

Multizentrischer Vergleich von Herzklappen der neuen Generation bei der kathetergestützten
Aortenklappenimplantation:

“SAPIEN 3 Ultra versus Evolut R oder Pro”

Lailai Zilai Qu

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: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Michael Joner
2. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias

Die Dissertation wurde am 01.02.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die TUM School of Medicine and Health am 05.06.2024 angenommen.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet.

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association (engl. für Amerikanische Fachgesellschaft für Kardiologie)
AKE	Aortenklappenersatz
AKS	Aortenklappenstenose
AÖF	Aortenklappen-Öffnungsfläche
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BEV	Balloon-expandable valve (engl. für ballon-expandierbare Klappe)
CE	Conformité Européenne (franz. für Europäische Konformität)
CEP	Cerebral embolic protection (engl. für zerebrales Protektionssystem)
CHOICE	Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients With Severe Aortic Stenosis
dpmean	Mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (engl. für geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
KHK	Koronare Herzkrankheit
ESC	European Society of Cardiology (engl. für Europäische Fachgesellschaft für Kardiologie)
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (engl. für Europäisches System zur Einschätzung des operativen Risikos)
Fr	French
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NYHA	New York Heart Association (engl. für New Yorks Fachgesellschaft für Kardiologie)
OR	Odds Ratio
PARTNER	Placement of Aortic transcatheter valves
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Permanent pacemaker implantation (engl. für permanente Schrittmacherimplantation)

PSM	Propensity-Score-Matching
AKIN	Acute kidney injury (engl. für akute Niereninsuffizienz)
PVL	Paravalvular leakage (engl. für paravalvuläre Insuffizienz)
RR	Relatives Risiko
SAVR	Surgical aortic valve replacement (engl. für chirurgischer Aortenklappenersatz)
SCOPE	Safety and Efficacy of the Symetis ACURATE Neo Compared to the Edwards SAPIEN 3 Bioprosthesis
SEV	Self-expanding valve (engl. für selbst-expandierende Klappe)
SOLVE-TAVI	Second-generation self-expandable versus balloon-expandable Valves
STS-PROM	Society of thoracic Surgeons predicted risk of mortality (Operatives Risiko gemäß der Fachgesellschaft für Thoraxchirurgen)
SURTAVI	Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients
TAVI	Transcathether aortic valve implantation (engl. für transkatheter Aortenklappenimplantation)
TF	Transfemoral
VARC	Valve Academic Research Consortium (engl. für Expertengremium für Klappenerkrankungen)
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Wissenschaftlicher Hintergrund	8
2.1	Die Aortenklappenstenose	8
2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	8
2.1.2	Pathophysiologie und Symptomatik.....	9
2.1.3	Diagnostik und Klassifikation.....	10
2.1.4	Behandlungsindikation.....	11
2.1.5	Chirurgischer AKE versus TAVI.....	13
2.2	TAVI.....	15
2.2.1	Prozedur	15
2.2.2	Transkatheter Herzklappen.....	16
2.2.2.1	Edwards-Familie	17
2.2.2.2	Medtronic-Familie.....	18
2.3	Periprozedurale Komplikationen.....	20
2.3.1	Paravalvuläre Insuffizienz.....	20
2.3.2	Reizleitungsstörungen	21
2.3.3	Schlaganfälle	23
2.3.4	Blutungen und vaskuläre Komplikationen.....	24
3	Zielsetzung	24
4	Material und Methoden	25
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	25
4.2	Datenerhebung.....	25
4.3	Klinische Endpunkte nach VARC 2-Kriterien	26
4.4	Statistische Auswertung	26
5	Ergebnisse	28
5.1	Vergleich Evolut versus Ultra	28

5.1.1	Patientenkollektiv	28
5.1.2	Prozedurale Daten	29
5.1.3	VARC-2 Endpunkte	30
5.2	Vergleich Evolut Pro versus Ultra	31
5.2.1	Patientenkollektiv	31
5.2.2	Prozedurale Daten	32
5.2.3	VARC-2 Endpunkte	32
6	Diskussion	34
6.1	Schrittmacherimplantation.....	35
6.2	Paravalvuläre Insuffizienz	36
6.3	Transvalvuläre Gradienten	38
6.4	Schlaganfälle	39
6.5	Blutungen und vaskuläre Komplikationen	40
6.6	Postprozedurales Nierenversagen.....	41
6.7	30-Tages-Mortalität	41
7	Limitationen	42
8	Zusammenfassung und Ausblick	42
9	Anhang	45
9.1	Tabellen	45
9.2	Abbildungsverzeichnis	53
9.3	Tabellenverzeichnis	53
9.4	Literaturverzeichnis	55
9.5	Danksagung	65
9.6	Eidesstaatliche Erklärung	66

1 Einleitung

In den Industrienationen gehört die Aortenklappenstenose (AKS) zu den häufigsten behandlungsbedürftigen Herzklappenvitien bei älteren Menschen (Thaden, Nkomo, & Enriquez-Sarano, 2014). So sind 12,4 % der über 75-Jährigen von einer Aortenklappenstenose betroffen, bei 3,5 % dieser Patienten liegt sogar eine hochgradige Aortenklappenstenose vor (Osnabrugge et al., 2013). Patienten mit einer Aortenklappenstenose weisen häufig zusätzliche Komorbiditäten auf. Aufgrund des daraus resultierenden erhöhten Operationsrisikos können bis zu 33 % der Patienten mit hochgradiger AKS nicht durch einen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) therapiert werden (Iung et al., 2005). Für diese Patienten mit hohem Operationsrisiko hat sich die transkatheter Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) als Standardbehandlung etabliert (Adams et al., 2014; Leon et al., 2010). In weiteren randomisierten Vergleichsstudien zeigte sich die TAVI auch für Patienten mit nur intermediärem oder niedrigem Operationsrisiko als sichere und effektive Alternative gegenüber dem chirurgischen AKE (Leon et al., 2016; M. J. Mack et al., 2019; Popma et al., 2019; Reardon et al., 2017). Somit kommt die TAVI für ein immer größer werdendes Patientenkollektiv in Betracht. Im Jahr 2015 wurden weltweit 70.000 TAVIs durchgeführt. Bis 2025 rechnet man mit einer Vervierfachung der jährlich weltweit durchgeführten TAVI Prozeduren (Morís, Pascual, & Avanzas, 2016).

Es handelt sich bei den implantierten Aortenklappenprothesen meist um selbst-expandierende (self-expanding valves, SEV) oder ballon-expandierbare (balloon-expandable valves, BEV) Bioprothesen. Inwiefern sich der grundlegend unterschiedliche Aufbau und Implantationsmechanismus beider Klappentypen auf die klinischen Ergebnisse auswirkt, wurde bereits in einigen randomisierten Studien untersucht. Die 2014 veröffentlichte Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients With Severe Aortic Stenosis (CHOICE) Studie war der erste randomisierte Vergleich einer ballon-expandierbaren Herzklappe (SAPIEN XT) mit einer selbst-expandierenden Herzklappe (CoreValve). Hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes Klappenerfolg (engl. Device success) war SAPIEN XT mit 95,5 % gegenüber der CoreValve mit 77,5 % signifikant überlegen (M. Abdel-Wahab et al., 2014). Dieses Ergebnis wurde maßgeblich durch die niedrigere Rate höhergradiger postinterventioneller Klappeninsuffizienzen (4,1 % vs. 18,3 %; $p < 0,001$) in der SAPIEN-Gruppe bestimmt. Zudem war nach Implantation einer CoreValve Herzklappe signifikant häufiger eine permanente Schrittmacherimplantation notwendig (17,3 % vs. 37,6 %; $p < 0,001$).

Auch die 2019 veröffentlichte Safety and Efficacy of the Symetis ACURATE Neo Compared to the Edwards SAPIEN 3 Bioprosthesis (SCOPE 1)-Studie zeigte eine Überlegenheit der ballon-expandierbaren SAPIEN 3 (S3) Klappe gegenüber der selbst-expandierenden ACURATE Neo-Klappe (Neo) hinsichtlich der Raten an moderaten bis schweren paravalvulären Insuffizienzen (S3: 2,8 % vs. Neo: 9,4 %; $p < 0,001$) und akuten Nierenschädigungen (S3: 1 % vs. Neo: 3 %; $p = 0,034$) (Lanz et al., 2019).

Im Gegensatz dazu war in der randomisierten Second-generation self-expandable versus balloon-expandable Valves (SOLVE-TAVI)-Studie kein Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität, Rate an Schlaganfällen, mittelschweren bis schweren Klappeninsuffizienzen oder Schrittmacherimplantationen bis zu 30 Tage nach TAVI zwischen S3 und Evolut R zu erkennen (Thiele et al., 2020).

In der Zwischenzeit stehen für beide Plattformen neuere Generationen von Herzklappen zur Verfügung, die bis dato noch nicht direkt verglichen wurden. Das Ziel der vorliegenden multizentrischen Studie ist es anhand eines kontemporären Patientenkollektivs die aktuelle ballon-expandierbare SAPIEN 3 Ultra Herzklappe (Ultra; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) mit den selbst-expandierenden Herzklappen Evolut R oder Pro (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) zu vergleichen.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Die Aortenklappenstenose

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose gehört zu den häufigsten behandlungsbedürftigen valvulären Erkrankungen (Iung et al., 2003; Thaden et al., 2014). Ihre Prävalenz steigt unabhängig vom Geschlecht kontinuierlich mit dem Alter an. So liegt die Prävalenz der Aortenklappenstenose bei Erwachsenen im Alter von 50-59 Jahren bei etwa 0,2 %, steigt aber in der Gruppe der über 75-jährigen auf 12,5 % an (Eveborn, Schirmer, Heggelund, Lunde, & Rasmussen, 2013; Osnabrugge et al., 2013). Man unterscheidet allgemein die degenerative, die angeborene und die seltene rheumatische Form der Aortenklappenstenose (siehe Abbildung 1). Letztere spielt heutzutage in der westlichen Welt aufgrund von frühzeitigem Antibiotikaeinsatz kaum noch eine Rolle (Iung et al., 2003).

