl zugelassener Transkatheter-Aortenklappen (Walther and Hamm 2017)

A) Ballon-expandierende Prothesen

B) Selbst-expandierende Prothesen

C) Klappen mit alternativen Freisetzungsmechanismen

## 5. Meilensteine der TAVI

Seit den ersten kathetergestützten Klappeninterventionen im Jahr 2002, erfährt die TAVI einen stetig wachsenden Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit hochgradiger AS (Eggebrecht and Mehta 2019). In der Erweiterung der TAVI-Indikation bis hin zu Patienten mit schwerer AS und niedrigem operativem Risiko, haben die 3 randomisierten Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER)-Studien eine entscheidende Rolle gespielt. Im Jahr 2010 erbrachte die PARTNER-1 Studie den ersten randomisierten Nachweis für den Nutzen einer TAVI gegenüber einer medikamentösen Standardtherapie bei Patienten mit einem hohen operativen Risiko (Leon et al. 2010). Nach einem Jahr, waren die Todes- und Rehospitalisierungsrate, sowie die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten nach TAVI signifikant niedriger gegenüber Patienten, welche eine konservative Therapie erhielten (Leon et al. 2010). Indessen waren 30 Tagen nach TAVI deutlich mehr zerebrovaskuläre Ereignisse und vaskuläre Komplikationen zu beobachten (Leon et al. 2010). Die darauffolgenden PARTNER-2 und -3 Studien untersuchten Patienten mit intermediärem und niedrigem operativem Risiko (Leon et al. 2016; Mack et al. 2019). Patienten der PARTNER-2 Studie zeigten 2 Jahre nach TAVI kein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse gegenüber SAVR-Patienten. Vaskuläre Komplikationen und paravalvuläre Klappeninsuffizienzen (PVL, paravalvular leak) waren allerdings weiterhin häufiger nach TAVI als nach SAVR zu beobachten (Leon et al. 2016). In der PARTNER-3 Studie, wiesen Patienten mit einem niedrigen operativen Risiko nach einem Jahr eine niedrigere Todes- und Rehospitalisierungsrate, sowie eine geringere Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Patienten nach SAVR auf. Effektiv waren 30 Tage nach TAVI weniger zerebrovaskuläre Ereignisse zu beobachten als nach SAVR. Vaskuläre Komplikationen, PVL und Schrittmacherraten waren nach TAVI und nach SAVR gleich häufig (Mack et al. 2019).

## **6. Periprozedurale Komplikationen bei TAVI**

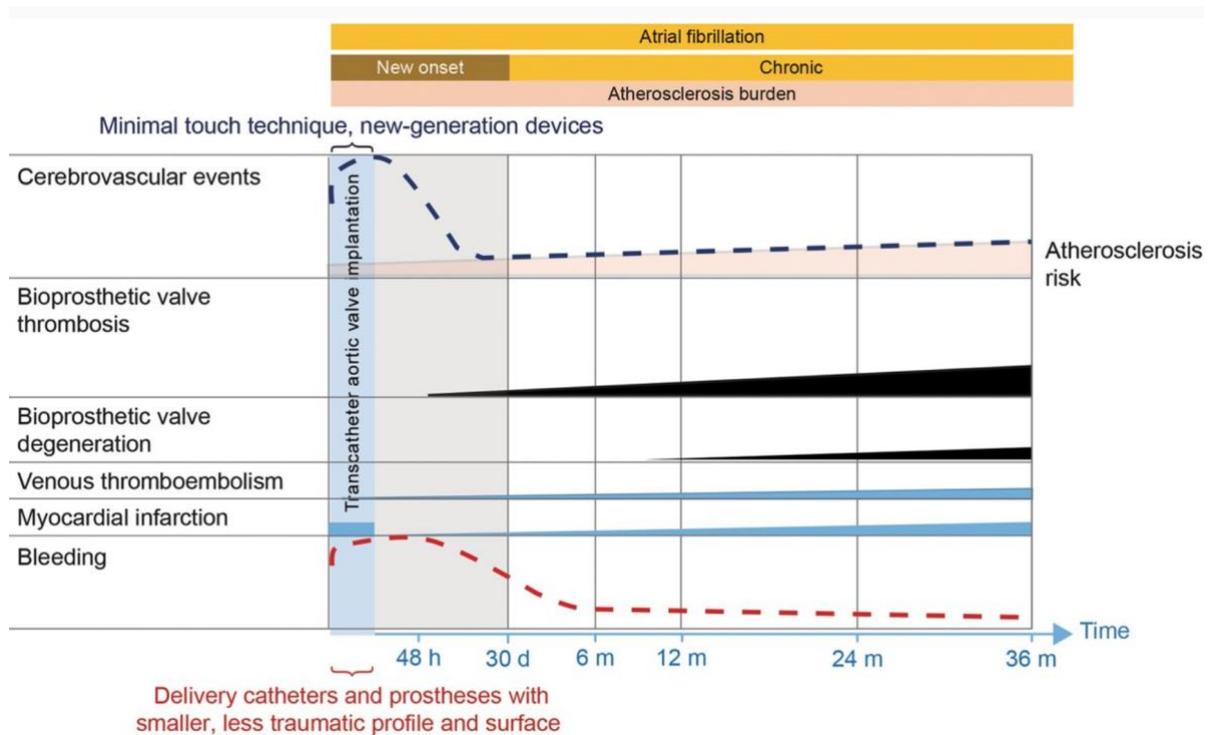
Trotz der Optimierung der TAVI-Prozeduren über die letzten Jahre mit hohen Erfolgsraten, ist während und nach TAVI weiterhin mit verschiedenen spezifischen Komplikationen zu rechnen.

Vaskuläre Komplikationen stellen mit einer Inzidenz von bis zu 10% immer noch eine große Herausforderung dar (Sawaya et al. 2016; Leon et al. 2010; Vranckx et al. 2017). Das Risiko für vaskuläre Komplikationen erklärt sich zum einen durch die Verwendung von großlumigen Kathetern und zum anderen aus dem Risikoprofil der Patienten. Schmale Gefäßstrukturen, schwere Atherosklerose, starke Gefäßverkalkung oder Krümmung der Gefäße gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für vaskuläre Komplikationen (Genereux et al. 2012). Häufig sind vaskuläre Komplikationen mit Blutungen assoziiert. Nach Valve Academic Research Consortium (VARC)-Kriterien unterscheidet man zwischen geringfügigen, schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Blutungen (Stortecky et al. 2015). Je nachdem wann die Blutung auftritt, differenziert man zudem zwischen frühen und späten Blutungen nach TAVI (Abbildung 7). Frühe Blutungen, innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, sind in zwei Drittel der Fälle auf vaskuläre Komplikationen im Bereich der Zugangswege zurückzuführen und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Stortecky et al. 2015; Généreux et al. 2014). Späte Blutungsereignisse, über 30 Tage nach TAVI, können zum einen auf die individuelle Blutungsanfälligkeit des Patienten und zum anderen auf die postinterventionelle antithrombozytäre Therapie zurückzuführen sein. Zerebrale (15,5%) und gastrointestinale (40,8%) Blutungen gehörten zu den häufigsten späten Blutungskomplikationen nach TAVI (Stortecky et al. 2015).

Außerdem stellen neue Reizleitungsstörungen eine weitere spezifische Komplikation nach TAVI dar. Durch die Expansion der Prothese im Rahmen der Prozedur kann das Reizleitungssystem geschädigt und die Implantation eines dauerhaften Schrittmachers

notwendig werden (Walther et al. 2015). Die Schrittmacherraten nach Implantation von selbst-expandierbaren Bioprothesen der CoreValve-Familie sind dabei signifikant höher als diese von ballon-expandierbaren Bioprothesen (Rheude et al. 2022). Da die dauerhafte und unphysiologische rechtsventrikuläre Stimulation mit unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen einhergeht, stellen neue Reizleitungsstörungen mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation nach TAVI eine bleibende Herausforderung dar und sollten zukünftig weiter reduziert werden (Nazif et al. 2015).

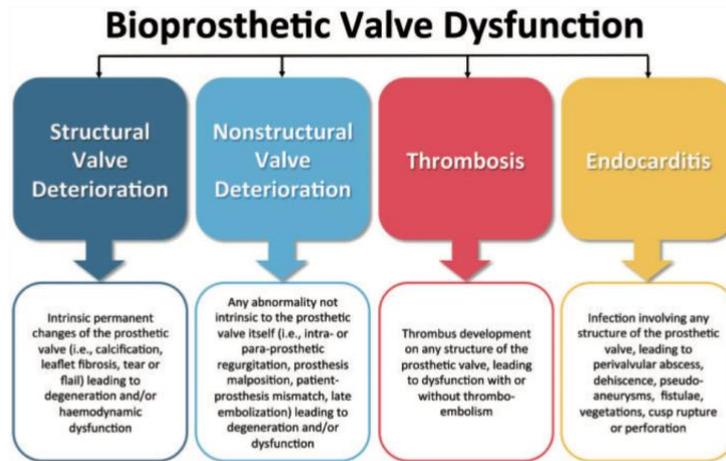
Des Weiteren sind in seltenen Fällen zerebrovaskuläre Ereignisse nach TAVI zu beobachten und auf Grund ihrer Bedeutung für die Morbidität und Mortalität des Patienten stellen sie eine weitere nennenswerte Komplikation dar. Je nach Definition variiert die Inzidenz von Schlaganfällen in der Literatur zwischen 1,7 und 8,4 % (Eltchaninoff et al. 2011; Leon et al. 2010; Smith et al. 2011; Genereux et al. 2012). Zerebrovaskuläre Ereignisse können zu verschiedenen Zeitpunkten während oder nach der TAVI auftreten (Abbildung 7), wobei das höchste Risiko innerhalb der ersten 48 Stunden nach TAVI besteht und bis zu 3 Monaten nach TAVI relevant erhöht bleibt (Tay et al. 2011). Frühe zerebrovaskuläre Ereignisse entstehen vermutlich durch die Embolisation von Kalk und Thromben während der Ballondilatation und Freisetzung der Bioprothese (Van Mieghem et al. 2013). Es wird aktuell erforscht, ob durch die Anwendung zerebraler Protektionssysteme (TCEP, transcatheter cerebral embolic protection) die Rate von periprozeduralen zerebrovaskulären Ereignissen reduziert werden kann (Kapadia et al. 2017). Subakute und späte zerebrovaskuläre Ereignisse sind mutmaßlich eher thromboembolischen Ursprungs (Vranckx et al. 2017). Die Inzidenz und negativen Auswirkungen von Vorhofflimmern bei TAVI-Patienten konnte bereits in einigen vorangegangenen Studien belegt werden (Amat-Santos et al. 2012; Nuis et al. 2012).



**Abbildung 6:** Risiko von Thromboembolien und Blutungen nach TAVI (blau gestrichelte Linie: Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses, rot gestrichelte Linie: Risiko einer Blutung) (Vranckx et al. 2017)

## **7. Klappendysfunktionen nach TAVI**

Mit der steigenden Anzahl an TAVI-Prozeduren und der aktuellen Indikationsausweitung hin zu Patienten mit niedrigerem operativem Risiko rückt die Frage nach der Haltbarkeit der Bioprothesen zunehmend in den Vordergrund. Die langjährigen Erfahrungen von konventionell-chirurgisch implantierten Bioprothesen zeigen, dass es nach ca. 16-20 Jahren zu SVD kommt (M. Wang et al. 2017). Die objektive Beurteilung der Prävalenz von SVD nach SAVR wird allerdings durch eine Vielzahl unterschiedlicher Definitionen erschwert (Mack et al. 2015; Capodanno et al. 2017; Kappetein et al. 2012; Martin and Sun 2015). In den meisten Studien wurde eine SVD als “eine durch Reoperation, Autopsie oder klinische Untersuchung festgestellte Dysfunktion oder Verschlechterung der operierten Klappe” definiert, wodurch die tatsächliche Prävalenz von SVD mutmaßlich unterschätzt wird. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC, European Society of Cardiology) und Herz-Thorax-Chirurgie (EACTS, European Association of Cardio-Thoracic Surgery) hat im Jahr 2017 Definitionen einer SVD veröffentlicht, um eine standardisierte Beurteilung der Klappenfunktion zu ermöglichen (Capodanno et al. 2017). Die verschiedenen Ursachen für eine Klappendysfunktion wurden in strukturelle Klappenveränderung, nicht-strukturelle Klappenveränderung, VT und Endokarditiden klassifiziert.



**Abbildung 7:** Ursachen von Klappendysfunktionen (Capodanno et al. 2017)

SVD und somit permanente intrinsische Bioprothesenveränderungen lassen sich weiter in hämodynamische und morphologische strukturelle Klappendysfunktionen einteilen. Nicht-strukturelle Klappendysfunktionen beschreiben hingegen nicht-intrinsische Veränderungen der Bioprothese und umfassen unter anderem die paravalvuläre Regurgitation und das Patienten-Prothesen-Mismatch. Letzteres bezeichnet das Nichtzusammenpassen von Patient und Klappenprothese. Zudem wird mit dem Klappenversagen (BVF, Bioprosthetic Valve Failure) ein neuer, patientenorientierter klinischer Endpunkt vorgeschlagen, welcher die klinischen Konsequenzen von schweren Klappendysfunktionen berücksichtigt (Capodanno et al. 2017).