In den Industrienationen stellt die degenerative Aortenklappenstenose die häufigste Form dar (Iung et al., 2003). Im Alter kommt es zu einem Degenerierungsprozess mit zunehmender

Kalzifikation, Fibrosierung und Versteifung der Klappensegel, sodass sich deren Öffnungsfläche stetig verkleinert. Bekannte Risikofaktoren für eine Aortenklappenstenose sind unter anderem arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Nikotinkonsum (Zheng, Tzolos, & Dweck, 2020).

Die Aortenklappenstenose kann auch angeboren sein, wobei sie sich hierbei am häufigsten als bikuspide Klappe manifestiert (Singh, 2019). In diesem Fall besteht die Klappe nur aus zwei anstatt drei Taschenklappen. Bei der bikuspiden Aortenklappe bestehen ungünstige Strömungsverhältnisse, die häufig bereits um das vierte Lebensjahrzehnt zu einer Aortenklappenstenose führen können (Zheng et al., 2020).

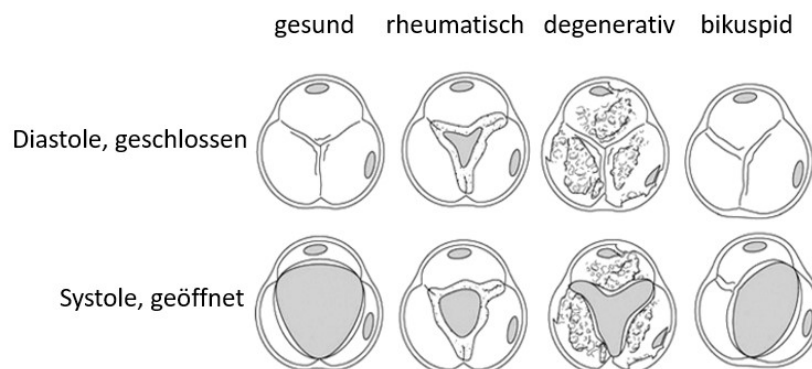


Abbildung 1: Verschiedene Ätiologien der Aortenklappenstenose (Baumgartner et al., 2009)

2.1.2 Pathophysiologie und Symptomatik

Verkleinert sich die Öffnungsfläche der Aortenklappe, so muss der linke Ventrikel mehr Druck aufbauen, um seine Auswurfmenge und den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Dies gelingt dem Herzen anfangs durch eine kompensatorische linksventrikuläre konzentrische Hypertrophie. Mit zunehmender Belastung des hypertrophierten Ventrikels steigt die Anzahl der hypoxisch-apoptischen Kardiomyozyten (Dweck, Boon, & Newby, 2012). Es folgt eine Umwandlung der Linksherzhypertrophie in eine Linksherzdilatation, in deren Endstadium sich schließlich eine Herzinsuffizienz mit typischen Symptomen wie Schwindel, Synkopen, Dyspnoe, Beinödemen und Leistungsminderung manifestiert (Dweck et al., 2012). Anhand der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation kann die Symptomschwere der Herzinsuffizienz kategorisiert werden (Abbildung 2).

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Abbildung 2: NYHA Stadien zur Beschreibung der Herzinsuffizienzsymptomatik (<https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz>, 17.03.2020)

2.1.3 Diagnostik und Klassifikation

Eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung geben häufig erste Hinweise auf eine mögliche Aortenklappenstenose. Bei der Auskultation liegt typischerweise ein Systolikum über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden und einem pulsus parvus et tardus vor (Munt et al., 1999). Darüber hinaus spielt die Echokardiografie eine zentrale Rolle für die eindeutige Diagnose und Klassifikation der Aortenklappenstenose (Baumgartner et al., 2017). Mittels transthorakaler bzw. ergänzender transösophagealer Echokardiografie können nicht nur die aktuelle linksventrikuläre Funktion, sondern auch die Beschaffenheit der nativen Aortenklappe, die Klappenöffnungsfläche, die Druckgradienten und maximale Strömungsgeschwindigkeit über der Aortenklappe beurteilt werden. In Tabelle 1 sind die wichtigsten echokardiographischen Klassifikationskriterien zur Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach den Leitlinien der europäischen (European Society of Cardiology, ESC) und amerikanischen (American Heart Association, AHA) Fachgesellschaften dargestellt. Je nach hämodynamischer Situation können verschiedene Unterformen der schweren Aortenklappenstenose definiert werden, wobei für die vorliegende Arbeit der Fokus auf der klassischen high-gradient AKS liegen soll (Baumgartner et al., 2017).

	normal	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
V _{max} (m/s)	< 2,5	2,6-2,9	3,0-4,0	> 4,0
dp _{mean} (mmHg)	2-4	5-30	30-40	> 40
AÖF (cm ²)	3,0-4,0	3,0-1,5	1,5-1,0	< 1,0

Tabelle 1: Echokardiographische Graduierung der Aortenklappenstenose, modifiziert nach Baumgartner et al. (Baumgartner et al., 2017)

V_{max} = maximale Flussgeschwindigkeit, dp_{mean} = mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, AÖF = Aortenklappenöffnungsfläche

2.1.4 Behandlungsindikation

Ob und wie eine hochgradige Aortenklappenstenose behandelt werden sollte, kann aus Abbildung 3 aus den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie entnommen werden (Baldus et al., 2022). Hierbei hängt die Therapiebedürftigkeit einer asymptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose von vielen verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der körperlichen Aktivität des Patienten (Baldus et al., 2022).

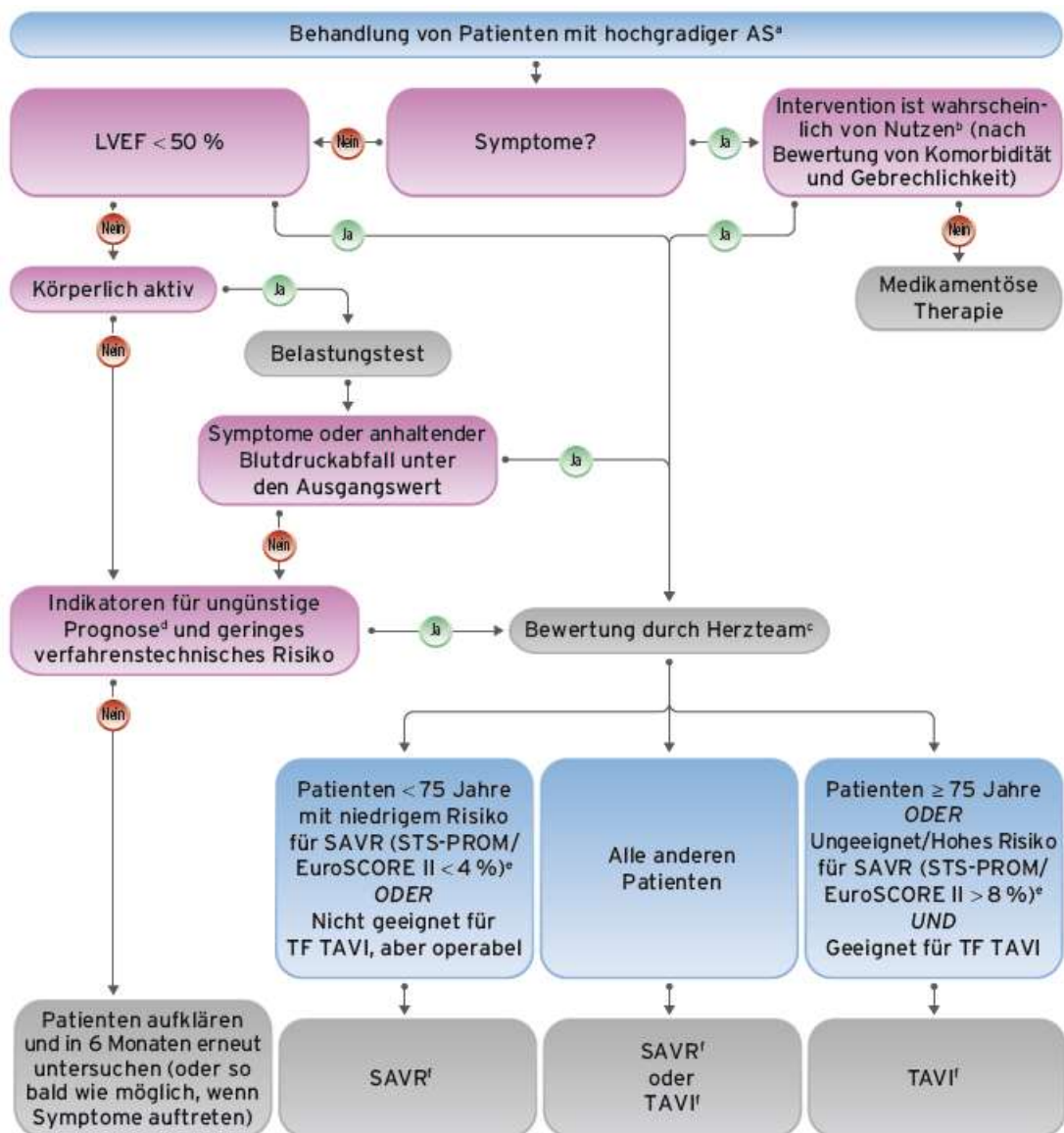


Abbildung 3: Aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung von Patienten mit hochgradiger AS (Baldus et al., 2022)

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAVR = chirurgischer AKE, STS-PROM = Society of thoracic Surgeons predicted risk of mortality, EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, TF = transfemoral

Hingegen stellt eine symptomatische hochgradige Aortenklappenstenose eine dringliche Behandlungsindikation dar, zumal das Auftreten von Beschwerden mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist (Baldus et al., 2022). Wie in Abbildung 4 dargestellt, beträgt bei Einsetzen von Symptomen die mittlere Überlebensrate nach zwei Jahren nur noch 50 % (Ross and Braunwald, 1968).

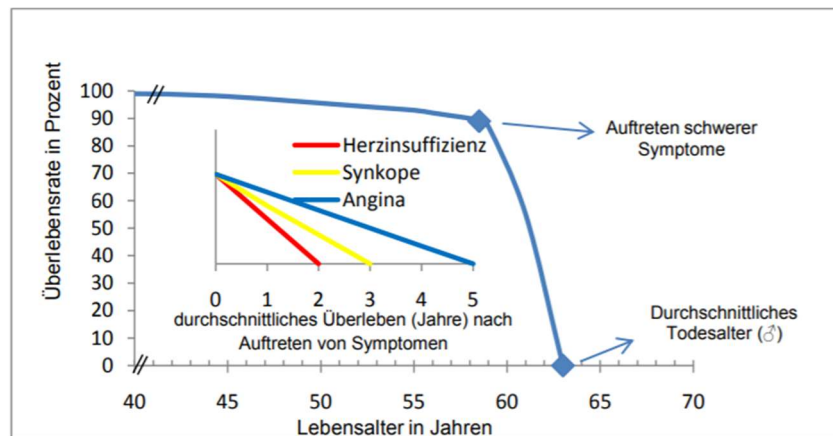


Abbildung 4: Modifizierte Überlebenskurve für Patienten mit Aortenklappenstenose mit durchschnittlicher Überlebenszeit bei Manifestation der Symptome (Ross & Braunwald, 1968)

Grundsätzlich kommen zur Behandlung einer hochgradigen Aortenklappenstenose ein konventioneller chirurgischer AKE oder die interventionelle TAVI in Betracht, wobei zur Entscheidungsfindung das Alter sowie das individuelle operative Risiko eine große Rolle spielen (siehe Abbildung 3) (Baldus et al., 2022). Ein kuratives medikamentöses Behandlungskonzept existiert bisher nicht (Rossebø et al., 2008).

Das individuelle Mortalitätsrisiko einer Herzoperation kann entweder anhand des European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) oder des amerikanischen Society of Thoracic Surgeons (STS) Score ermittelt werden (Kappetein et al., 2013). Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass beide Risiko-Scores nur eine grobe Einschätzung des operativen Mortalitätsrisikos bei TAVI Patienten ermöglichen, da sie wichtige TAVI-spezifische Risikofaktoren wie z.B. Gebrechlichkeit, Leberzirrhose oder das Vorliegen einer Porzellanaorta nicht berücksichtigen (Rosenhek et al., 2012). Deshalb wird jeder Patient zudem individuell durch ein professionelles Herzteam, im Kern bestehend aus einem interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten, hinsichtlich der optimalen Behandlungsmethode evaluiert (Kappetein et al., 2013).

2.1.5 Chirurgischer AKE versus TAVI

Die Gebrechlichkeit und Multimorbidität einiger älterer Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und dem daraus resultierenden hohen Operationsrisikos stellen eine Kontraindikation für den chirurgischen AKE dar (Leon et al., 2010). In der randomisierten Placement of Aortic transcatheter valves 1 (PARTNER 1)-Studie wurde für diese Patientengruppe zum ersten Mal die TAVI als Alternative zum konventionellen AKE untersucht. Mit einer 20 % niedrigeren 1-Jahres-Mortalität konnte eine signifikante Überlegenheit ($p < 0,001$) der TAVI gegenüber dem konventionellen AKE gezeigt werden, sodass seither die TAVI als Standardtherapie für Hochrisikopatienten angesehen wird (Leon et al., 2010). Dazu zählen Patienten, die 75 Jahre oder älter sind und einen hohen logistischen (log.) Euroscore > 20 % oder einem STS-Score > 8 % aufweisen. Über die letzten Jahre hat sich das Patientenkollektiv, welches für eine TAVI in Frage kommt, nochmals erweitert. In der PARTNER 2-Studie konnte eine Nichtunterlegenheit der TAVI hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes bestehend aus Gesamtmortalität und Schlaganfall nach zwei Jahren gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz für Patienten mit intermediärem operativem Risiko (STS-Score 4-8 % oder log. EuroSCORE 10-20 %) nachgewiesen werden (Leon et al., 2016). Die PARTNER 3-Studie zeigte, dass auch Patienten mit niedrigem Operationsrisiko von der TAVI profitieren. Diese 2019 publizierte Studie verglich bei 1.000 Niedrigrisikopatienten (STS-Score 1,9 %, mittleres Alter 73 Jahre) mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose die Therapie mittels transfemoraler TAVI mit dem chirurgischem AKE. Wie in Abbildung 5 dargestellt, trat der kombinierte primäre Endpunkt bestehend aus Mortalität, Schlaganfall und Rehospitalisierung ein Jahr nach der Intervention hierbei signifikant seltener in der TAVI-Gruppe als in der chirurgischen AKE-Gruppe auf (8,5 % vs. 15,1 %; 95 % KI (-10,8 bis -2,5); $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; HR 0,54; 95 % KI (0,37-0,79); $p = 0,001$ für Überlegenheit) (M. J. Mack et al., 2019).

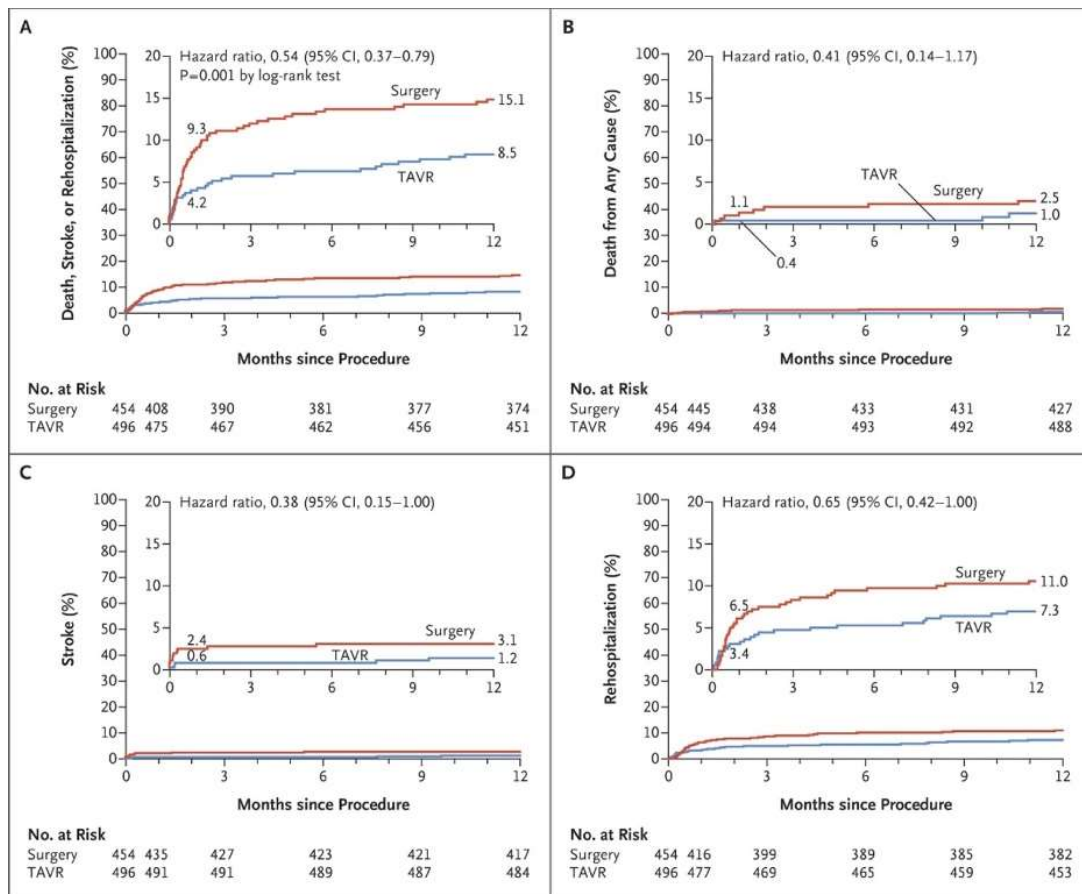


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurven der PARTNER 3-Studie für (A) den kombinierten primären Endpunkt und die jeweilige individuelle Komponente des primären Endpunktes: (B) Gesamtmortalität, (C) Schlaganfall und (D) Rehospitalisierung (Mack, Leon et al. 2019)

CI = Konfidenzintervall

Neben den genannten PARTNER-Studien, welche die TAVI mit ballon-expandierbaren Herzklappen der Edwards-Familie dem chirurgischen AKE gegenüberstellten, wurden parallel auch randomisierte Vergleichsstudien mit den selbst-expandierenden Medtronic Herzklappen durchgeführt (Adams et al., 2014; Popma et al., 2019; Reardon et al., 2017). In Analogie zu den PARTNER-Studien zeigte sich, dass die TAVI auch mit diesem Klappentyp dem chirurgischen AKE über das gesamte Risikospektrum hinweg überlegen bzw. nicht unterlegen ist (Adams et al., 2014; Popma et al., 2019; Reardon et al., 2017). Die 2014 publizierte, randomisierte U.S. High Risk-Studie verdeutlichte, dass die TAVI mit einer CoreValve-Herzklappe im Vergleich zum chirurgischen AKE mit einer signifikant geringeren 1-Jahres-Mortalität assoziiert ist (TAVI: 14,2 % vs. AKE: 19,1 %; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit bzw. $p = 0,04$ für Überlegenheit der TAVI) (Adams et al., 2014). Für Patienten mit intermediärem Risiko (mittlerer STS-Score 4.5 ± 1.6 %) demonstrierte die Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients (SURTAVI)-Studie eine Nichtunterlegenheit der TAVI mit einer SEV im Vergleich zum chirurgischen AKE hinsichtlich des kombinierten

Endpunkts, bestehend aus Gesamtmortalität und Schlaganfall mit bleibender Behinderung zwei Jahre nach Intervention (Reardon et al., 2017). Diese Ergebnisse konnten 2019 auch für Patienten mit niedrigem operativen Risiko (mittlerer STS-Score 1,9 %) in der Evolut Low Risk-Studie reproduziert werden (Popma et al., 2019).