Hämodynamische SVD werden mittels Echokardiographie diagnostiziert und in moderate und schwere hämodynamische SVD eingeteilt. Von einer moderaten SVD spricht man bei einem absoluten mittleren transvalvulären Gradienten  $> 20$  mmHg und  $< 40$  mmHg und/oder einer Veränderung der transvalvulären Gradienten  $> 10$  und  $< 20$  mmHg gegenüber Vorbefunden nach TAVI und/oder einer neuen, mindestens moderaten PVL. Eine schwere SVD ist definiert als ein absoluter mittlerer transvalvulärer Gradient  $> 40$  mmHg und/oder eine Veränderung des transvalvulären Gradienten  $> 20$  mmHg gegenüber Vorbefunden nach TAVI und/oder

einer neuen, schweren PVL (Capodanno et al. 2017). Jüngst ist mit den VARC-3-Kriterien eine überarbeitete Definition der schweren SVD erschienen. Hier wird bereits ein absoluter mittlerer transvalvulärer Gradient  $> 30$  mmHg als schwere SVD definiert (Committee et al. 2021).

Die Ursachen und zugrundeliegenden Mechanismen, die zu einer hämodynamischen SVD nach TAVI führen sind bis heute noch unvollständig verstanden. Grundsätzlich bestehen einige zentrale Unterschiede zwischen chirurgischen und transkatheter implantierten Bioprothesen. Bei kathetergestützten Verfahren ist vor der Implantation ein Zusammenfallen der Prothese, das sogenannte Crimping, notwendig und es wurde bereits beschrieben, dass es hierbei zu geringfügigen Beschädigungen des Klappenmaterials durch die mechanische Beanspruchung kommt, was eine frühzeitige Kalzifizierung der Bioprothese begünstigt (Dvir et al. 2018). Dies wird durch die Verwendung kleinerer transfemoraler Zugangswege womöglich sogar aggraviert (Zareian et al. 2019). Ein weiterer wichtiger Faktor ist eine vorbestehende Kalkablagerung im Bereich der nativen Klappe. Im Gegensatz zu SAVR, wo während des operativen Eingriffs der Kalk im Bereich des Klappenannulus manuell entfernt wird, dient der Kalk bei der TAVI als Verankerung für die transkatheter implantierte Bioprothese. Bei schweren Kalzifizierungen ist in einigen Fällen eine unvollständige Entfaltung der Bioprothese zu beobachten, was einen negativen Einfluss auf die Haltbarkeit der Klappensegel der Bioprothese haben könnte. Zudem könnten Prä- und Postdilatation einen negativen Einfluss auf die Haltbarkeit der Klappensegel haben (Dvir et al. 2018).

## **8. Klappenthrombosen nach TAVI**

Unlängst wurde in zahlreichen Publikationen über das Phänomen von klinischen VT und subklinischen VT (SLT, subclinical leaflet thrombosis) nach TAVI berichtet (Makkar et al. 2015; Hansson et al. 2016; Franzone et al. 2018; Latib et al. 2015). Bei VT handelt es sich um eine Verdickung der Klappensegel (HALT, hypoattenuated leaflet thickening) mit erhöhten transvalvulären Gradienten  $\geq 20$  mmHg und/oder klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz (Franzone et al. 2018). Eine SLT hingegen ist durch HALT ohne hämodynamische Konsequenzen oder klinische Symptome charakterisiert. Die Prävalenz von VT liegt bei 0,6-2,8% (Latib et al. 2015; Franzone et al. 2018; Jose et al. 2017; Rheude et al. 2021), wohingegen SLT bei bis zu 40% der Patienten nach TAVI beobachtet werden (Hansson et al. 2016; Pache et al. 2016; Vollema et al. 2017; Ruile et al. 2018; Makkar et al. 2015). Insbesondere das Auftreten von VT scheint von besonderem Interesse, da in neuen Studien gezeigt werden konnte, dass sie das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse signifikant, um den Faktor 8 erhöhen (Rheude et al. 2021).

### **3. Zielsetzung**

Obschon in den vergangenen Jahren eine stetige Zunahme der Anzahl an kathetergestützten Aortenklappenimplantationen zu beobachten war, sind die Langzeitergebnisse nach TAVI bis dato limitiert. Mit der steigenden Anzahl an TAVI-Prozeduren ist aktuell ein Trend zur Behandlung von jüngeren Patienten mit einem niedrigeren operativen Risiko zu beobachten. Es ist daher von besonderem klinischen und wissenschaftlichem Interesse die Haltbarkeit der perkutan implantierten Aortenklappenbioprothesen zu erforschen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prävalenz und die Prädiktoren von erhöhten transvalvulären Gradienten als Parameter für hämodynamische SVD nach TAVI zu untersuchen. Um die hohe Mortalität in diesem Kollektiv älterer Patienten als konkurrierendes Ereignis zu berücksichtigen, wird der Tod als konkurrierendes Ereignis in der multivariablen Regressionsanalyse einbezogen.

In einem weiteren Schritt, soll die Prävalenz von VT innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI analysiert werden. Dies ist insofern interessant, da es sich hierbei um eine potentiell reversible Ursache einer SVD nach TAVI handelt. Zudem ist bis dato unklar, ob eine VT nach TAVI einen Einfluss auf die Haltbarkeit der Bioprothese hat.

## **4. Material und Methoden**

### **Studienpopulation und -verfahren**

Zwischen Januar 2014 und April 2018 wurde bei 872 Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS in der Abteilung für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München eine transfemorale TAVI mit einer ballon-expandierbaren SAPIEN 3 (S3) (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) Aortenklappenbioprothese durchgeführt. Patienten mit Klappenversagen nach TAVI wurden von der finalen Auswertung ausgeschlossen (n=78 Patienten). Eine erfolgreiche Klappenimplantation wurde nach VARC-2 wie folgt definiert: (I) anatomisch korrekte Positionierung der Bioprothese, (II) adäquate Klappenfunktion (mittlerer transvalvulärer Gradient  $<20$  mmHg, keine mittel- oder hochgradige para-/valvuläre Aortenklappeninsuffizienz) und (III) Abwesenheit von periinterventioneller Mortalität (Kappetein et al. 2012). Patienten, bei denen in den ersten 12 Monaten nach TAVI nicht mindestens eine Echokardiographie durchgeführt wurde, wurden ebenfalls von der finalen Auswertung ausgeschlossen (n=103). Insgesamt erfüllten 691 Patienten die genannten Einschlusskriterien und wurden in die finale Analyse einbezogen. Alle Patienten wurden vor der Prozedur in einem multidisziplinären Herz-Team hinsichtlich der optimalen Behandlungsstrategie besprochen. Bei allen Patienten lag nach einer ausführlichen Aufklärung eine schriftliche Einwilligung vor.

## **Definition von Endpunkten**

Der primäre Endpunkt dieser Studie war eine moderate oder schwere hämodynamische SVD innerhalb der ersten 12 Monaten nach TAVI, definiert als (I) ein absoluter mittlerer transvalvulärer Gradient  $\geq 20$  mmHg oder (II) ein Anstieg des mittleren transvalvulären Gradienten  $\geq 10$  mmHg im Vergleich zu einer vorangegangenen echokardiographischen Untersuchung nach TAVI. Zudem wurde die Prävalenz von VT nach TAVI untersucht.

Die Datenerhebung umfasste demographische Informationen, prozedurale Daten sowie klinische und echokardiographische Untersuchungen innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI. Unerwünschte Ereignisse wurden während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums dokumentiert. Alle klinischen Endpunkte, Prozedurdaten und intrahospitale Komplikationen wurden anhand der VARC-2-Kriterien kategorisiert. Ein TTE wurde vor TAVI, während des stationären Aufenthaltes nach TAVI und mindestens einmal in den ersten 12 Monaten nach TAVI durchgeführt. Bei Patienten mit erhöhten transvalvulären Gradienten wurden, nach Ermessen der behandelnden Ärzte, bei einem klinischem Verdacht auf eine VT ergänzend eine transösophageale Echokardiographie (TEE) und/oder eine Computertomographie (CT) durchgeführt. Mögliche thrombotische Auflagerungen, Einschränkungen in der Mobilität der Klappensegel oder abnorme Strömungsverhältnisse wurden qualitativ im Xplane-Modus und mit farbkodierter Doppler-Echokardiographie bewertet.

## Statistische Auswertung

Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten und Wahrscheinlichkeiten dargestellt und mit dem Chi-Quadrat oder dem Fisher-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilbereich (IQR) dargestellt und mit dem Student t-Test bzw. Mann-Whitney U-Test verglichen.

Für die univariaten Analysen wurden die Patienten in zwei Gruppen, eine mit und eine ohne hämodynamische SVD, dichotomisiert. Eine multivariable Cox Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für den primären Endpunkt zu bestimmen. Mögliche Kovariablen waren: weibliches Geschlecht, New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV, stattgehabter Myokardinfarkt, stattgehabter Schlaganfall, stattgehabte maligne Erkrankung, stattgehabte Herzschrittmacherimplantation, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Anämie, LVEF <35%, Mitralklappeninsuffizienz Grad III/IV, valve-in-valve Prozeduren, Implantation einer 20 mm Bioprothese, Prä- und Postdilatation sowie orale Antikoagulation (OAK) bei der Entlassung. Aufgrund der signifikanten Kollinearität mit OAK wurde Vorhofflimmern nicht zusätzlich in das Modell aufgenommen. Hazard Ratios (HR) mit dem entsprechenden 95%igen Konfidenzintervall wurden angegeben.

Um die hohe Mortalität in diesem Patientenkollektiv als konkurrierendes Ereignis zu berücksichtigen, wurde zusätzlich eine multivariable Competing Risk Regression (CRR)-Analyse mit dem R-Paket "cmprsk" durchgeführt. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Ereignissen (hämodynamische SVD und/oder Tod) wurde das multivariable Risiko-Regressionsmodell auf die folgenden Variablen beschränkt: Alter, Implantation von 20 mm Bioprothesen, stattgehabte maligne Erkrankung, valve-in-valve Prozeduren und OAK. Zusätzlich wurden kumulative Inzidenzfunktionen für die beiden Variablen "valve-in-valve Prozedur" und "OAK" durchgeführt. Diese wurden grafisch als kumulative Inzidenzkurven

zur Veranschaulichung der Überlebensrate respektive Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen SVD nach “valve-in-valve Prozedur” und “OAK” aufgezeichnet.

Ein zweiseitiger p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit JMP (Version 13, SAS Institute Inc., Cary, NC), R (Version 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und IBM SPSS Statistics (Version 24.0 für Macintosh, IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### Patientenpopulation

Die Basismerkmale der gesamten Kohorte sind in **Tabelle 1** dargestellt. Insgesamt wurden 691 Patienten in die Studie eingeschlossen (Durchschnittsalter:  $80,0 \pm 6,2$  Jahre, 42% weiblich). Es handelte sich um ein kontemporäres Patientenkollektiv mit einem intermediären operativen Risiko mit einem logistischen European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) I von 13%. Die prozeduralen Daten und klinischen Ergebnisse sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

### Hämodynamische SVD nach TAVI

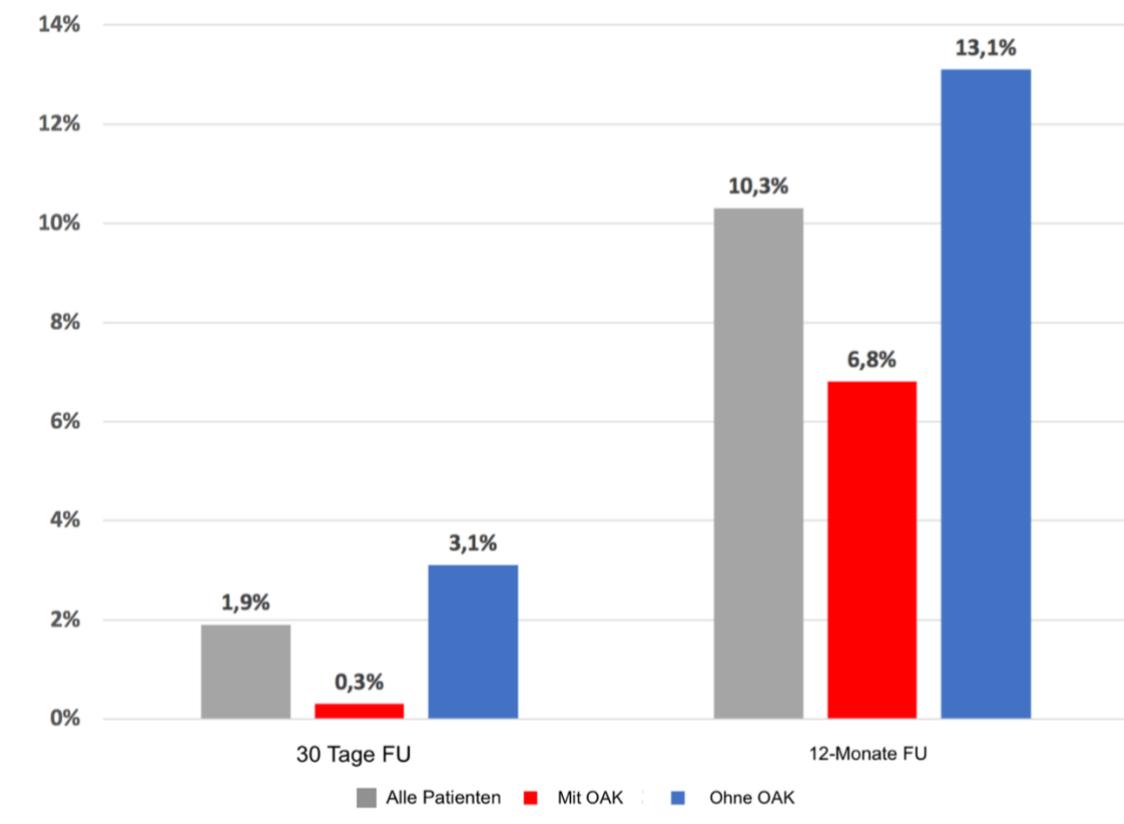
Die Prävalenz einer mindestens moderaten hämodynamischen SVD in den ersten 12 Monaten nach TAVI betrug 10,3% (71/691). Es war eine inkrementelle Prävalenz des primären Endpunktes innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI zu beobachten: 1,9% (13/691) nach 30 Tagen und 10,3% (71/691) nach 12 Monaten Nachbeobachtungszeit. Eine moderate SVD lag bei 9,4% (65/691) vor, wohingegen eine schwere SVD bei lediglich 0,9% (6/691) zu beobachten war. BVF lag bei 1,88% (13/691) vor.

Die Basismerkmale der beiden Gruppen (mit und ohne hämodynamische SVD) sind in **Tabelle 1** dargestellt. Patienten mit hämodynamischer SVD (n=71) hatten eine geringere Rate an Vorhofflimmern (p=0,003) und stattgehabten Schlaganfällen (p=0,03) und wurden seltener nach TAVI mit einer OAK behandelt (p=0,007). Hinsichtlich der prozeduralen Faktoren, wurden häufiger valve-in-valve Prozeduren (p<0,001) und seltener eine Prädilatation (p=0,023) durchgeführt (**Tabelle 2**).

Die multivariable Cox Regressionsanalyse ergab, dass die Variablen Implantation von 20 mm Bioprothesen (HR 9,43; p<0,001) und valve-in-valve Prozeduren (HR 9,92; p<0,001) 12

Monate nach TAVI unabhängig mit einer hämodynamischen SVD assoziiert waren, wohingegen die Anwesenheit einer OAK nach TAVI (HR 0,46; p=0,003) einen protektiven Faktor für hämodynamische SVD darstellte. Eine Übersicht aller Variablen mit den entsprechenden Hazard Ratios, Konfidenzintervallen und p-Werten ist in **Tabelle 3** dargestellt.

Basierend auf diesen Beobachtungen wurde die Rate hämodynamischer SVD bei Patienten mit und ohne OAK nach TAVI weiterführend analysiert (Abbildung 8).

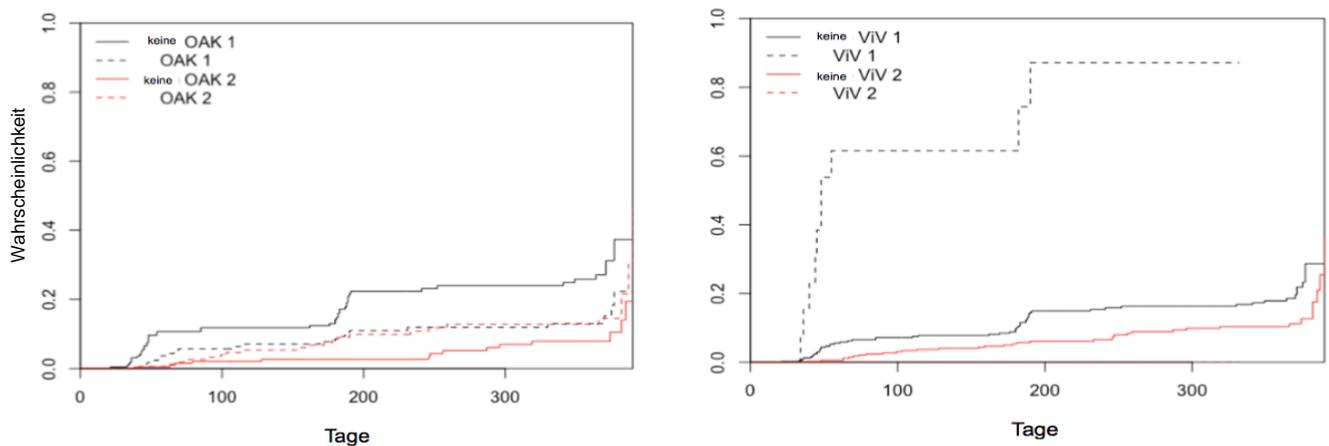


**Abbildung 8:** Rate hämodynamischer SVD 30 Tage und 12 Monate nach TAVI bei Patienten mit und ohne OAK. FU: Follow-up

Die Mortalität 12 Monate nach TAVI betrug 4,3% (30/691). In der multivariablen CRR-Analyse, die den Tod als konkurrierendes Ereignis berücksichtigt, waren valve-in-valve

Prozeduren (Relatives Risiko (RR) 13,01;  $p < 0,001$ ) und die Anwesenheit einer OAK nach TAVI (RR 0,39;  $p < 0,001$ ) signifikant mit hämodynamischer SVD nach TAVI assoziiert.

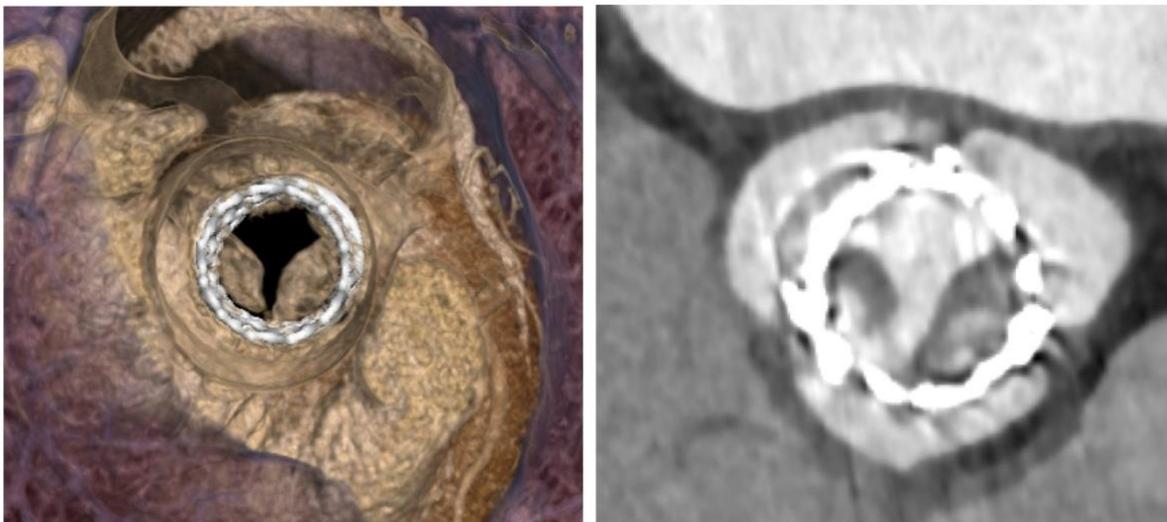
In der kumulativen Inzidenzfunktion war die Anwesenheit einer OAK nach TAVI sowohl mit hämodynamischer SVD (RR 8,65;  $p = 0,004$ ), als auch mit Tod (RR 3,57;  $p = 0,06$ ) signifikant assoziiert, wohingegen valve-in-valve Prozeduren lediglich mit hämodynamischer SVD (RR 52,76;  $p < 0,001$ ), jedoch nicht mit Tod assoziiert waren (RR 0,89;  $p = 0,35$ ) (Abbildung 9).



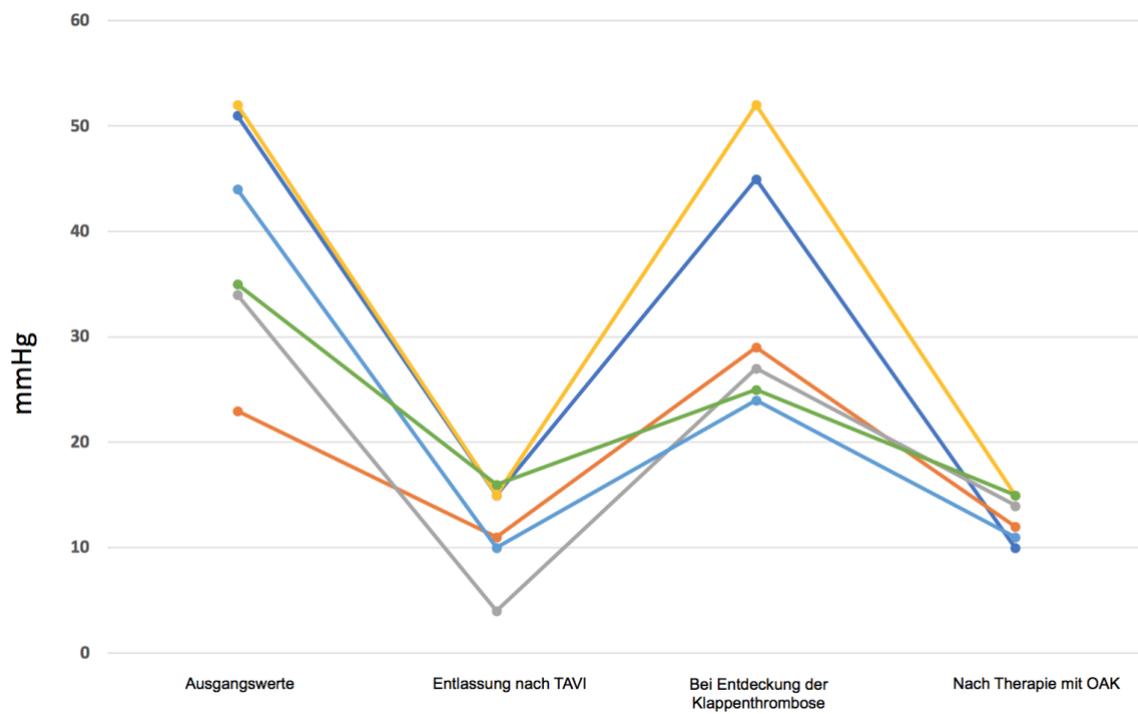
**Abbildung 9:** Kumulative Inzidenzfunktion für die Variablen valve-in-valve Prozedur und OAK. VIV: valve-in-valve Prozedur, 1=Hämodynamische SVD, 2= Tod. Die Kurven „ViV 2“ und „keine ViV 2“ sind überlagert.

## Klappenthrombosen nach TAVI

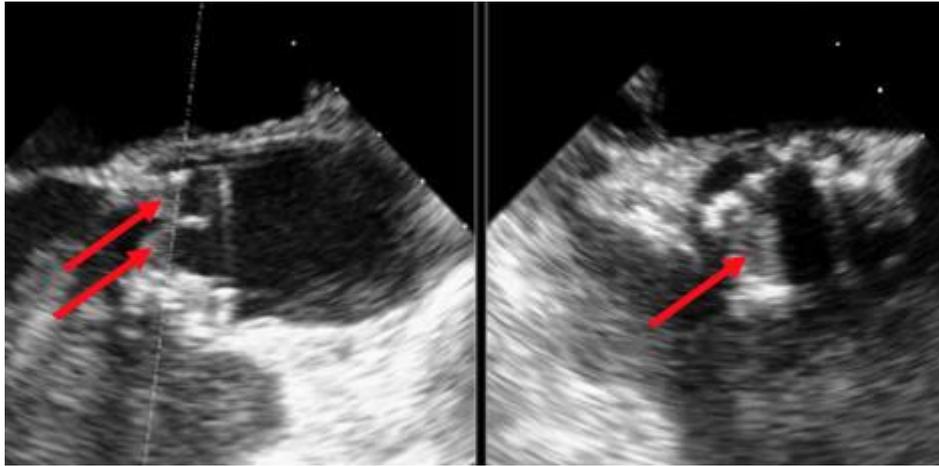
Die Rate an VT während des 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraums nach TAVI lag in der gesamten Kohorte bei 0,87% (6/691) und bei Patienten mit hämodynamischer SVD bei 8,5% (6/71) (Abbildung 10 und 12). Die Basischarakteristika von Patienten mit VT sind in **Tabelle 4** dargestellt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug der mittlere transvalvuläre Gradient 28 mmHg [IQR 25-47] und alle Patienten wurden lediglich mit einer singulären (SAPT) oder dualen (DAPT) Plättchenhemmung behandelt. In allen Fällen wurde nach der Diagnosestellung eine OAK mit Phenprocoumon oder Apixaban eingeleitet und in allen Fällen konnte die VT dadurch erfolgreich behandelt werden mit einer Normalisierung der erhöhten Gradienten (<20 mmHg) (Abbildung 11).