Insgesamt hat sich die TAVI für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose über das gesamte Risikospektrum hinweg als sichere und wirksame Alternative zum chirurgischen AKE bewiesen. Diese eindrucksvolle Entwicklung spiegelt sich auch im rasanten Anstieg der in Deutschland durchgeführten TAVIs wieder, welche sich von 2011 bis 2019 vervierfacht hat, wodurch im Jahr 2019 die TAVI drei Mal häufiger als ein isolierter chirurgischer AKE durchgeführt wurde (Abbildung 6) (Frerker & Möllmann, 2021).



Abbildung 6: Entwicklung der Aortenklappeneingriffe in Deutschland im Zeitraum 2011 bis 2019 (Frerker & Möllmann, 2021)

TV-TAVI = transvaskuläre TAVI, TA-TAVI = transapikale TAVI, iSAVR = isolierter chirurgischer AKE

2.2 TAVI

2.2.1 Prozedur

2002 führte A. Cribier die erste transseptale TAVI über einen antegraden transvenösen Zugang durch (Cribier et al., 2002). Doch es war J. Webb, der 2005 erstmals über den retrograden transfemorale Zugangsweg eine ballon-expandierbare transkatheter Aortenklappe implantierte (Webb et al., 2006). Dieser stellt bis heute den Zugangsweg der ersten Wahl dar, nachdem in zahlreichen Studien eine Überlegenheit gegenüber alternativen Zugangswegen, wie z.B. transapikal oder transaxillär, gezeigt werden konnte (Biasco et al., 2018; Branny et al.,

2017). Die TAVI wird in einem Hybrid-Operationssaal durchgeführt, sodass beim Auftreten von Komplikationen notfallmäßig chirurgisch interveniert werden kann (Baumgartner et al., 2017). Auf der Hauptzugangsseite wird die Arteria femoralis communis mittels Seldinger-Technik punktiert, wobei der Führungsdraht retrograd über die Aorta und die native Aortenklappe bis in den linken Ventrikel vorgebracht wird. Bei Bedarf kann vor der eigentlichen Klappenimplantation eine Aufdehnung der stenosierten Aortenklappe, sog. Ballonvalvuloplastie, erfolgen (McInerney et al., 2021). Über einen auf der kontralateralen Gefäßseite eingebrachten Pigtail-Katheter können Bulbusangiographien durchgeführt werden, u.a. um die korrekte Positionierung der Herzklappe zu überprüfen und mögliche Klappenundichtigkeiten nach der Klappenimplantation zu detektieren. Letzteres kann dann u.a. durch eine Postdilatation reduziert werden (McInerney et al., 2021).

2.2.2 Transkatheter Herzklappen

Stetige technologische Weiterentwicklungen der Klappenprothesen haben das Ziel, prozedurbezogene Komplikationen zu minimieren und die klinischen Ergebnisse zu verbessern (Adams et al., 2014; Smith et al., 2011). Abbildung 7 zeigt die Entwicklung verschiedener TAVI-Prothesen über das letzte Jahrzehnt mit entsprechender europäischer Marktzulassung (Bourantas et al., 2019). Hierbei haben sich hauptsächlich selbst-expandierende und ballon-expandierbare Plattformen verschiedener Firmen durchgesetzt. Obschon beide zugelassen und regelhaft im klinischen Alltag eingesetzt werden, weisen sie unterschiedliche Vor- und Nachteile auf, sodass über die Auswahl bei jedem Patienten individuell entschieden wird (Kappetein et al., 2013).

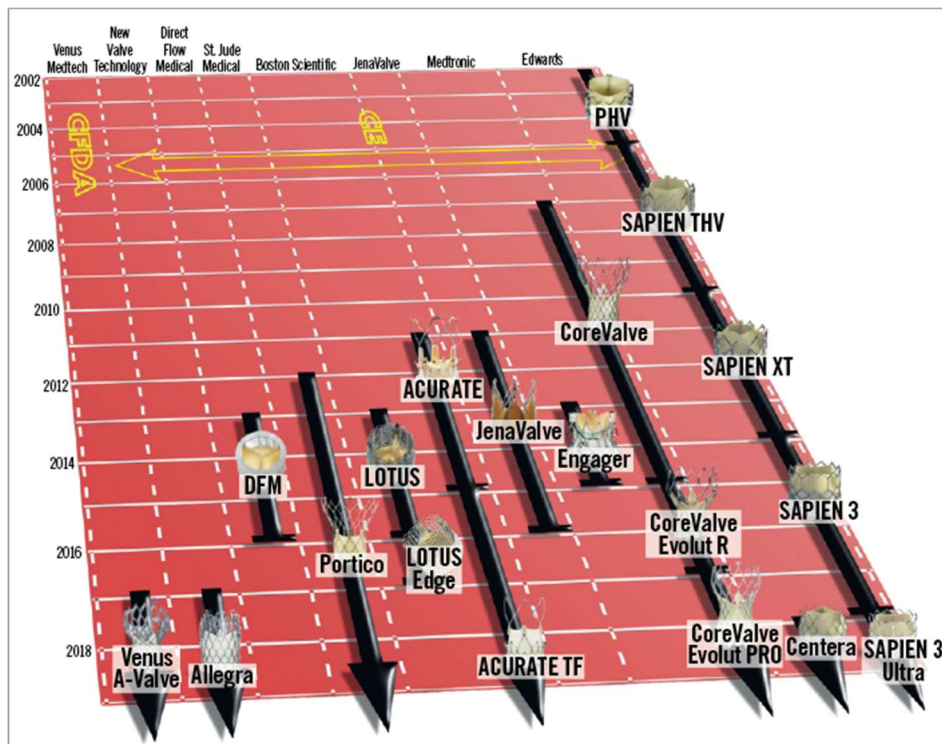
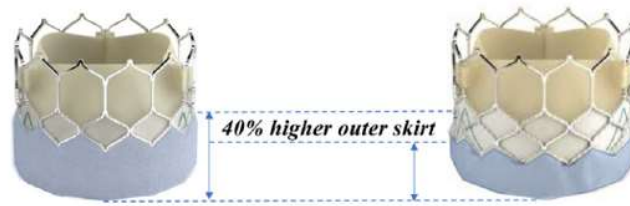


Abbildung 7: Entwicklung von TAVI-Prothesen (Bourantas et al., 2019)

CE = europäische Konformität, CFDA = chinese food and drug administration

2.2.2.1 Edwards-Familie

Die ballon-expandierbaren Klappen der Edwards-Familie werden in die Ebene des Aortenannulus implantiert. Mit dieser intraannulären Position wird die ursprüngliche Klappenanatomie im Bereich der Aortenwurzel gewahrt. Die Taschenklappen bestehen aus Rinderperikard und befinden sich innerhalb eines zylindrischen Metallgerüsts aus Cobalt und Chrom. Als neueste BEV erhielt die S3 Ultra 2018 die europäische Marktzulassung. Wie aus Abbildung 8 hervorgeht, liegt der wichtigste Unterschied gegenüber ihrem Vorgänger S3 in dem 40 % höheren Außensaum aus Polyethylenterephthalat, wodurch ein etwa 50 % größerer Flächenkontakt zum nativen Aortenklappenannulus hergestellt werden soll, mit dem Ziel paravalvuläre Insuffizienzen weiter zu reduzieren (EdwardsLifesciences, 2022a). Erste Studien bestätigen, dass durch den Einsatz der Ultra gegenüber der S3 eine Verringerung der milden paravalvulären Insuffizienzen (PVL, paravalvular leakage) um bis zu 56 % ($p < 0,001$) und der moderaten bis schweren Insuffizienzen um bis zu 84% ($p = 0,03$) erreicht wurden (Moriyama et al., 2021; Rheude et al., 2020). Die S3 Ultra Herzklappe ist in den Größen 20 mm, 23 mm und 26 mm erhältlich, wodurch sie Annulusdurchmesser von 18,6 mm bis 26,4 mm versorgen kann. Die 29 mm Klappe ist weiterhin nur als S3 Modell verfügbar. Wie ihr Vorgänger wird auch die S3 Ultra über das Commander-Einführungskathetersystem (14 French, Fr) implantiert (EdwardsLifesciences, 2022a).



	SAPIEN 3 Ultra system (S3-Ultra)				SAPIEN 3 system (S3)			
	20-mm	23-mm	26-mm	29-mm	20-mm	23-mm	26-mm	29-mm
Outer sealing skirt height, mm	7.3	9.0	9.7	8.1	5.2	6.6	7.0	8.1
Transfemoral sheath size, Fr	14	14	14	14	14	14	14	16
Nominal area sealing zone, mm ²	328	409	519	649	328	409	519	649
Inner skirt height, mm	7.9	9.3	10.2	11.6	7.9	9.3	10.2	11.6
Expanded height, mm	15.5	18	20	22.5	15.5	18	20	22.5
THV design	SAPIEN 3 Ultra - THV				SAPIEN 3 - THV			

Abbildung 8: Vergleich SAPIEN 3 vs. SAPIEN 3 Ultra (Moriyama, Lehtola et al. 2021)

mm = Millimeter, Fr = French, THV = transkatheter Herzklappe

2.2.2.2 Medtronic-Familie

Die Implantation der selbst-expandierenden Herzklappen der Medtronic-Familie erfolgt in supraannulärer Position, sodass ihre Klappenöffnungsfläche oberhalb des Aortenannulus liegt. Die drei Taschenklappen aus Schweineperikard sind an ein sanduhrförmiges Nitinol-Grundgerüst mit Formgedächtnis befestigt. Die Klappe dehnt sich bei langsamem Zurückziehen der Katheterhülse von selbst aus. Die neuen Klappenmodelle Evolut R (CE-Zulassung 2016) und Evolut Pro (CE-Zulassung 2017) wurden als Nachfolger der CoreValve zur weiteren Reduktion verfahrensbedingter Komplikationen entwickelt. Die wichtigsten technischen Alterationen sind in Abbildung 10 zusammengefasst. Zur Verringerung paravalvulärer Insuffizienzen besitzt die Evolut Pro-Klappe im Vergleich zum Vorgänger Evolut R einen zusätzlichen äußeren Perikardsaum an den unteren zwei Reihen des Stentrahmens (siehe Abbildung 9). Dieser sorgt für eine größere Gewebeoberfläche und soll ein besseres Anheften an die native Aortenklappe ermöglichen. Mehrere Studien konnten bereits eine numerische Reduktion paravalvulärer Insuffizienzen mit der neuen Evolut Pro im Vergleich zur Evolut R zeigen (Hellhammer et al., 2018; Kalogeras et al., 2020). Beide Evolut-Klappen werden über das Enveo-R Kathetersystem eingeführt, welches die mehrfache Repositionierung der Klappe und somit eine höhere Implantationspräzision ermöglichen soll. Im Vergleich zur Evolut R wird der Nachfolger Evolut Pro aufgrund seines zusätzlichen äußeren Perikardsaums über einen

größeren Einführkatheter (16 Fr vs. Evolut R 14 Fr) platziert, wodurch ein minimaler Gefäßdurchmesser der Zugangsgefäße von 5,5 mm benötigt wird.