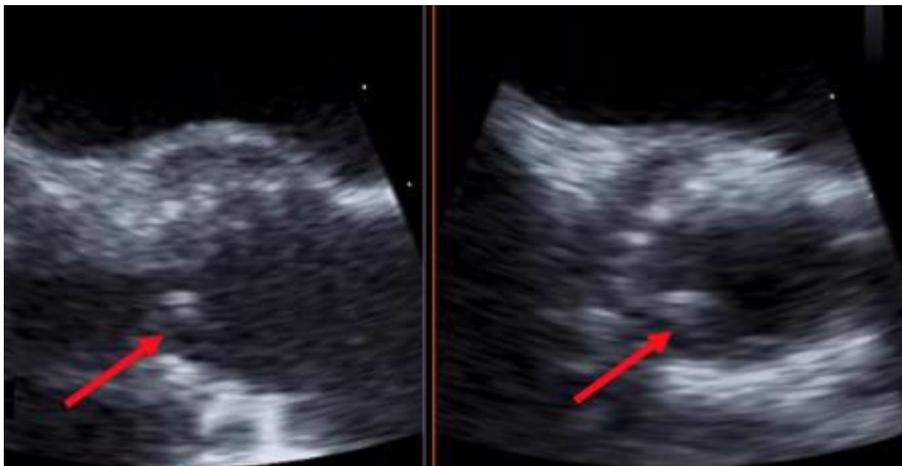
**Abbildung 10:** Computertomographische Darstellung einer VT nach valve-in-valve TAVI



**Abbildung 11:** Verlauf der mittleren transvalvulären Gradienten von Patienten mit VT nach TAVI



TEE mit Beispiel einer VT mit Beteiligung von 2 Taschen und einem mittleren transvalvulären Gradienten von 52 mmHg.



TEE mit Beispiel einer VT mit Beteiligung von 1 Tasche und einem mittleren transvalvulären Gradienten von 24 mmHg.

**Abbildung 12:** Verschiedene Beispiele von VT in der TEE

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Studie wurden die Prävalenz und die Prädiktoren einer hämodynamischen SVD nach TAVI, sowie die Prävalenz von bioprothetischen VT während den ersten 12 Monaten nach transfemoraler TAVI mit der ballon-expandierenden Edwards Sapiens 3 Bioprothese untersucht. In dieser Studie wurde zusätzlich zu einer konventionellen multivariablen Cox Regressionsanalyse, eine multivariable CRR-Analyse mit Tod als konkurrierendem Ereignis durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Prävalenz einer mindestens moderaten hämodynamischen SVD während der ersten 12 Monate nach TAVI betrug 10,3%. Die Cox Regressionsanalyse ergab, dass eine hämodynamische SVD nach TAVI häufiger nach der Implantation einer 20 mm S3-Bioprothese, sowie nach einer valve-in-valve Prozedur und seltener bei einer Therapie mit OAK nach TAVI zu beobachten war. In der CRR-Analyse blieben valve-in-valve Prozeduren und Anwesenheit einer OAK nach TAVI unabhängige Prädiktoren einer hämodynamischen SVD, wohingegen lediglich Anwesenheit einer OAK nach TAVI auch einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität darstellte. Die Prävalenz von VT lag in der Gesamtkohorte bei 0,87%.

### **1. Bioprothetische Klappendysfunktionen nach TAVI**

Bioprothesen neigen zur Degeneration und weisen somit eine begrenzte Langzeithaltbarkeit auf. Erfahrungen mit chirurgisch implantierten Bioprothesen deuten darauf hin, dass eine klinisch relevante Degeneration im Durchschnitt 16-20 Jahre nach der Implantation auftritt (M. Wang et al. 2017). Eine genaue Angabe der Prävalenz ist aufgrund der heterogenen Definitionen von SVD in der Vergangenheit erschwert (Aupart et al. 2006; Eichinger et al. 2008; Ennker et al. 2009; Mahjoub et al. 2013; Svennevig, Abdelnoor, and Nitter-Hauge 2007). In den meisten Studien wurde für die Diagnose einer SVD die Notwendigkeit einer erneuten Operation oder klinisch manifeste Symptome herangezogen, sodass die tatsächliche

Prävalenz von relevanten SVD womöglich unterschätzt wurde (Akins et al. 2008). Trotz der steigenden Anzahl an TAVI-Prozeduren weltweit sind die Langzeitdaten über 5 Jahre hinaus, insbesondere durch die hohe Mortalität der initial multimorbiden Patienten, noch begrenzt (Toggweiler et al. 2013; Barbanti et al. 2015; Zahn et al. 2017). Einige Langzeitdaten aus den randomisierten Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION)- und PARTNER-Studien wurden kürzlich mit Nachbeobachtungszeiträumen von mehr als 5 Jahren veröffentlicht. Im Langzeitverlauf zeigen die TAVI-Prothesen im Vergleich zu den SAVR-Prothesen eine bessere hämodynamische Funktion mit größeren Klappenöffnungsflächen und niedrigeren transvalvulären Gradienten (Thyregod et al. 2019; Sawaya et al. 2016). In der Zwischenzeit liegen auch standardisierte Definitionen von Klappendysfunktionen und Klappenversagen nach TAVI vor (Dvir et al. 2018; Capodanno et al. 2017). Hämodynamische SVD, die mittels Echokardiographie beurteilt werden können, sind von besonderem klinischem Interesse. Gemäß den VARC-2- und European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI)-Kriterien, wurden in der vorliegenden Studie moderate oder schwere hämodynamische SVD innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI untersucht (Capodanno et al. 2017; Kappetein et al. 2012). Die Kriterien wurden jüngst dem neusten Wissensstand angepasst und als VARC-3-Kriterien veröffentlicht. In der Aktualisierung wurden die bestehenden Endpunkte, wie etwa die Kriterien der bioprothetischen Klappendysfunktion, ausgebaut und neue sekundäre Endpunkte wie beispielsweise die Häufigkeit einer Rehospitalisierung nach TAVI hinzugefügt. Von besonderem klinischen Interesse ist die verschärfte Definition der VT. Die Diagnose bedarf nun klinische Folgen (wie etwa ein Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke oder andere Anzeichen einer systemischen Thromboembolie) oder eine zunehmende Klappenstenose/Regurgitation sowie eine hämodynamische Verschlechterung der Klappe (moderat oder schwer) oder eine bestätigende Bildgebung mittels CT oder TEE. Eine SLT kann diagnostiziert werden, wenn

eine schwere hämodynamische Verschlechterung der Klappe und eine bestätigende Bildgebung vorliegen (Committee et al. 2021).

## **2. Prävalenz und Prädiktoren von Klappedysfunktionen nach TAVI**

In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz einer moderaten oder schweren hämodynamischen SVD innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI mit einer ballon-expandierenden Sapien 3 Herzklappe bei 10,3%. Bislang gibt es nur wenige Studien zu hämodynamischen SVD nach TAVI mit uneinheitlichen Ergebnissen (Toggweiler et al. 2013; Rodés-Cabau et al. 2012; Mack et al. 2015; Ussia et al. 2012; Maria Del Trigo et al. 2016). Frühe randomisierte TAVI-Studien und große TAVI-Register berichteten über unveränderte transvalvuläre Gradienten bis zu 5 Jahre nach TAVI (Mack et al. 2015; Barbanti et al. 2015; Zahn et al. 2017; Deutsch et al. 2018). Die Aussagekraft dieser Daten ist allerdings angesichts der hohen Mortalität dieser Patienten mit hohem operativem Risiko begrenzt (Mack et al. 2015; Barbanti et al. 2015). Im Gegensatz hierzu wurde in weiteren Beobachtungsstudien über eine Prävalenz von hämodynamischen SVD von bis zu 5% sowie einer geringen, aber signifikanten Zunahme der Gradienten im Laufe der Zeit nach TAVI berichtet (Toggweiler et al. 2013; Maria Del Trigo et al. 2016; Rodés-Cabau et al. 2012). Die klinische Relevanz von erhöhten transvalvulären Gradienten ist bis dato ungeklärt. Bisher konnte kein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie beispielsweise Mortalität oder Rehospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz, beobachtet werden (Vemulapalli et al. 2018). Für moderate oder schwere PVL hingegen ist die Datenlage einheitlich und es konnte bereits in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass ein Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität besteht (Pibarot et al. 2017).

Angesichts des aktuellen Trends, jüngere Patienten mit geringerem operativem Risiko mittels TAVI zu behandeln, ist die Identifizierung von Prädiktoren, die mit einem erhöhten Risiko

für eine hämodynamische SVD nach TAVI verbunden sind, von besonderer klinischer Relevanz. Die kurz- und mittelfristige Verlaufskontrolle scheint entscheidend zu sein, da Patienten mit einer hämodynamischen SVD über den Zeitraum von einem Jahr hinaus keine progrediente Verschlechterung der Klappenfunktion aufwiesen (Maria Del Trigo et al. 2016). In der vorliegenden multivariablen Cox Regressionsanalyse war die Anwesenheit einer OAK nach TAVI, die Implantation von 20 mm S3-Bioprosen und valve-in-valve Prozeduren unabhängige Prädiktoren für hämodynamische SVD nach TAVI. Der Zusammenhang zwischen OAK und hämodynamischer SVD wurde bereits in vorangegangenen Studien beschrieben (Maria Del Trigo et al. 2016; María Del Trigo et al. 2018). Diese Beobachtung ist aufgrund der bislang noch nicht im Detail geklärten optimalen Pharmakotherapie nach TAVI und dem geringen Evidenzlevel für die aktuellen Empfehlungen von besonderem Interesse (Thyregod et al. 2019; María Del Trigo et al. 2018). Die Autoren des französischen TAVI-Registers haben erstmals gezeigt, dass eine OAK bei der Entlassung ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte langfristige Mortalität nach TAVI darstellt (Overtchouk et al. 2019). Diese Erkenntnis konnte in weiteren, zum Teil randomisierten Studien bestätigt werden. Die GALILEO-Studie zeigte, dass bei Patienten ohne eine Indikation für eine OAK nach erfolgreicher TAVI, eine Behandlung mit Rivaroxaban die Mortalität sowie das Risiko für thromboembolische Komplikationen und Blutungen im Vergleich zur DAPT erhöhte (Dangas, De Backer, and Windecker 2020). In der POPular TAVI Studie wurde zudem ein höheres Blutungsrisiko unter DAPT als unter einer alleinigen Aspiringabe nach TAVI beobachtet (Nijenhuis et al. 2020).

Da es sich bei TAVI Patienten um ältere Menschen mit zahlreichen Komorbiditäten handelt, erscheint es sinnvoll, eine multivariable CRR-Analyse mit dem Tod als konkurrierendem Ereignis durchzuführen. Diese Analyse ergab, dass eine OAK nach TAVI signifikant mit beiden Endpunkten, d.h. sowohl mit hämodynamischer SVD als auch mit Mortalität nach

TAVI verbunden ist, wohingegen valve-in-valve Prozeduren lediglich mit hämodynamischer SVD während der Verlaufskontrolle nach TAVI, nicht aber mit Mortalität assoziiert waren.

### **3. Mechanismen von Klappendysfunktionen nach TAVI**

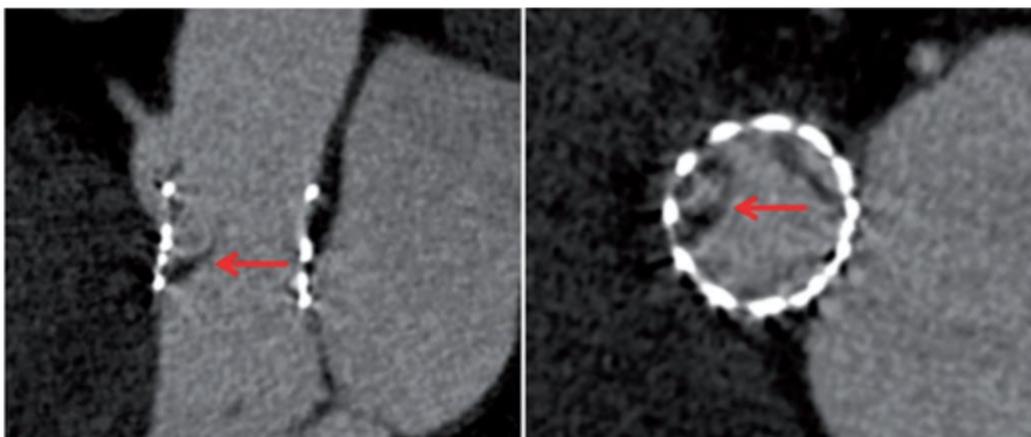
In der vorliegenden Analyse wurden Patienten mit Klappenversagen nach TAVI, beispielsweise durch Patienten-Prothesen-Mismatch, von der weiteren Analyse ausgeschlossen, um eine tatsächliche Verschlechterung der Klappenfunktion während des Nachbeobachtungszeitraums zu untersuchen.

Als eine mögliche Ursache für hämodynamische SVD nach TAVI sind VT zu nennen (Makkar et al. 2015; Pache et al. 2016; Chakravarty et al. 2017). Die in der Literatur beschriebene Prävalenz von VT nach TAVI variiert zwischen 0,6-2,8% (Latib et al. 2015; Franzone et al. 2018; Jose et al. 2017; Rheude et al. 2021), wohingegen subklinische VT bei 6-40% der TAVI-Patienten zu beobachten sind (Hansson et al. 2016; Pache et al. 2016; Vollema et al. 2017; Ruile et al. 2018; Makkar et al. 2015; Rheude et al. 2021). In der aktuellen Studie waren VT bei 0,87% aller Patienten und bei 8,5% aller Patienten mit hämodynamischer SVD zu beobachten. Interessanterweise wurden VT sowohl bei Patienten mit moderater ( $\geq 20$  mmHg und  $< 40$  mmHg), als auch schwerer ( $\geq 40$  mmHg) hämodynamischer SVD beobachtet. Transvalvuläre Gradienten scheinen allerdings ein geeigneter Parameter zu sein, um das Ausmaß der VT und die Anzahl der beteiligten Klappensegel abzuschätzen. So zeigt sich im Beispiel in Abbildung 11, dass bei Beteiligung mehrerer Segel die transvalvulären Gradienten deutlich erhöht sind.

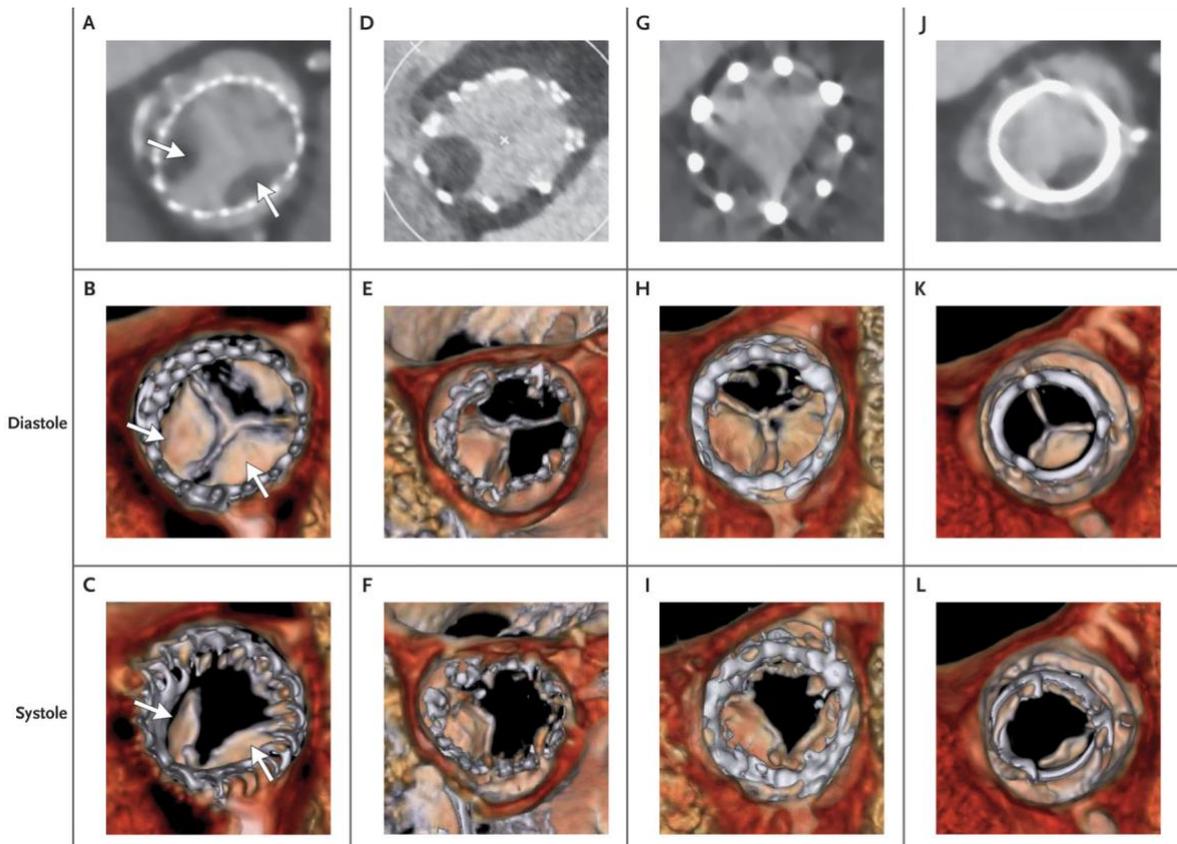
### **4. Klappenthrombosen nach TAVI**

Bioprothetische VT werden in subklinische und klinische VT unterteilt. Die SLT ist definiert als HALT mit oder ohne Bewegungseinschränkung (RELM, reduced leaflet motion, Abbildung 14) und ohne klinische Symptome oder hämodynamische Klappeneinschränkung.

Patienten mit klinischer VT hingegen weisen bereits klinische Symptome oder Anzeichen einer Herzinsuffizienz auf. Charakteristisch ist eine mindestens moderate hämodynamische SVD und HALT mit oder ohne RELM (Rheude et al. 2021). Mittels spezieller 4D-CT kann HALT als eine halbmondförmige, hypodense Struktur, die an einer oder mehreren Konturen der Bioprothese anhaftet und in einigen Fällen eine RELM verursacht, nachgewiesen werden (Pache et al. 2016, 2013) (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Beispiel einer VT im CT. Der rote Pfeil zeigt HALT bei einer 80-jährigen Patientin 5 Tage nach einer TAVI mit einer Edwards Sapiens 3 Prothese (Vranckx et al. 2017).



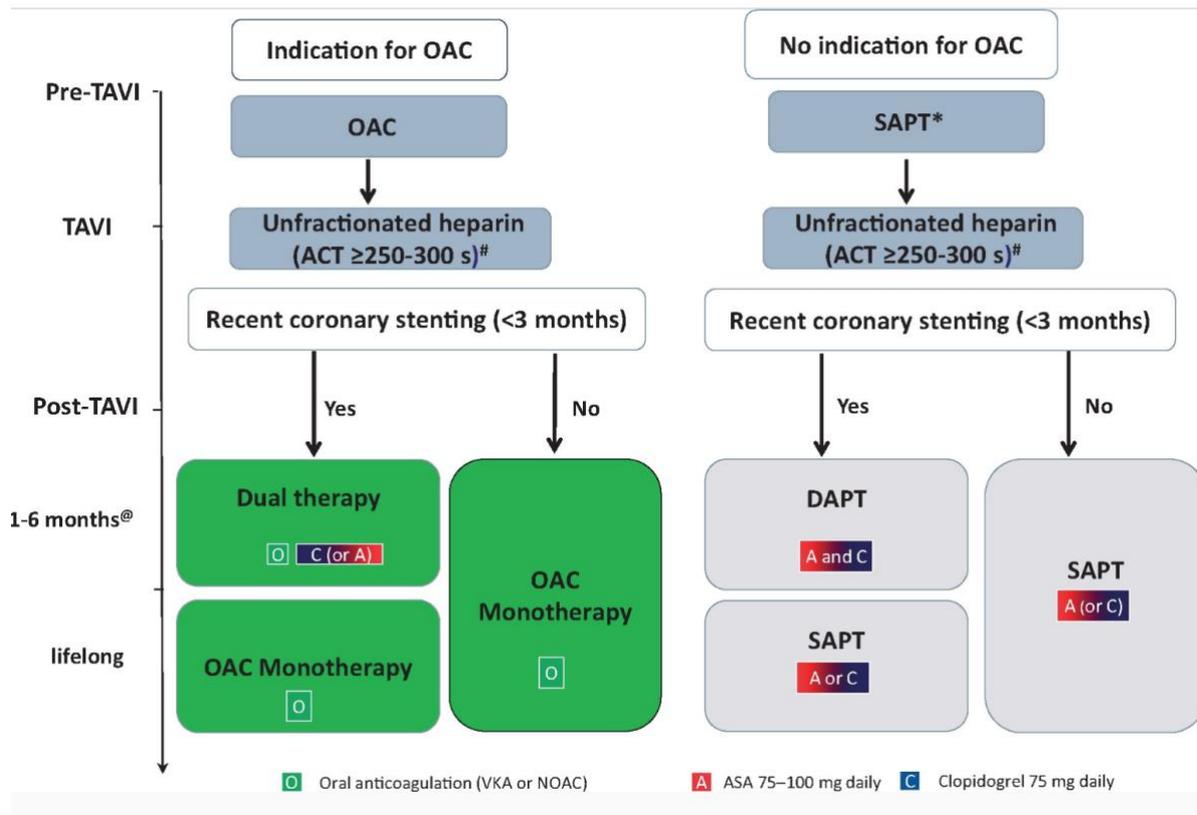
**Abbildung 14:** Beispiele von VT verschiedener Klappentypen (A-C: CoreValve, D-F: Portico, G-I: Sapien XT, J-L: Carpentier-Edwards Perimount) mit RELM in der Diastole und Systole (Makkar et al. 2015)

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit den verschiedenen Risikofaktoren und Prädiktoren für VT nach TAVI. Dabei wurde den Faktoren Anwesenheit einer OAK und reduzierte LVEF nach TAVI ein besonderer Stellenwert zugeschrieben (Rheude et al. 2021). Mehrere Studien deuten darauf hin, dass eine OAK, nicht aber eine DAPT, eine VT wirksam verhindert (Rheude et al. 2021; Latib et al. 2015; Mack et al. 2019; Vollema et al. 2017). Dieses Erkenntnis ist angesichts der noch nicht eindeutig geklärten Pharmakotherapie nach TAVI von besonderem Interesse. Daneben ist auch eine reduzierte LVEF mit einer höheren Prävalenz von VT verbunden. Dies bestätigt die Hypothese, dass ein reduzierter

transvalvulärer Fluss die Thrombusbildung begünstigt (Ducci et al. 2016). Die (langfristigen) Folgen von bioprothetischen VT sind bis dato nur zum Teil geklärt. So konnte gezeigt werden, dass lediglich eine VT, nicht aber eine SLT, das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse signifikant, um den Faktor 8 erhöht (Rheude et al. 2021). Ob bioprothetische VT einen Einfluss auf die Haltbarkeit der Klappentaschen haben oder gegebenenfalls über inflammatorische Prozesse und Kalzifizierungen die Degeneration akzelerieren, konnte bisher nicht geklärt werden. Dies sowie die genauen Entstehungsmechanismen sowohl von SLT als auch von VT sollte in künftigen Forschungsprojekten geklärt werden.

## 5. Pharmakotherapie nach TAVI

Zum Zeitpunkt der Behandlung der Patienten wurde gemäss den Leitlinien von 2017 bei Patienten ohne eine Indikation für eine OAK eine DAPT mit Aspirin und Clopidogrel empfohlen (Nishimura et al. 2017). Diese Empfehlung beruhte auf Expertenmeinungen in Analogie zu den Erfahrungen im Bereich der koronaren Stentimplantationen. Seither wurden Ergebnisse zahlreicher randomisierter Studien veröffentlicht, die die medikamentöse Standardtherapie nach TAVI wissenschaftlich untersuchten (Rodés-Cabau 2021; Berg et al. 2021). Beobachtungsstudien verglichen eine DAPT mit einer alleinigen Aspiringabe nach TAVI und konnten bezüglich thromboembolischer Ereignisse keinen Unterschied feststellen, bei vermehrt schweren Blutungen unter DAPT (Rodés-Cabau et al. 2017). Die randomisierte POPular TAVI Studie bestätigte jüngst, dass eine alleinige SAPT nach TAVI die Blutungen im Vergleich zu einer DAPT reduziert (Nijenhuis et al. 2020). Das Konzept einer anfänglichen Antikoagulation nach TAVI, wie es häufig nach SAVR durchgeführt wird, wurde in der randomisierten GALILEO-Studie untersucht und widerlegt (Dangas et al. 2020). In einer bildgebenden Substudie war zwar eine geringere Rate an SLT in der Gruppe, die mit Rivaroxaban behandelt wurde, zu sehen, allerdings kann aufgrund der höheren Mortalität keine generelle Empfehlung für eine OAK nach TAVI ausgesprochen werden. Auch in der ATLANTIS-Studie, welche die Antikoagulation mit Apixaban nach TAVI untersucht, konnte im Vergleich zu einer Standardtherapie (SAPT oder DAPT) keine signifikante Überlegenheit bewiesen werden. Hier zeigte die bildgebende Substudie ohne Indikation für OAK unter Rivaroxaban ebenfalls eine geringere Rate an HALT (Collet et al. 2018). In Zusammenschau der bis dato publizierten Daten wurden unlängst Expertenempfehlungen im European Heart Journal publiziert, die in Abbildung 16 zusammengefasst sind (Berg et al. 2021).



**Abbildung 15:** Expertenempfehlung zur Pharmakotherapie während und nach TAVI (Berg et al. 2021) ACT: aktivierte Gerinnungszeit; ASS: Aspirin; HIT: Heparin-induzierte Thrombozytopenie; NOAC: neues orales Antikoagulans ohne Vitamin-K-Antagonisten; VKA: Vitamin-K-Antagonist; \*Aspirin oder Clopidogrel in niedriger Dosierung; #Bivalirudin bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie; @Dauer je nach Blutungsrisiko

In speziellen Situationen scheint allerdings eine OAK nach TAVI indiziert zu sein. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass eine OAK im Gegensatz zu einer DAPT sowohl bei der Prävention, als auch bei der Behandlung von SLT und VT nach TAVI wirksam ist (Chakravarty et al. 2017, 2016; Dangas, De Backer, and Windecker 2020). In unserer Kohorte wurden alle Patienten, bei denen eine VT diagnostiziert wurde, zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung mit SAPT oder DAPT behandelt. Nach Einleitung einer OAK mit Phenprocoumon oder Apixaban konnten alle Fälle einer VT erfolgreich therapiert werden und es kam zur Normalisierung der erhöhten transvalvulären Gradienten.