Die Evolut R und Pro sind in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm verfügbar und decken damit Aortenannulusgrößen von 18 mm bis 26 mm ab. Zusätzlich ist die Evolut R auch in einer weiteren Klappengröße von 34 mm erhältlich, wodurch die Behandlung von Patienten ermöglicht werden soll, welche einen Aortenannulusdurchmesser von 26-30 mm haben. Nach Abschluss unserer Studie wurde die Evolut Pro + entwickelt, welche ebenfalls als 34 mm Klappe mit äußerem Perikardsaum verfügbar ist.

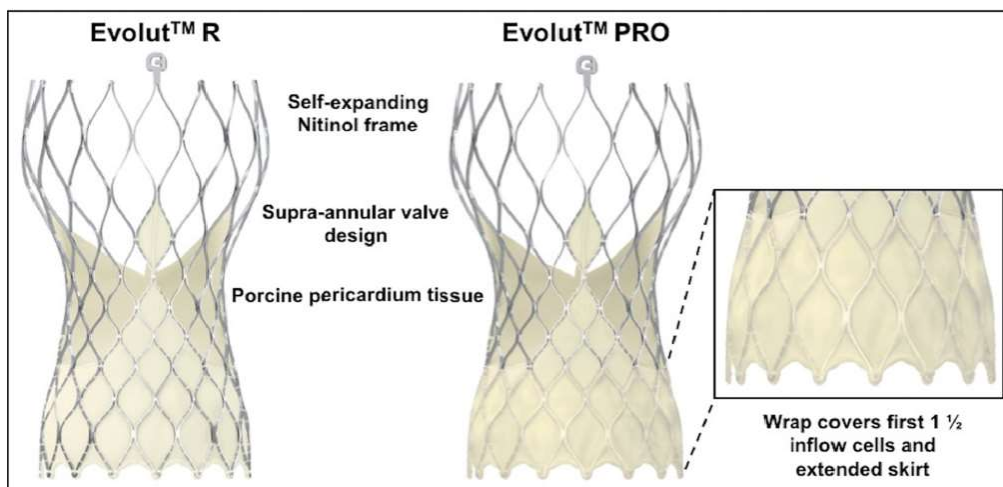


Abbildung 9: Evolut R und Evolut Pro Herzklappen (Choudhury, Solomonica, & Bagur, 2019)

	CoreValve	Evolut R	Evolut PRO
Available sizes (mm)	26, 29, 31	23, 26, 29, 34	23, 26, 29
Minimum vessel diameter (mm)	6.0	5.0	5.5
Introducer sheath size (Fr)	18/20	14/16	16
Approach	All except transapical	All except transapical	All except transapical
Valve material	Bovine pericardium	Porcine pericardium	Porcine pericardium
Complete recapturability	No	Yes	Yes
EnVeo R delivery system	No	Yes	Yes
Self-expanding pericardial skirt	Yes	Yes	Yes
External pericardial wrap	No	No	Yes

Abbildung 10: Charakteristika der drei Generationen von Medtronic-Herzklappen (Mahtta, Elgendy et al. 2017)

2.3 Periprozedurale Komplikationen

Während oder nach der TAVI-Prozedur gelten paravalvuläre Insuffizienzen, neue Reizleitungsstörungen, Blutungen und vaskuläre Komplikationen der Zugangsgefäße sowie Schlaganfälle als häufigste Komplikationen. Annulusruptur, Ventrikelperforation mit Perikardtamponade, Verlegung der Koronarostien und Klappenthrombosen sind mit einer Inzidenz von je ca. 1 % seltene, jedoch lebensgefährliche Komplikationen (Rheude et al., 2021; Winter et al., 2020; Zhang & Kolominsky-Rabas, 2017). Insgesamt konnte seit Einführung der TAVI die Komplikationsrate durch technische Verbesserungen der Klappenprothesen und Kathetersysteme, zunehmende Erfahrung der Operateure und verbesserte Patientenselektion deutlich verringert werden (Schymik et al., 2018; Winter et al., 2020). Trotz einiger grundlegender Unterschiede im Aufbau und Implantationsmechanismus konnte bisher für keine Klappenart eine eindeutige klinische Überlegenheit über alle Patientengruppen hinweg nachgewiesen werden (Blackman et al., 2014; Collas et al., 2015; Thiele et al., 2020).

2.3.1 Paravalvuläre Insuffizienz

Paravalvuläre Insuffizienzen (PVL) gelten als große Schwachstelle der TAVI gegenüber dem chirurgischen AKE (M. J. Mack et al., 2019; Popma et al., 2019). Während bei letzterem Verfahren die native Aortenklappe exzidiert und die neue Prothese dicht angenäht wird, verbleibt bei der TAVI die erkrankte Klappe und wird lediglich durch die neue Prothese an die Aortenwand verdrängt. Da die native stenosierte Aortenklappe durch die Verkalkungen eine relativ unregelmäßige Oberfläche aufweist, sind milde PVL Grad I nach TAVI mit einer Prävalenz von bis zu 34 % ein Jahr nach TAVI nicht ungewöhnlich (Bhushan et al., 2021; Michael J. Mack et al., 2019; Popma et al., 2019). Nur 0,8 % bis 3,4 % der Klappen weisen moderate bis schwere Insuffizienzen (PVL \geq Grad II) auf (M. J. Mack et al., 2019; Popma et al., 2019). Das Auftreten von PVL nach TAVI hat diverse Ursachen, scheint aber durch die Klappenart beeinflusst zu werden. So sahen einige Studien eine bis zu 2,6-fach erhöhte Inzidenz an moderaten bis schweren Insuffizienzen nach Implantation von selbst-expandierenden Klappen (M. Abdel-Wahab et al., 2014; Elgendy et al., 2020; Van Belle et al., 2020). In der randomisierten SOLVE-TAVI Vergleichsstudie wurde nun allerdings über ein ähnlich niedriges Auftreten von PVL \geq Grad II für BEV und SEV berichtet (BEV 1,5 % vs. SEV 3,4 %; 90 % KI (-10,4 – 2,72); $p = 0,0002$) (Thiele et al., 2020).

Dank stetiger technologischer Weiterentwicklung der Herzklappen konnten paravalvuläre Insuffizienzen in den letzten Jahren kontinuierlich reduziert werden (Bhushan et al., 2021;

Winter et al., 2020). Dieser Fortschritt ist höchst relevant, da bereits zahlreiche Studien negative Auswirkungen moderater bis schwerer PVL auf unerwünschte Ereignisse nach TAVI zeigten (Athappan et al., 2013; S. Kodali et al., 2015; Laakso et al., 2020). So hatten in der PARTNER 2-Studie Patienten mit PVL \geq Grad II im Vergleich zu Patienten mit keiner bzw. milder PVL eine bis zu 2,84-fach erhöhte Gesamtmortalität oder Rehospitalisierungsrate nach zwei Jahren (95 % KI: 1,25-5,78; $p = 0,009$) (Chau et al., 2022).

Bezüglich der Bedeutung einer milden PVL Grad I war die wissenschaftliche Datenlage anfangs uneinheitlich. Lange galt eine milde PVL als vernachlässigbar (Pibarot et al., 2017; Van Belle et al., 2014). Im Gegensatz dazu steht die Veröffentlichung der 5-Jahresdaten der PARTNER 1-Studie. Die Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 11 demonstrieren, dass Insuffizienzen jeden Grades, auch eine milde PVL Grad I, mit einer erhöhten Langzeit-Mortalität verbunden sind. Zusätzlich bestand ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen Schweregrad der PVL und Mortalitätsrate (Mack et al., 2015). Diese Ergebnisse wurden unlängst nochmals durch weitere Studien bestärkt (Ando et al., 2018; Laakso et al., 2020; Okuno et al., 2022).