Insgesamt wird also deutlich, dass die Wahl der optimalen Pharmakotherapie nach TAVI individuell basierend auf den individuellen Patientencharakteristika, Komorbiditäten (wie beispielsweise einer koronaren Herzerkrankung mit Stenting) und der Begleitmedikation getroffen werden muss (Berg et al. 2021).

## **6. Ausblick in die Zukunft**

Im Ausblick auf die weitere Entwicklung des TAVI-Verfahrens sollen abschließend einige relevante Aspekte beleuchtet werden.

Lange galt PVL nach TAVI als wichtigster prognostischer Faktor für die Haltbarkeit der Klappenprothesen (Moat et al. 2011; Kodali et al. 2012; Hayashida et al. 2012). Mit dem Einsatz moderner und technisch modifizierter Bioprothesen, konnte der Anteil an mehr als leichten PVL auf unter 5% gesenkt werden (Walther et al. 2015; Pibarot et al. 2017). Bioprothesen der neuen Generation haben mittlerweile das Leistungsniveau chirurgisch implantierter Bioprothesen erreicht. Es besteht die zukünftige Herausforderung, ein optimales Gleichgewicht zwischen paravalvulärer Abdichtung und neuen Reizleitungsstörungen mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation als mögliche Folge einer Überdehnung der Prothese bei der Implantation zu finden (Walther et al. 2015).

Im Hinblick auf die Notwendigkeit eines permanenten Herzschrittmachers nach TAVI wurden bereits mehrere Risikofaktoren, wie ein vorbestehender Rechtsschenkelblock, Prothesentyp und -größe und die Implantationstiefe der Prothese identifiziert. Diese sollten patientenindividuell bei der Planung und Durchführung jeder Prozedur berücksichtigt werden, um das Risiko für die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation zu minimieren, da diese

einen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Kosten sowie die Morbidität und Mortalität des Patienten haben (Nazif et al. 2015).

Was die Rate an schwerwiegenden Schlaganfälle nach TAVI betrifft ist es zwar gelungen diese auf etwa 3% zu senken (Ghatak et al. 2015; Athappan et al. 2014), allerdings zeigt sich nach TAVI eine relativ hohe Inzidenz an klinisch stummen Läsionen im Schädel-MRT, deren Einfluss auf die kognitive Gehirnfunktion noch unklar ist (Daneault et al. 2011). Insbesondere vor dem Hintergrund des Trends jüngere Patienten zu behandeln ist es essentiell thromboembolische Ereignisse weiter zu reduzieren. Diesbezüglich werden die Ergebnisse randomisierter Studien zu zerebralen Schutzsystemen mit großem Interesse erwartet. In dieser Hinsicht ist es auch wichtig, bioprothetische VT und deren Risiko hinsichtlich zerebrovaskulären Ereignissen sowie mögliche Präventions- und Behandlungsstrategien weiter zu erforschen.

Zuletzt gilt es die langfristige Funktionalität und Haltbarkeit der Bioprothesen weiter zu untersuchen (Hamm et al. 2016). Hierfür sind Langzeitbeobachtungen aus randomisierten Studien und internationalen Registern notwendig um diese und beeinflussende Faktoren weiter im Detail zu differenzieren. Entsprechend den aktuellen Entwicklungen gilt es zudem die Effektivität und Sicherheit bei jüngeren Patienten mit niedrigem operativem Risiko und bestimmten anatomischen Varianten, wie beispielsweise bikuspiden Aortenklappen, zu analysieren.

In den nächsten Jahren wird es eine weitere Standardisierung und Vereinfachung des Verfahrens geben mit dem Ziel die Komplikationsraten und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie die Kosten des Verfahrens weiter zu reduzieren. Zuletzt gilt es die hervorragenden Ergebnisse der letzten Jahre in der Bevölkerung zu kommunizieren, um Ängste vor dem Eingriff abzubauen, die zu einer Verzögerung der Diagnose und Therapie führen.

## **6. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Prävalenz und die Prädiktoren von erhöhten transvalvulären Gradienten als Parameter für hämodynamische SVD sowie die Prävalenz von VT innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI mit der ballon-expandierenden Sapien 3 Bioprothese untersucht. Es wurde bei 10,3% aller Patienten in den ersten 12 Monaten nach transfemoraler TAVI eine hämodynamische SVD beobachtet. Die Prävalenz einer VT war mit 0,87% gering. Die Pharmakotherapie und prozedurale Faktoren scheinen bei der Manifestation einer hämodynamischen SVD eine Schlüsselrolle zu spielen.

Weitere translationale Studien sind notwendig, um die Mechanismen einer isolierten hämodynamischen SVD, einer SLT sowie einer klinisch manifesten VT zu identifizieren. Zudem sind weitere prospektive, randomisierte Studien erforderlich um die optimale Pharmakotherapie nach TAVI zu untersuchen.

## 7. Tabellen

**Tabelle 1** – Basischarakteristika

	Gesamtkohorte (n=691)	Hämodynamische SVD		p-Wert
		Nein (n=620)	Ja (n=71)	
Alter (Jahre)	80.0±6.2	80.0±6.1	79.9.0±6.4	0.877
Weibliches Geschlecht	291 (42.1%)	258 (41.6%)	33 (46.5%)	0.432
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.0±4.7	27.0 ±4.7	26.9±4.5	0.918
Log. EuroSCORE I (%)	13.0 [7.9-21.4]	13.0 [7.9-21.1]	14.8 [7.0-23.3]	0.523
NYHA Klasse III/IV	451 (65.3%)	409 (66.0%)	42 (59.2%)	0.253
Arterielle Hypertonie	623 (90.2%)	561 (90.5%)	62 (87.3%)	0.397
Hypercholesterinämie	519 (75.1%)	471 (76.0%)	48 (67.6%)	0.123
Diabetes mellitus	206 (29.8%)	192 (31.0%)	14 (19.7%)	0.050
Koronare Herzerkrankung	501 (72.5%)	452 (72.9%)	49 (69.0%)	0.487
Z.n. Myokardinfarkt	77 (11.1%)	69 (11.1%)	8 (11.3%)	0.972
Z.n. PCI	292 (42.3%)	266 (42.9%)	26 (36.6%)	0.310
Z.n. CABG	59 (8.5%)	52 (8.4%)	7 (9.9%)	0.674
Z.n. zerebralem Infarkt	73 (10.6%)	71 (11.5%)	2 (2.8%)	0.025
Z.n. maligner Erkrankung	137 (19.8%)	124 (20.0%)	13 (18.3%)	0.735
Z.n. Schrittmacher Implantation	82 (11.9%)	78 (12.6%)	4 (5.6%)	0.086
paVK	96 (13.9%)	88 (14.2%)	8 (11.3%)	0.500
COPD	97 (14.0%)	87 (14.0%)	10 (14.1%)	0.990
Vorhofflimmern	291 (42.1%)	273 (44.0%)	18 (25.4%)	0.003
Anämie	304 (44.0%)	278 (44.8%)	26 (36.6%)	0.186
LVEF ≤ 35%	80 (11.6%)	73 (11.8%)	7 (9.9%)	0.633
Mitralinsuffizienz III/IV	29 (4.2%)	27 (4.4%)	2 (2.8%)	0.540
PAP >60 mmHg	76 (11.3%)	69 (11.4%)	7 (10.3%)	0.784
Mittlerer transvalvulärer Gradient (mmHg)	43 [34-51]	42 [34-50]	46 [37-53]	0.067
Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0.72 [0.59-0.88]	0.72 [0.59- 0.88]	0.73 [0.59-0.84]	0.665
Kreatinin Clearance (ml/min)	56±21	56±21	54±18	0.392
<b>Medikation bei Entlassung</b>				
Duale antithrombozytäre Therapie	379 (54.8%)	330 (53.2%)	49 (69.0%)	0.011
Orale Antikoagulation	308 (44.6%)	287 (46.3%)	21 (29.6%)	0.007

**Abkürzungen:** BMI: Body Mass Index, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, CRP: C-reaktives Protein, PAP: Pulmonary artery

pressure (deutsch: pulmonalarterieller Druck) PCI: Percutaneous Coronary Intervention,  
paVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

**Tabelle 2** – Prozedurale Daten und klinische Ergebnisse

Hämodynamische SVD				
	Gesamtkohorte (n=691)	Nein (n=620)	Ja (n=71)	p-Wert
Valve-in-valve-Prozedur	16 (2.3%)	6 (1.0%)	10 (14.1%)	<0.001
Prädilatation	640 (92.6%)	579 (93.4%)	61 (85.9%)	0.023
Postdilatation	201 (29.1%)	184 (29.7%)	17 (23.9%)	0.314
Dauer (min)	49.0 [41.0-60.0]	49.0 [41.0-60.0]	52.0 [39.0-60.0]	0.490
Durchleuchtungsdauer (min)	11.1 [8.3-14.5]	11.0 [8.3-14.3]	12.3 [7.5-15.8]	0.164
Kontrastmittelmenge (ml)	100 [85-130]	102 [90-130]	100 [80-130]	0.209
Vaskuläre Komplikation	46 (6.7%)	41 (6.6%)	5 (7.0%)	0.891
Lebensbedrohliche Blutungen	18 (2.6%)	15 (2.4%)	3 (4.2%)	0.365
Schlaganfall	4 (0.6%)	4 (0.6%)	0 (0%)	0.999
Nierenversagen (inkl. Dialyse)	8 (1.2%)	7 (1.1%)	1 (1.4%)	0.582
Schrittmacherimplantation	51 (7.4%)	47 (7.6%)	4 (5.6%)	0.552
Tage im Krankenhaus	5.0 [4.0-6.0]	5.0 [4.0-6.0]	5.0 [3.0-6.0]	0.595
Tage auf Intensivstation	1.0 [1.0-1.0]	1.0 [1.0-2.0]	1.0 [1.0-1.0]	0.036

**Tabelle 3** – Variablen der Cox-Regressionsanalyse

	Hazard-Ration	Konfidenzintervall	p-Wert
Weibliches Geschlecht	1.48	0.94-2.32	0.087
NYHA Klasse III/IV	0.74	0.46-1.19	0.208
Z.n. Myokardinfarkt	1.45	0.68-2.78	0.296
Z.n. Schlaganfall	0.52	0.16-1.25	0.199
Z.n. maligne Erkrankung	1.03	0.56-1.77	0.918
Z.n. Herzschrittmacherimplantation	0.54	0.20-1.21	0.174
paVK	0.61	0.26-1.23	0.204
Anämie	0.79	0.49-1.26	0.338
LVEF <35%	0.85	0.35-1.78	0.695
Mitralklappeninsuffizienz III/IV	0.75	0.12-2.54	0.699
Valve-in-valve Prozeduren	9.92	3.98-23.16	0.000
Implantation einer 20 mm Bioprothese	9.47	2.08-29.71	0.001
Prädilatation	0.78	0.34-2.09	0.627
Postdilatation	0.59	0.33-1.01	0.064
Orale Antikoagulation nach TAVI	0.46	0.27-0.75	0.003

**Tabelle 4** – Charakteristika von Patienten mit nachgewiesener VT nach TAVI (n=6)

Nummer	Alter	Geschlecht	Klappen größe (mm)	Zeit bis zur Klappent hrombose (Tage)	NYHA Klasse	Pharmakotherapie		Therapie der Klappenthrombose *	Mittlerer Gradient bei Diagnose der Thrombose (mmHg)	Mittlerer Gradient bei Beginn der OAK (mmHg)	Erfolgreiche Behandlung der Klappenthro mbose
						Bei Entlassung nach TAVI	Zum Zeitpunkt der Diagnose				
1	73	männlich	29	370	I-II	ASS+Clopidogrel	ASS	Phenprocoumon	45	10	ja
2	77	weiblich	23	54	II-III	ASS+Clopidogrel	ASS+Clopidogrel	Phenprocoumon	29	12	ja
3	81	männlich	23	74	II	ASS+Clopidogrel	ASS+Clopidogrel	Apixaban	27	14	ja
4	77	weiblich	23	48	asympto matisch	ASS+Clopidogrel	ASS+Clopidogrel	Phenprocoumon	52	15	ja
5	80	männlich	29	320	asympto matisch	ASS+Clopidogrel	ASS	Apixaban	24	11	ja
6	61	männlich	26	40	I-II	ASS+Clopidogrel	ASS+Clopidogrel	Phenprocoumon	25	15	ja

**Definitionen:** Erfolgreiche Behandlung der VT: Senkung des mittleren transvalvulären Gradienten auf <20 mmHg

\*entweder Apixaban 5 mg zweimal täglich oder Phenprocoumon mit einem Ziel-INR 2.0-3.0