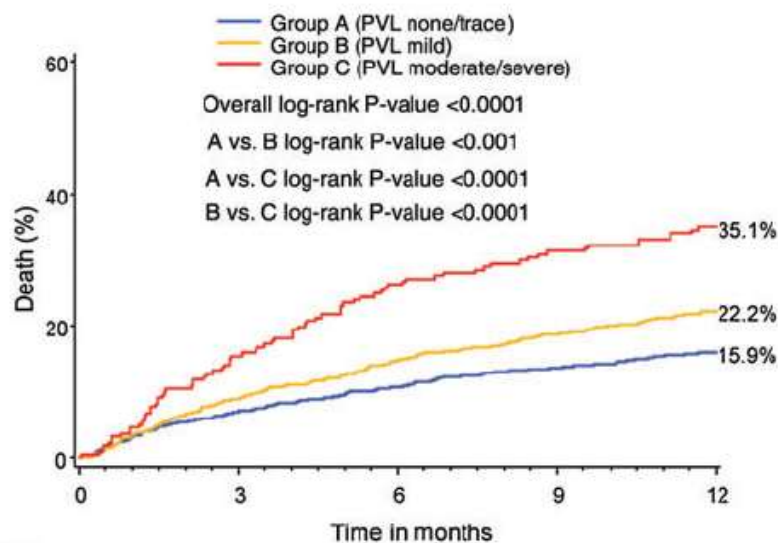


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven für Gesamtmortalität nach TAVI in Abhängigkeit vom Schweregrad der PVL (S. Kodali et al., 2015)

PVL= paravalvuläre Insuffizienz

2.3.2 Reizleitungsstörungen

Trotz Einführung neuer Klappengenerationen gehören Reizleitungsstörungen, v.a. Linksschenkelblock und Atrioventrikulärer (AV)-Block, immer noch zu den häufigsten Komplikationen nach TAVI (Huang & Mansour, 2020; Martinez-Selles, Bramlage, Thoenes, & Schymik, 2015; Siontis et al., 2014). Dies beruht auf der nahen anatomischen Beziehung der

implantierten Klappe zu wichtigen Elementen des Reizleitungssystems. Der AV-Knoten befindet sich an der Basis des rechten Vorhofseptums im Koch Dreieck, wobei das His-Bündel am unteren Rand des membranösen Septums im linksventrikulären Ausflusstrakt verläuft. Während der TAVI-Prozedur können Führungskatheter, Prä- und Postdilatation oder die Klappe selbst das umliegende Gewebe mechanisch schädigen. Je nach Ursache (Ödem, Hämatom oder Nekrose der Komponenten des Reizleitungssystems) können die daraus resultierenden Störungen vorübergehend oder anhaltend sein. In fast 50 % der Fälle sind diese Überleitungsanomalien im Verlauf regredient und erfordern keine permanente Schrittmacherimplantation (permanent pacemaker implantation, PPI), da die während des Eingriffs verursachten Entzündungen und Ödeme abklingen (Chen, Chau, & Nazif, 2020). In einer Metaanalyse mit insgesamt 59.041 Patienten benötigten dennoch durchschnittlich 27 % davon innerhalb von 30 Tagen nach TAVI eine definitive Schrittmacherversorgung (Huang & Mansour, 2020). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer PPI nach TAVI untersuchten Sá et al. in ihrem Review insgesamt 28 relevante Studien. Hierbei hatten TAVI Patienten mit postprozeduraler Schrittmacherimplantation sowohl eine höhere Gesamtmortalitätsrate (HR 1,21; 95 % KI 1,14-1,28; $p < 0,001$) als auch Rehospitalisierungsrate (HR 1,30; 95 % KI, 1,17-1,45; $p < 0,001$) (Sá et al., 2022). Auch Reizleitungsstörungen, wie z.B. ein neuer permanenter Linksschenkelblock, gehen mit einer erhöhten 1 Jahres-Gesamtmortalität einher (RR 1,32; 95 % KI: 1,17-1,49; $p < 0,001$) (Faroux et al., 2020).

Siontis et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse verschiedene Risikofaktoren für eine PPI nach TAVI und identifizierten hierbei patientenbezogene Charakteristika wie das männliche Geschlecht und vorbestehende Reizleitungsstörungen (AV-Block ersten Grades, linksanteriorer Hemiblock oder Rechtsschenkelblock) als unabhängige Risikofaktoren (siehe Abbildung 12). Zudem war auch die implantierte Klappenart von Bedeutung. So waren im Median bei 28 % der Patienten mit einer SEV (Corevalve) und bei nur 6 % der Patienten mit BEV (Edwards Sapien) eine postprozedurale Schrittmacherimplantation notwendig (Siontis et al., 2014). Auch im Vergleich zwischen den neueren Evolut R- und Sapien 3-Klappen sind letztere mit einer geringeren Rate an PPI assoziiert (18,1 % vs. 8,9 %; $p < 0,001$) (Wieneke Vlastra et al., 2018). Im Gegensatz dazu demonstrierte die randomisierte SOLVE-TAVI-Studie ähnliche Schrittmacherraten für die S3- und Evolut R-Klappen (Thiele et al., 2020).

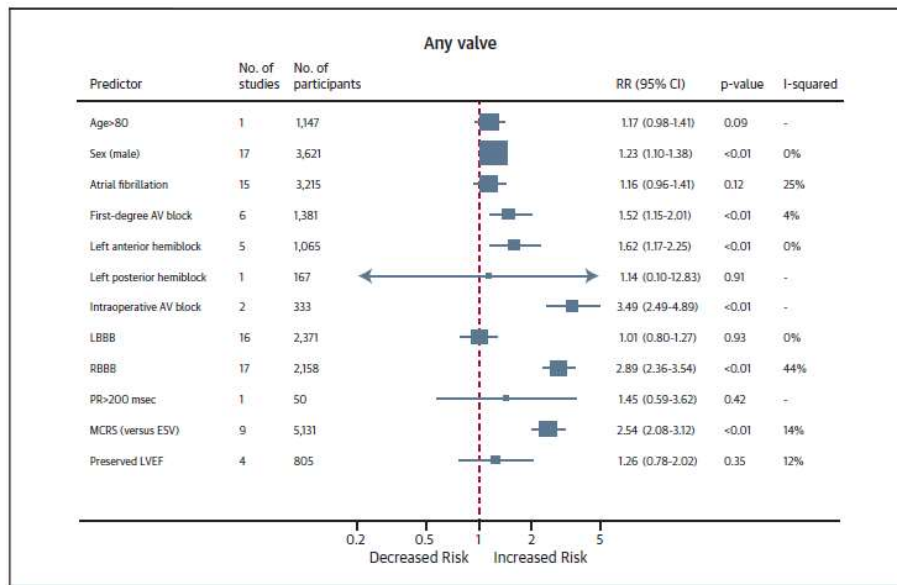


Abbildung 12: Risikoverhältnis von Prädiktoren für eine Schrittmacherimplantation nach CoreValve- und Sapien-Implantation (Siontis et al., 2014)

LBBB = Linksschenkelblock, RBBB = Rechtsschenkelblock, MCRS = Medtronic Corevalve System, ESV = Edwards Sapien Klappe, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RR = relatives Risiko, CI = Konfidenzintervall

2.3.3 Schlaganfälle

Schlaganfälle stellen mit einer Inzidenz von ca. 3 % auch heute noch eine ernste Komplikation nach TAVI dar (Auffret et al., 2016; W. Vlastra et al., 2019). Ca. 80 % der Schlaganfälle treten dabei innerhalb der ersten Woche nach Klappenimplantation auf. Bei der TAVI-Prozedur werden sowohl die verkalkte native Klappe als auch die häufig verkalkte Aortenwand manipuliert. Infolgedessen kann es zur Loslösung von Debris und Embolisierung in hirnversorgenden Gefäßen kommen (Schmidt et al., 2018). Das Auftreten eines Schlaganfalls innerhalb von 30 Tagen nach TAVI geht mit einer bis zu sechsfach erhöhten Mortalität einher (OR 6,0; 95 % KI: 4,4-8,1; $p < 0,001$) (W. Vlastra et al., 2019). Inwiefern der Klappentyp die Schlaganfallrate beeinflusst, ist bis dato noch unklar. Die Daten aus den randomisierten SOLVE- und CHOICE-Studien lassen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Klappentyp und Schlaganfallinzidenz erkennen (M. Abdel-Wahab et al., 2014; Thiele et al., 2020). Im Kontrast dazu demonstrierte die internationale CENTER-Metaanalyse mit über 12.000 Patienten eine geringere 30-Tages-Schlaganfallinzidenz für ballon-expandierbare Klappen (Sapien 3 1,3 % vs. Evolut R 3,3 %, RR 0,4; 95 % KI: 0,2-0,6; $p < 0,001$) (Wieneke Vlastra et al., 2018).

2.3.4 Blutungen und vaskuläre Komplikationen

Nach TAVI kommt es in ca. 3-7 % der Fälle zu Blutungen, angefangen von kleinen Hämatomen bis hin zu lebensgefährlichen Blutungen. Vaskuläre Komplikationen, wie z.B. Dissektion, Ruptur oder Stenose des arteriellen Zugangsgefäßes treten in ca. 3-13 % der Fälle auf (Winter et al., 2020). Zusammen mit der Optimierung der Klappen wurden auch die Schleusensysteme weiterentwickelt und die Durchmesser der Zugangsschleusen verkleinert, sodass Blutungen und vaskuläre Komplikationen im Zugangsgefäß erfolgreich verringert werden konnten (Winter et al., 2020). Ob die Art der Klappe einen Einfluss auf das Auftreten solcher Komplikationen hat, ist umstritten. So wurde in der randomisierten CHOICE-Studie für ältere Klappengenerationen kein Unterschied hinsichtlich Blutungen und vaskulären Komplikationen gefunden. Bei den neueren Klappengenerationen konnten für die Evolut R-Klappe niedrigere Blutungsprävalenzen nachgewiesen werden (Edwards S3 4,8 % vs. Evolut R 2,1 %, OR 2,3 (1,6-3,3); $p < 0,001$) (Wieneke Vlastra et al., 2018). Im Gegensatz dazu sehen andere Studien die neueren Klappengenerationen als äquivalent im Hinblick auf das Auftreten von vaskulären Komplikationen und Blutungen (He, Xiao, & Liu, 2019; Thiele et al., 2020). Mutmaßlich ist eine Verringerung der vaskulären Komplikationen eher auf optimierte prozedurale Aspekte, wie ultraschall-gesteuerte Punktionen, und die Weiterentwicklung der perkutanen Verschlusssysteme zurückzuführen (Chaudhry & Sardar, 2017).

3 Zielsetzung

Die Aortenklappenstenose gehört in Europa und Nordamerika zu den häufigsten behandlungsbedürftigen Herzklappenerkrankungen. Aufgrund ihrer meist degenerativen Ätiologie betrifft diese Klappenerkrankung vor allem die ältere Generation, mit einer Prävalenz von bis zu 12,4 % bei den über 75-Jährigen (Jung et al., 2003; Thaden et al., 2014). Als eine Erkrankung des Alters wird ihre Prävalenz unter Berücksichtigung des demografischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung deutlich zunehmen (Patterson, Allen, Aroney, Redwood, & Prendergast, 2020). Ursprünglich als Alternative zum chirurgischen AKE für Patienten mit hohem Operationsrisiko entwickelt, hat sich die TAVI mittlerweile über das gesamte Risikospektrum hinweg als sicher und effektiv erwiesen (Leon et al., 2016; M. J. Mack et al., 2019; Popma et al., 2019; Reardon et al., 2017; Smith et al., 2011). Bei den implantierten Prothesen handelt es sich meist um SEV oder BEV, welche kontinuierlich technologisch weiterentwickelt wurden, mit dem Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit der TAVI-Prozeduren zu verbessern. So führten bei der neuesten BEV SAPIEN 3 Ultra technische Optimierungen

bereits zu einer Verringerung paravalvulärer Insuffizienzen im Vergleich zu ihrem Vorgängermodell (Moriyama et al., 2021; Rheude et al., 2020). Auch für die neuen Vertreter der SEV, Evolut R und Pro, konnten in Einzelstudien bereits eine Verringerung von PVL nachgewiesen werden (Gozdek et al., 2023; Hellhammer et al., 2018; Kalogeras et al., 2020). Für die Vertreter der neuen Klappengeneration beider Plattformen liegen bisher noch keine Daten aus Direktvergleichen vor.

Das Ziel der vorliegenden multizentrischen Arbeit ist es anhand eines kontemporären Patientenkollektivs die neue ballon-expandierbare SAPIEN 3 Ultra Herzklappe mit den selbst-expandierbaren Herzklappen Evolut R und Evolut Pro hinsichtlich der klinischen Ergebnisse bis zu 30 Tage nach TAVI zu vergleichen.

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Insgesamt wurden 1.612 Patienten mit hochgradiger symptomatischer nativer Aortenklappenstenose eingeschlossen, bei denen an fünf spezialisierten Zentren in Deutschland (Deutsches Herzzentrum München, Herzzentrum Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen, Kerckhoff Herzzentrum, Bad Nauheim, Medizinische Hochschule Hannover) zwischen November 2014 und Dezember 2020 eine transfemorale TAVI mit einer Sapien 3 Ultra-Klappe (n = 616) oder einer Evolut-Klappe (n = 996; Evolut R: n = 783 oder Evolut Pro: n = 213) durchgeführt wurde.

Die Indikation zur transfemorale TAVI wurde jeweils durch ein multidisziplinäres Herzteam gestellt. Die TAVI-Prozeduren wurden gemäß internationalen Standards durchgeführt. Die Klappenauswahl erfolgte individuell durch den jeweiligen Operateur, der den Eingriff hauptverantwortlich durchführte. Es liegt für alle eingeschlossenen Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung für die Prozedur und die Datensammlung vor. Die Studie wurde von den lokalen Ethikkommissionen der beteiligten Zentren genehmigt.

4.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung umfasste demografische Informationen, prozedurale Daten, echokardiographische Daten sowie klinische Ergebnisse bis zu 30 Tage nach der Prozedur. Die Informationen wurden während des Krankenhausaufenthalts, bei Routineuntersuchungen in der Ambulanz, bei der Durchsicht der Krankenhausunterlagen, durch Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt oder durch direkten Kontakt mit dem Patienten oder seinen Angehörigen in jedem

Zentrum erfasst und in den jeweiligen Datenbanken gesammelt. Nach Standardisierung der Endpunktdefinitionen gemäß den Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 Kriterien wurden alle relevanten Angaben und Werte für die statistischen Analysen in eine gemeinsame Datenbank übertragen.

4.3 Klinische Endpunkte nach VARC 2-Kriterien

Das VARC ist ein Expertenteam aus u.a. Kardiologen, Herzchirurgen, Radiologen und Neurologen. Um TAVI-Studien und deren Ergebnisse besser vergleichen und interpretieren zu können, hat das VARC standardisierte klinische Endpunkte und Komplikationen für die TAVI-Prozedur definiert (Kappetein et al., 2013). Für unsere Studie wurden alle klinischen Endpunkte, Verfahrensdaten und Komplikationen im Krankenhaus nach den VARC-2 Kriterien kategorisiert. Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit wurden mittlerweile überarbeitete VARC-3 Kriterien veröffentlicht (Généreux et al., 2021).

Die wichtigsten Endpunkte umfassten die Gesamtmortalität, Schlaganfälle, die Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacherimplantation, relevante vaskuläre Komplikationen, lebensbedrohliche Blutungen, Nierenversagen und Klappenerfolg. Letzterer ist ein kombinierter klinischer Endpunkt, welcher sich aus korrekter Positionierung einer einzelnen Herzklappenprothese an der richtigen anatomischen Stelle und einer guten Prothesenfunktion (mittlerer transvalvulärer Gradient < 20 mmHg und Fehlen moderater oder schwerer Insuffizienzen) zusammensetzt. Weiterhin wurde die Klappenfunktion unter Erfassung transvalvulärer Gradienten und paravalvulärer Insuffizienzen beurteilt.

Die transvalvulären Gradienten wurden anhand der Bernoulli-Formel aus der maximalen transprothetischen Flussgeschwindigkeit berechnet, die durch den continuous-wave Doppler ermittelt wurde. Die paravalvuläre Insuffizienzen wurden nach einem 3-Klassen-Schema wie folgt eingestuft: milde (Grad I), moderate (Grad II) oder schwere (Grad III) PVL. Die Gesamtmortalität wurde während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums bis zu 30 Tage nach TAVI erfasst.

4.4 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilbereich angegeben und mit Hilfe des Student t-Tests oder des Mann-Whitney U-Tests verglichen. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten und Proportionen dargestellt und mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Fisher-Test verglichen. Wie häufig ein nach VARC-2 definiertes Ereignis eintrat, wurde als krude Eventrate angegeben. Die

Ereigniswahrscheinlichkeiten in der Evolut- bzw. Sapien-Gruppe 30 Tage nach der TAVI wurden mithilfe der Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse verglichen. Es wurden die Hazard Ratios (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Studiengruppen zu ermöglichen, wurden Patienten mit großen Aortenannuli, die mit einer 34 mm Evolut R-Klappe behandelt wurden (n = 258), von unserer Studie ausgeschlossen.

Fehlende Basisdaten wurden imputiert (R-Paket "Mice", Version 3.13.0). Um den Effekt eines potentiellen Selektionsbias zu minimieren wurde ein Propensity-Score-Matching (PSM) mit dem R-Paket "MatchIt" (Version 4.1.0, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Es wurde ein eins-zu-eins-Matching-Algorithmus verwendet, um für jeden mit einer Evolut-Klappe behandelten Fall (n = 499) einen Kontrollfall zu identifizieren, der mit einer Ultra-Klappe (n = 499) behandelt wurde. In den Matching-Algorithmus wurden Basischarakteristika, elektrokardiografische und bildgebende (echokardiografische oder computertomografische) Daten einbezogen, die in der gesamten Kohorte (n = 1612) signifikante univariate Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufwiesen ($p < 0,05$). Bei diesen Variablen handelte es sich um: Alter, logistischer EuroSCORE, NYHA-Klasse III/IV, koronare Herzkrankheit, vorausgegangener Herzinfarkt, pAVK, Vorhofflimmern, Rechtsschenkelblock, mittlerer transvalvulärer Gradient, bikuspidale Klappe, Umfang des Aortenannulus und schwere Aortenklappenverkalkung.

In einer zweiten Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, die mit den neueren Klappengenerationen behandelt wurden (Ultra: n = 616 und Evolut Pro: n = 213). Auch hier wurde mittels 1:1 PSM für jeden mit Evolut Pro (n = 205) behandelten Fall ein Kontrollfall in der Ultra-Gruppe (n = 205) ermittelt. Die folgenden Variablen wurden in den Matching-Algorithmus einbezogen: Alter, weibliches Geschlecht, koronare Herzkrankheit, pAVK, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), mittlerer transvalvulärer Gradient, bikuspidale Klappe und Umfang des Aortenannulus. Eine Übersicht zum Studiendesign gibt Abbildung 13. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit 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, USA) durchgeführt.

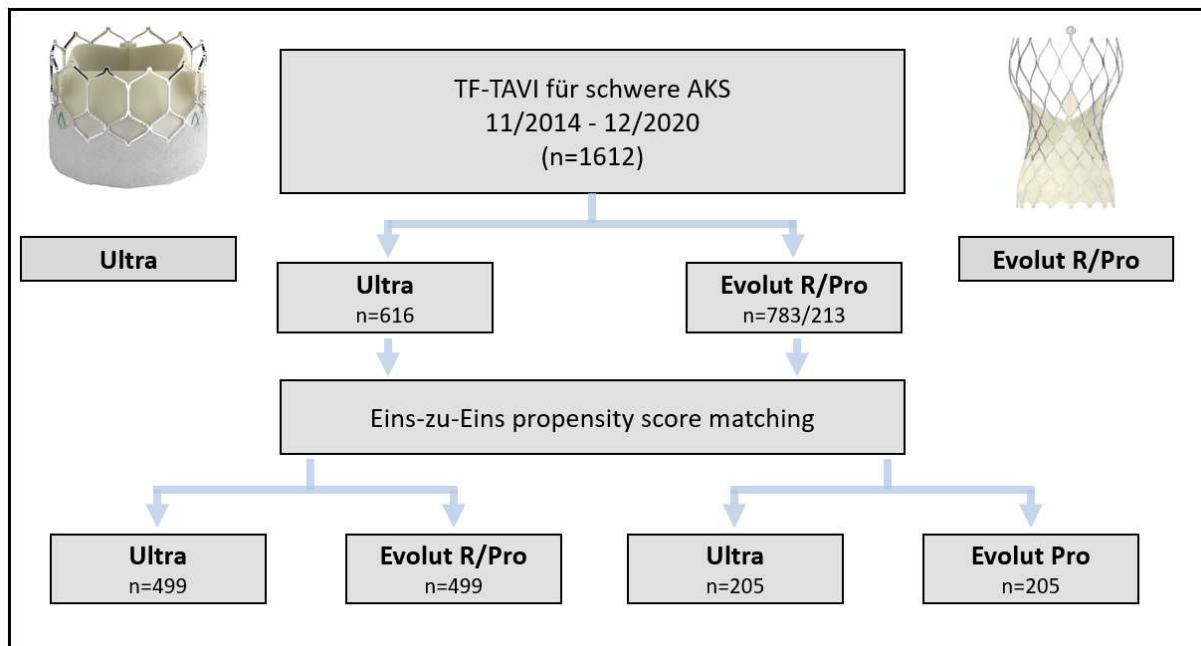


Abbildung 13: Flussdiagramm zum Studiendesign

TF= transfemorale, TAVI = transkatheter Herzklappenimplantation, AKS = Aortenklappenstenose

5 Ergebnisse

5.1 Vergleich Evolut versus Ultra

5.1.1 Patientenkollektiv

Die Basischarakteristika der Gesamtkohorte sind der Tabelle 2 im Anhang zu entnehmen. In der ungepaarten Gesamtkohorte (Evolut R/Pro: n = 996 vs. Ultra: n = 616) waren Patienten, die eine Evolut-Klappe erhielten, im Median signifikant älter (82 Jahre [79-85] vs. 81 [77-85]; $p < 0,001$), häufiger weiblich (52,4 % vs. 42,9 %; $p < 0,001$) und wiesen ein höheres operatives Risiko auf (log. EuroSCORE I 13,8 [8,7-22,3] vs. 11,5 [7,2-20,5]; $p < 0,001$). Sie hatten zudem bereits häufiger einen Myokardinfarkt erlitten (10,2 % vs. 7,0 %; $p = 0,031$). Komorbiditäten wie Dyslipidämie (55,8 % vs. 64,0 %; $p = 0,001$), koronare Herzkrankheit (KHK) (60,5 % vs. 73,5 %; $p < 0,001$) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (11,7 % vs. 16,1 %; $p = 0,016$) waren seltener in der Evolut-Gruppe zu beobachten. Patienten in der Ultra-Gruppe gaben häufiger an unter einer NYHA III/IV zu leiden (61,2 % vs. 56,1 %; $p = 0,048$) und hatten eine bessere Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 63 ml [48-77] vs. 57 ml [43-72]; $p < 0,001$).

Im Hinblick auf Rhythmusstörungen bestand in der Evolut-Gruppe bei 44,8 % und in der Ultra-Gruppe bei 34,7 % der Patienten ein Vorhofflimmern ($p < 0,001$). Ein Rechtsschenkelblock war in der Ultra-Patientengruppe häufiger präsent (13,6 % vs. 9,9 %; $p = 0,028$).

Präprozedurale CT-Untersuchungen zeigten, dass der Anteil an Patienten mit bikuspiden Klappen (8,6 % vs. 4,1 %; $p < 0,001$) und schweren Klappenverkalkungen (41,7 % vs. 35,8 %; $p = 0,018$) in der Ultra-Gruppe größer war. Für Patienten in der Evolut-Gruppe wurde im Median ein größerer Aortenannulus-Umfang gemessen (76 mm [71-81] vs. 75 mm [68-80]; $p < 0,001$). Der echokardiografisch präprozedurale mittlere Druckgradient über der Aortenklappe war in der Evolut-Gruppe im Median niedriger im Vergleich zur Ultra-Gruppe (43 mmHg [33-52] vs. 44 mmHg [37-53]; $p = 0,006$).

Nach PSM wurden in unserer ersten Vergleichsanalyse insgesamt 998 TAVI-Patienten (Ultra: $n = 499$ und Evolut: $n = 499$) eingeschlossen. Die relevanten Basischarakteristika waren nach dem Matching vergleichbar (Tabelle 3). Insbesondere bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Evolut- und Ultra-Patienten in Bezug auf das Alter (82 Jahre [78-85]) oder den log. EuroSCORE (12,1 % [8,4-19,7] vs. 12,3 % [7,6-21,8]; $p = 0,723$). Die einzigen statistisch signifikanten Unterschiede blieben bezüglich der Nierenfunktion, welche in der Evolut-Gruppe signifikant schlechter war (eGFR: 55 ml/min [41-72] vs. 61 ml/min [46-77]; $p < 0,001$) als auch in der Geschlechtsverteilung, mit einem höheren Frauenanteil in der Evolut-Gruppe (65,1 % vs. 44,3 %; $p < 0,001$).

5.1.2 Prozedurale Daten

Die intraprozeduralen Daten der Gesamtkohorte nach PSM sind in Tabelle 4 im Anhang aufgeführt. Während der TAVI-Prozedur wurde bei der Implantation einer Evolut-Klappe signifikant häufiger prä- als auch postdilatiert als bei der Ultra-Gruppe, mit Prädilatationsraten von 33,5 % vs. 24,4 % ($p = 0,002$) und Postdilatationsraten von 40,1 % vs. 10,6 % ($p < 0,001$). Infolgedessen war die Prozedurzeit beim Einsatz der Evolut-Klappe im Median länger (53 min [44-68]) als bei der Ultra-Klappe (45 min [35-58]) ($p < 0,001$), jedoch ohne signifikanten Unterschied im Kontrastmittelverbrauch oder der Durchleuchtungszeit. Eine Malpositionierung der Klappe war insgesamt sehr selten zu beobachten mit je drei Patienten pro Gruppe. Sowohl in der Evolut- als auch in der Ultra-Kohorte musste in je fünf Fällen neben der initialen TAVI-Klappe eine weitere Klappe implantiert werden. Die seltene Komplikation der Annulusruptur trat drei Mal (0,6 %) in der Evolut- und ein Mal (0,2 %) in der Ultra-Gruppe auf. Insgesamt musste in fünf Fällen zu einem offen chirurgischen Aortenklappenersatz konvertiert werden.

5.1.3 VARC-2 Endpunkte

Die klinischen Endpunkte der gematchten Gesamtkohorte sind in Abbildung 15 sowie Tabelle 5 dargestellt. Die Gesamtmortalität 30 Tage nach TAVI war in beiden Gruppen vergleichbar niedrig (2,0 % vs. 1,4 %; $p = 0,463$). Der kombinierte Endpunkt Klappenerfolg wurde in beiden Gruppen zu großer Mehrheit erreicht, jedoch signifikant häufiger nach Implantation einer Evolut-Klappe als nach Implantation einer Ultra-Klappe (94,2 % vs. 88,0 %; $p = 0,001$). Dieses Ergebnis ist vor allem auf die häufiger erhöhten transprothetischen Gradienten (≥ 20 mmHg) bei den Ultra-Klappen zurückzuführen (Ultra 10,5 % vs. Evolut 1,3 % $p < 0,001$). Generell wurden in der postprozeduralen Echokardiografie für die Ultra-Klappen im Median höhere transprothetische Gradienten nachgewiesen als für die Evolut-Klappen (12 mmHg [9-15] vs. 7 mmHg [5-9]; $p < 0,001$). Trotz der häufiger durchgeführten Postdilatation nach Evolut-Implantation verblieb in dieser Gruppe häufiger sowohl eine milde PVL Grad I (45,2 % vs. 26,9 %; $p < 0,001$) als auch eine moderate bis schwere PVL \geq Grad II (3,7 % vs. 1,0 %; $p < 0,001$) (Abbildung 14).

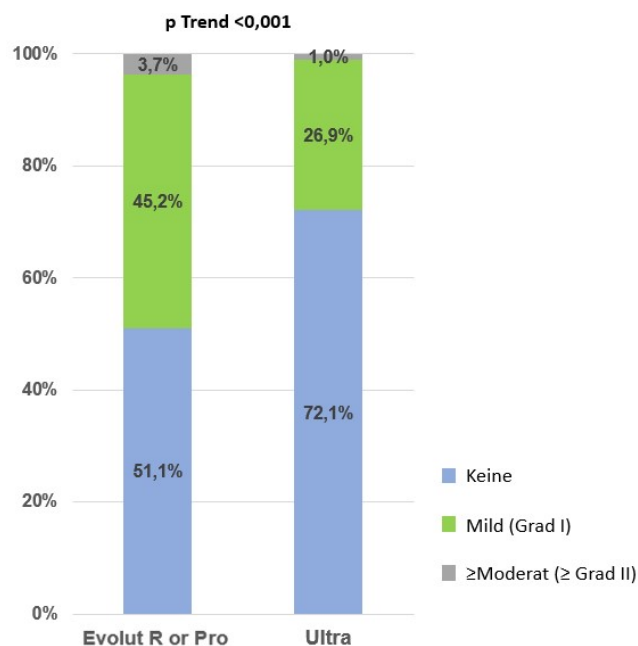


Abbildung 14: Paravalvuläre Insuffizienzen nach TAVI mit Evolut R/Pro und Ultra

Bei 16,4 % der Evolut-Patienten war die Implantation eines neuen permanenten Schrittmachers bis zu 30 Tage nach TAVI notwendig und somit fast doppelt so häufig als nach Implantation einer Ultra-Klappe (8,6 %) ($p < 0,001$). Ein ebenfalls signifikanter Unterschied ergab sich bei den Schlaganfallraten. Diese war in der Evolut-Gruppe mit 5,2 % deutlich höher als in der

Ultra-Gruppe mit 2,6 % ($p = 0,034$). Ein akutes Nierenversagen (AKIN, Acute Kidney Injury) Grad II/III konnte in der Evolut-Gruppe bei 2,8 %, in der Ultra Gruppe bei 1,6 % der Patienten ($p = 0,196$) beobachtet werden. Hierbei gilt zu beachten, dass die präprozedurale eGFR nach PSM in der Evolut-Gruppe bereits niedriger war. Relevante vaskuläre Komplikationen waren in der Ultra-Gruppe numerisch häufiger (7,6 % vs. 5,4 %; $p = 0,158$), wohingegen lebensbedrohliche Blutungen numerisch häufiger in der Evolut-Gruppe auftraten (3,6 % vs. 2,4 %; $p = 0,266$), jedoch ohne statistische Signifikanz.