## 8. Literaturverzeichnis

- Akins, Cary W., D. Craig Miller, Marko I. Turina, Nicholas T. Kouchoukos, Eugene H. Blackstone, Gary L. Grunkemeier, Johanna J. M. Takkenberg, et al. 2008. "Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity after Cardiac Valve Interventions." *The Annals of Thoracic Surgery* 85 (4): 1490–95.
- Amat-Santos, Ignacio J., Josep Rodés-Cabau, Marina Urena, Robert DeLarochellière, Daniel Doyle, Rodrigo Bagur, Jacques Villeneuve, et al. 2012. "Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of New-Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Journal of the American College of Cardiology*.
- Athappan, Ganesh, R. Dilip Gajulapalli, Prasanna Sengodan, Anju Bhardwaj, Stephen G. Ellis, Lars Svensson, Emin Murat Tuzcu, and Samir R. Kapadia. 2014. "Influence of Transcatheter Aortic Valve Replacement Strategy and Valve Design on Stroke after Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Systematic Review of Literature." *Journal of the American College of Cardiology* 63 (20): 2101–10.
- Aupart, Michel R., Alain Mirza, Yvon A. Meurisse, Agnes L. Sirinelli, Paul H. Neville, and Michel A. Marchand. 2006. "Perimount Pericardial Bioprosthesis for Aortic Calcified Stenosis: 18-Year Experience with 1133 Patients." *The Journal of Heart Valve Disease* 15 (6): 768–75; discussion 775–76.
- Barbanti, Marco, Anna Sonia Petronio, Federica Etti, Azeem Latib, Francesco Bedogni, Federico De Marco, Arnaldo Poli, et al. 2015. "5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis." *JACC. Cardiovascular Interventions* 8 (8): 1084–91.
- Baumgartner, Helmut, and Thomas Walther. 2018. "Aortic Stenosis." *ESC CardioMed*.
- Berg, Jurrien Ten, Jurrien ten Berg, Dirk Sibbing, Bianca Rocca, Eric Van Belle, Bernard Chevalier, Jean-Philippe Collet, et al. 2021. "Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Consensus Document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in Collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease." *European Heart Journal*.
- Capodanno, Davide, Anna S. Petronio, Bernard Prendergast, Helene Eltchaninoff, Alec Vahanian, Thomas Modine, Patrizio Lancellotti, et al. 2017. "Standardized Definitions of Structural Deterioration and Valve Failure in Assessing Long-Term Durability of Transcatheter and Surgical Aortic Bioprosthetic Valves: A Consensus Statement from

- the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).” *European Heart Journal* 38 (45): 3382–90.
- Chakravarty, Tarun, Yigal Abramowitz, Hasan Jilaihawi, and Raj R. Makkar. 2016. “Leaflet Motion Abnormality after TAVI: Genuine Threat or Much Ado about Nothing?” *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12 (Y): Y28–32.
- Chakravarty, Tarun, Lars Søndergaard, John Friedman, Ole De Backer, Daniel Berman, Klaus F. Kofoed, Hasan Jilaihawi, et al. 2017. “Subclinical Leaflet Thrombosis in Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves: An Observational Study.” *The Lancet* 389 (10087): 2383–92.
- Cheitlin, M. D., E. W. Gertz, B. H. Brundage, C. J. Carlson, J. A. Quash, and R. S. Bode Jr. 1979. “Rate of Progression of Severity of Valvular Aortic Stenosis in the Adult.” *American Heart Journal* 98 (6): 689–700.
- Collet, Jean-Philippe, Sergio Berti, Angel Cequier, Eric Van Belle, Thierry Lefevre, Pascal Leprince, Franz-Josef Neumann, Eric Vicaut, and Gilles Montalescot. 2018. “Oral Anti-Xa Anticoagulation after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis: The Randomized ATLANTIS Trial.” *American Heart Journal*.
- Committee, Varc-3 Writing, Philippe Généreux, Nicolo Piazza, Maria C. Alu, Tamim Nazif, Rebecca T. Hahn, Philippe Pibarot, et al. 2021. “Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research.” *European Heart Journal* 42 (19): 1825–57.
- Daneault, Benoit, Ajay J. Kirtane, Susheel K. Kodali, Mathew R. Williams, Philippe Genereux, George R. Reiss, Craig R. Smith, Jeffrey W. Moses, and Martin B. Leon. 2011. “Stroke Associated with Surgical and Transcatheter Treatment of Aortic Stenosis: A Comprehensive Review.” *Journal of the American College of Cardiology* 58 (21): 2143–50.
- Dangas, George D., Ole De Backer, and Stephan Windecker. 2020. “A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. Reply.” *The New England Journal of Medicine*.
- Del Trigo, María, Antonio J. Muñoz-García, Azeem Latib, Vincent Auffret, Harindra C. Wijeyesundera, Luis Nombela-Franco, Enrique Gutierrez, et al. 2018. “Impact of Anticoagulation Therapy on Valve Haemodynamic Deterioration Following Transcatheter Aortic Valve Replacement.” *Heart* 104 (10): 814–20.

- Del Trigo, Maria, Antonio J. Muñoz-Garcia, Harindra C. Wijeyesundera, Luis Nombela-Franco, Asim N. Cheema, Enrique Gutierrez, Vicenç Serra, et al. 2016. "Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Multicenter Registry." *Journal of the American College of Cardiology* 67 (6): 644–55.
- Deutsch, Marcus-André, Magdalena Erlebach, Melchior Burri, Alexander Hapfelmeier, Olivia Ganga Witt, Johannes Amadeus Ziegelmüller, Michael Wottke, et al. 2018. "Beyond the Five-Year Horizon: Long-Term Outcome of High-Risk and Inoperable Patients Undergoing TAVR with First-Generation Devices." *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 14 (1): 41–49.
- Ducci, Andrea, Francesco Pirisi, Spyridon Tzamtzis, and Gaetano Burriesci. 2016. "Transcatheter Aortic Valves Produce Unphysiological Flows Which May Contribute to Thromboembolic Events: An in-Vitro Study." *Journal of Biomechanics*.
- Dvir, Danny, Thierry Bourguignon, Catherine M. Otto, Rebecca T. Hahn, Raphael Rosenhek, John G. Webb, Hendrik Treede, et al. 2018. "Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves." *Circulation* 137 (4): 388–99.
- Eggebrecht, Holger, and Rajendra H. Mehta. 2019. "Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in Germany: More than 100,000 Procedures and Now the Standard of Care for the Elderly." *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 14 (15): e1549–52.
- Eichinger, Walter B., Ina M. Hettich, Daniel J. Ruzicka, Klaus Holper, Carolin Schrickler, Sabine Bleiziffer, and Ruediger Lange. 2008. "Twenty-Year Experience with the St. Jude Medical Biocor Bioprosthesis in the Aortic Position." *The Annals of Thoracic Surgery* 86 (4): 1204–10.
- Eltchaninoff, H., A. Prat, M. Gilard, A. Leguerrier, D. Blanchard, G. Fournial, B. Iung, et al. 2011. "Transcatheter Aortic Valve Implantation: Early Results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) Registry." *European Heart Journal*.
- Ennker, Jürgen A. C., Ina C. Ennker, Alexander A. Albert, Ulrich P. Rosendahl, Stefan Bauer, and Ines Florath. 2009. "The Freestyle Stentless Bioprosthesis in More than 1000 Patients: A Single-Center Experience over 10 Years." *Journal of Cardiac Surgery* 24 (1): 41–48.

- Franzone, Anna, Thomas Pilgrim, Alan G. Haynes, Jonas Lanz, Masahiko Asami, Fabien Praz, Lorenz Räber, et al. 2018. “Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Clinical Presentation and Long-Term Outcomes.” *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 19 (4): 398–404.
- Genereux, P., S. J. Head, D. A. Wood, S. K. Kodali, M. R. Williams, J-M Paradis, M. Spaziano, et al. 2012. “Transcatheter Aortic Valve Implantation: 10-Year Anniversary. Part II: Clinical Implications.” *European Heart Journal*.
- Généreux, Philippe, David J. Cohen, Mathew R. Williams, Michael Mack, Susheel K. Kodali, Lars G. Svensson, Ajay J. Kirtane, et al. 2014. “Bleeding Complications After Surgical Aortic Valve Replacement Compared With Transcatheter Aortic Valve Replacement.” *Journal of the American College of Cardiology*.
- Généreux, Philippe, Philippe Pibarot, Björn Redfors, Michael J. Mack, Raj R. Makkar, Wael A. Jaber, Lars G. Svensson, et al. 2017. “Staging Classification of Aortic Stenosis Based on the Extent of Cardiac Damage.” *European Heart Journal* 38 (45): 3351–58.
- Ghatak, Abhijit, Chirag Bavishi, Rhanderson N. Cardoso, Conrad Macon, Vikas Singh, Apurva O. Badheka, Santosh Padala, et al. 2015. “Complications and Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement with Edwards SAPIEN & SAPIEN XT Valves: A Meta-Analysis of World-Wide Studies and Registries Comparing the Transapical and Transfemoral Accesses.” *Journal of Interventional Cardiology* 28 (3): 266–78.
- Gozdek, Mirosław, Kamil Zieliński, Michał Pasiński, Matteo Matteucci, Dario Fina, Federica Jiritano, Paolo Meani, et al. 2020. “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.* 2020, 9, 397.” *Journal of Clinical Medicine*.
- Hamm, Christian W., Mani Arsalan, and Michael J. Mack. 2016. “The Future of Transcatheter Aortic Valve Implantation.” *European Heart Journal* 37 (10): 803–10.
- Hansson, Nicolaj C., Erik L. Grove, Henning R. Andersen, Jonathon Leipsic, Ole N. Mathiassen, Jesper M. Jensen, Kaare T. Jensen, et al. 2016. “Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications.” *Journal of the American College of Cardiology* 68 (19): 2059–69.
- Hayashida, Kentaro, Thierry Lefèvre, Bernard Chevalier, Thomas Hovasse, Mauro Romano, Philippe Garot, Erik Bouvier, et al. 2012. “Impact of Post-Procedural Aortic

- Regurgitation on Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 5 (12): 1247–56.
- Iung, Bernard, Gabriel Baron, Eric G. Butchart, François Delahaye, Christa Gohlke-Bärwolf, Olaf W. Levang, Pilar Tornos, et al. 2003. “A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.” *European Heart Journal* 24 (13): 1231–43.
- Jose, John, Dmitriy S. Sulimov, Mohamed El-Mawardy, Takao Sato, Abdelhakim Allali, Erik W. Holy, Björn Becker, et al. 2017. “Clinical Bioprosthetic Heart Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Characteristics, and Treatment Outcomes.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 10 (7): 686–97.
- Kapadia, Samir R., Susheel Kodali, Raj Makkar, Roxana Mehran, Ronald M. Lazar, Robert Zivadinov, Michael G. Dwyer, et al. 2017. “Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement.” *Journal of the American College of Cardiology*.
- Kappetein, A. Pieter, Stuart J. Head, Philippe Généreux, Nicolo Piazza, Nicolas M. van Mieghem, Eugene H. Blackstone, Thomas G. Brott, et al. 2012. “Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 Consensus Document.” *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 8 (7): 782–95.
- Kodali, Susheel K., Mathew R. Williams, Craig R. Smith, Lars G. Svensson, John G. Webb, Raj R. Makkar, Gregory P. Fontana, et al. 2012. “Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement.” *The New England Journal of Medicine* 366 (18): 1686–95.
- Latib, Azeem, Toru Naganuma, Mohamed Abdel-Wahab, Haim Danenberg, Linda Cota, Marco Barbanti, Helmut Baumgartner, et al. 2015. “Treatment and Clinical Outcomes of Transcatheter Heart Valve Thrombosis.” *Circulation. Cardiovascular Interventions* 8 (4).
- Leon, Martin B., Craig R. Smith, Michael J. Mack, Raj R. Makkar, Lars G. Svensson, Susheel K. Kodali, Vinod H. Thourani, et al. 2016. “Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.” *The New England Journal of Medicine* 374 (17): 1609–20.
- Leon, Martin B., Craig R. Smith, Michael Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, et al. 2010. “Transcatheter Aortic-Valve Implantation for

- Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery.” *The New England Journal of Medicine* 363 (17): 1597–1607.
- Mack, Michael J., Martin B. Leon, Craig R. Smith, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, E. Murat Tuzcu, John G. Webb, et al. 2015. “5-Year Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement or Surgical Aortic Valve Replacement for High Surgical Risk Patients with Aortic Stenosis (PARTNER 1): A Randomised Controlled Trial.” *The Lancet* 385 (9986): 2477–84.
- Mack, Michael J., Martin B. Leon, Vinod H. Thourani, Raj Makkar, Susheel K. Kodali, Mark Russo, Samir R. Kapadia, et al. 2019. “Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients.” *The New England Journal of Medicine* 380 (18): 1695–1705.
- Mahjoub, Haïfa, Patrick Mathieu, Mario Sénéchal, Eric Larose, Jean Dumesnil, Jean-Pierre Després, and Philippe Pibarot. 2013. “ApoB/ApoA-I Ratio Is Associated with Increased Risk of Bioprosthetic Valve Degeneration.” *Journal of the American College of Cardiology* 61 (7): 752–61.
- Makkar, Raj R., Gregory Fontana, Hasan Jilaihawi, Tarun Chakravarty, Klaus F. Kofoed, Ole De Backer, Federico M. Asch, et al. 2015. “Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves.” *The New England Journal of Medicine* 373 (21): 2015–24.
- Martin, Caitlin, and Wei Sun. 2015. “Comparison of Transcatheter Aortic Valve and Surgical Bioprosthetic Valve Durability: A Fatigue Simulation Study.” *Journal of Biomechanics* 48 (12): 3026–34.
- Moat, Neil E., Peter Ludman, Mark A. de Belder, Ben Bridgewater, Andrew D. Cunningham, Christopher P. Young, Martyn Thomas, et al. 2011. “Long-Term Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients with Severe Aortic Stenosis: The UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry.” *Journal of the American College of Cardiology* 58 (20): 2130–38.
- Mohler, E. R., 3rd, F. Gannon, C. Reynolds, R. Zimmerman, M. G. Keane, and F. S. Kaplan. 2001. “Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves.” *Circulation* 103 (11): 1522–28.
- Nazif, Tamim M., José M. Dizon, Rebecca T. Hahn, Ke Xu, Vasilis Babaliaros, Pamela S. Douglas, Mikhael F. El-Chami, et al. 2015. “Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: The

- PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) Trial and Registry.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 8 (1 Part A): 60–69.
- Nijenhuis, Vincent J., Jorn Brouwer, Ronak Delewi, Renicus S. Hermanides, Wouter Holvoet, Christophe L. F. Dubois, Peter Frambach, et al. 2020. “Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation.” *The New England Journal of Medicine* 382 (18): 1696–1707.
- Nishimura, Rick A., Catherine M. Otto, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, John P. Erwin 3rd, Lee A. Fleisher, Hani Jneid, et al. 2017. “2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.” *Journal of the American College of Cardiology* 70 (2): 252–89.
- Nkomo, Vuyisile T., Julius M. Gardin, Thomas N. Skelton, John S. Gottdiener, Christopher G. Scott, and Maurice Enriquez-Sarano. 2006. “Burden of Valvular Heart Diseases: A Population-Based Study.” *The Lancet* 368 (9540): 1005–11.
- Nuis, Rutger-Jan, Nicolas M. Van Mieghem, Carl J. Schultz, Adriaan Moelker, Robert M. van der Boon, Robert Jan van Geuns, Aad van der Lugt, et al. 2012. “Frequency and Causes of Stroke During or After Transcatheter Aortic Valve Implantation.” *The American Journal of Cardiology*.
- Otto, Catherine M., Shakirat O Oyedunji 2021. „Transcatheter aortic valve implantation or replacement? Valve durability in the context of patient life expectancy.“ *European Heart Journal* 42 (30): 2920-2923.
- Otto, Catherine M. 2008. „Calcific aortic stenosis-time to look more closely at the valve.“ *New England Journal of Medicine* 359 (13): 1395-1398
- Otto, Catherine M. 2007. *The Practice of Clinical Echocardiography*. Elsevier Health Sciences. *The New England Journal of Medicine. Practice of Clinical Echocardiography E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Otto, Catherine M., Alan S. Pearlman, and Carolyn L. Gardner. 1989. “Hemodynamic Progression of Aortic Stenosis in Adults Assessed by Doppler Echocardiography.” *Journal of the American College of Cardiology*.
- Otto, C. M., B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh, and D. S. Siscovick. 1999. “Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly.” *The New England Journal of Medicine* 341 (3): 142–47.

- Overtchouk, Pavel, Paul Guedeney, Stéphanie Rouanet, Jean Philippe Verhoye, Thierry Lefevre, Eric Van Belle, Helene Eltchaninoff, et al. 2019. “Long-Term Mortality and Early Valve Dysfunction According to Anticoagulation Use: The FRANCE TAVI Registry.” *Journal of the American College of Cardiology* 73 (1): 13–21.
- Pache, Gregor, Philipp Blanke, Wolfgang Zeh, and Nikolaus Jander. 2013. “Cusp Thrombosis after Transcatheter Aortic Valve Replacement Detected by Computed Tomography and Echocardiography.” *European Heart Journal* 34 (46): 3546.
- Pache, Gregor, Simon Schoechlin, Philipp Blanke, Stephan Dorfs, Nikolaus Jander, Chesnal D. Arepalli, Michael Gick, et al. 2016. “Early Hypo-Attenuated Leaflet Thickening in Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Heart Valves.” *European Heart Journal* 37 (28): 2263–71.
- Pibarot, Philippe, Rebecca T. Hahn, Neil J. Weissman, Marie Arsenault, Jonathan Beaudoin, Mathieu Bernier, Abdellaziz Dahou, et al. 2017. “Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve.” *JAMA Cardiology* 2 (11): 1208–16.
- Rheude, Tobias, Costanza Pellegrini, Abdelhakim Allali, Sabine Bleiziffer, Won-Keun Kim, Jonas Neuser, Martin Landt, et al. 2022. “Multicenter Comparison of Latest-Generation Balloon-Expandable versus Self-Expanding Transcatheter Heart Valves: Ultra versus Evolut.” *International Journal of Cardiology*.
- Rheude, Tobias, Costanza Pellegrini, Jannik Lutz, Hector A. Alvarez-Covarrubias, Anna Lena Lahmann, N. Patrick Mayr, Jonathan Michel, Markus A. Kasel, Michael Joner, and Erion Xhepa. 2020. “Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Valves: Comparison of SAPIEN 3 Ultra Versus SAPIEN 3.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 13 (22): 2631–38.
- Rheude, Tobias, Costanza Pellegrini, Stefan Stortecky, Mohamed Marwan, Erion Xhepa, Fabian Ammon, Thomas Pilgrim, et al. 2021. “Meta-Analysis of Bioprosthetic Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation.” *The American Journal of Cardiology*.
- Roberts, William C., and Jong M. Ko. 2005. “Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, with or without Associated Aortic Regurgitation.” *Circulation* 111 (7): 920–25.

- Rodés-Cabau, Josep. 2021. “The POPular TAVI Trial. Antithrombotic Therapy Following TAVI: Towards a Minimalist Strategy.” *REC: Interventional Cardiology (English Edition)*.
- Rodés-Cabau, Josep, Jean-Bernard Masson, Robert C. Welsh, Bruno Garcia del Blanco, Marc Pelletier, John G. Webb, Faisal Al-Qoofi, et al. 2017. “Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve.” *JACC: Cardiovascular Interventions*.
- Rodés-Cabau, Josep, John G. Webb, Anson Cheung, Jian Ye, Eric Dumont, Mark Osten, Christopher M. Feindel, et al. 2012. “Long-Term Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights on Prognostic Factors and Valve Durability from the Canadian Multicenter Experience.” *Journal of the American College of Cardiology* 60 (19): 1864–75.
- Ruile, Philipp, Jan Minners, Philipp Breitbart, Simon Schoechlin, Michael Gick, Gregor Pache, Franz-Josef Neumann, and Manuel Hein. 2018. “Medium-Term Follow-Up of Early Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement.” *JACC. Cardiovascular Interventions* 11 (12): 1164–71.
- Sawaya, Fadi, Arie Pieter Kappetein, Wilfried Wisser, Patrick Nataf, Martyn Thomas, Volker Schächinger, Bernard De Bruyne, et al. 2016. “Five-Year Haemodynamic Outcomes of the First-Generation SAPIEN Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve.” *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12 (6): 775–82.
- Sievers, Hans-H, and Claudia Schmidtke. 2007. “A Classification System for the Bicuspid Aortic Valve from 304 Surgical Specimens.” *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133 (5): 1226–33.
- Smith, Craig R., Martin B. Leon, Michael J. Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, et al. 2011. “Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients.” *The New England Journal of Medicine* 364 (23): 2187–98.
- Stewart, B. Fendley, David Siscovick, Bonnie K. Lind, Julius M. Gardin, John S. Gottdiener, Vivienne E. Smith, Dalane W. Kitzman, Catherine M. Otto, and Others. 1997. “Clinical Factors Associated with Calcific Aortic Valve Disease.” *Journal of the American College of Cardiology* 29 (3): 630–34.

- Stortecky, Stefan, Giulio G. Stefanini, Thomas Pilgrim, Dik Heg, Fabien Praz, Fabienne Luterbacher, Raffaele Piccolo, et al. 2015. "Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Journal of the American Heart Association*.
- Svennevig, Jan L., Michel Abdelnoor, and Sigurd Nitter-Hauge. 2007. "Twenty-Five-Year Experience with the Medtronic-Hall Valve Prosthesis in the Aortic Position: A Follow-up Cohort Study of 816 Consecutive Patients." *Circulation* 116 (16): 1795–1800.
- Tamburino, Corrado, Sabine Bleiziffer, Holger Thiele, Smita Scholtz, David Hildick-Smith, Michael Cunnington, Alexander Wolf, et al. 2020. "Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis." *Circulation*.
- Tay, Edgar L. W., Ronen Gurvitch, Namal Wijesinghe, Fabian Nielispach, David Wood, Anson Cheung, Jian Ye, et al. 2011. "A High-Risk Period for Cerebrovascular Events Exists After Transcatheter Aortic Valve Implantation." *JACC: Cardiovascular Interventions*.
- Thyregod, Hans Gustav Hørsted, Nikolaj Ihlemann, Troels Højsgaard Jørgensen, Henrik Nissen, Bo Juel Kjeldsen, Petur Petursson, Yanping Chang, et al. 2019. "Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk." *Circulation*.
- Toggweiler, Stefan, Karin H. Humphries, May Lee, Ronald K. Binder, Robert R. Moss, Melanie Freeman, Jian Ye, Anson Cheung, David A. Wood, and John G. Webb. 2013. "5-Year Outcome after Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Journal of the American College of Cardiology* 61 (4): 413–19.
- Ussia, Gian Paolo, Marco Barbanti, Anna Sonia Petronio, Giuseppe Tarantini, Federica Etti, Antonio Colombo, Roberto Violini, et al. 2012. "Transcatheter Aortic Valve Implantation: 3-Year Outcomes of Self-Expanding CoreValve Prosthesis." *European Heart Journal* 33 (8): 969–76.
- Van Mieghem, Nicolas M., Marguerite E. I. Schipper, Elena Ladich, Elham Faqiri, Robert van der Boon, Abas Randjgari, Carl Schultz, et al. 2013. "Histopathology of Embolic Debris Captured During Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Circulation*.
- Vemulapalli, Sreekanth, David R. Holmes Jr, David Dai, Roland Matsouaka, Michael J. Mack, Fred L. Grover, Raj R. Makkar, Vinod H. Thourani, and Pamela S. Douglas. 2018. "Valve Hemodynamic Deterioration and Cardiovascular Outcomes in TAVR: A

- Report from the STS/ACC TVT Registry.” *American Heart Journal* 195 (January): 1–13.
- Vollema, E. Mara, William K. F. Kong, Spyridon Katsanos, Vasileios Kamperidis, Philippe J. van Rosendael, Frank van der Kley, Arend de Weger, Nina Ajmone Marsan, Victoria Delgado, and Jeroen J. Bax. 2017. “Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: The Relation between Hypo-Attenuated Leaflet Thickening, Abnormal Valve Haemodynamics, and Stroke.” *European Heart Journal* 38 (16): 1207–17.
- Vranckx, Pascal, Stephan Windecker, Robert C. Welsh, Marco Valgimigli, Roxana Mehran, and George Dangas. 2017. “Thrombo-Embolic Prevention after Transcatheter Aortic Valve Implantation.” *European Heart Journal* 38 (45): 3341–50.
- Walther, Thomas, and Christian Hamm. 2017. “Interventionelle Klappentherapie Heute Und Morgen.” *Der Klinikarzt*.
- Walther, Thomas, Christian W. Hamm, Gerhard Schuler, Alexander Berkowitsch, Joachim Kötting, Norman Mangner, Harald Mudra, et al. 2015. “Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry.” *Journal of the American College of Cardiology* 65 (20): 2173–80.
- Wang, Lei, Li Ming Wang, Wen Chen, and Xin Chen. 2016. “Bicuspid Aortic Valve: A Review of Its Genetics and Clinical Significance.” *The Journal of Heart Valve Disease* 25 (5): 568–73.
- Wang, Mansen, Anthony P. Furnary, Hsin-Fang Li, and Gary L. Grunkemeier. 2017. “Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies.” *The Annals of Thoracic Surgery* 104 (3): 1080–87.
- Zahn, Ralf, Nicolas Werner, Ulrich Gerckens, Axel Linke, Horst Sievert, Philipp Kahlert, Rainer Hambrecht, et al. 2017. “Five-Year Follow-up after Transcatheter Aortic Valve Implantation for Symptomatic Aortic Stenosis.” *Heart* 103 (24): 1970–76.
- Zareian, Ramin, Jen-Chieh Tseng, Robert Fraser, Jeffrey Meganck, Marshall Kilduff, Mohammad Sarraf, Danny Dvir, and Arash Kheradvar. 2019. “Effect of Stent Crimping on Calcification of Transcatheter Aortic Valves.” *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 29 (1): 64–73.

## **9. Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Michael Jöner, der mich in seine Arbeitsgruppe aufgenommen und somit diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Außerdem gilt mein Dank Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Rheude für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Er hat mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt.

Allen Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrum München sowie allen Beteiligten meiner Studie bin ich sehr dankbar für die gute und zahlreiche Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie Daniel, Kerstin, Katharina und Maximilian Wagner, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken.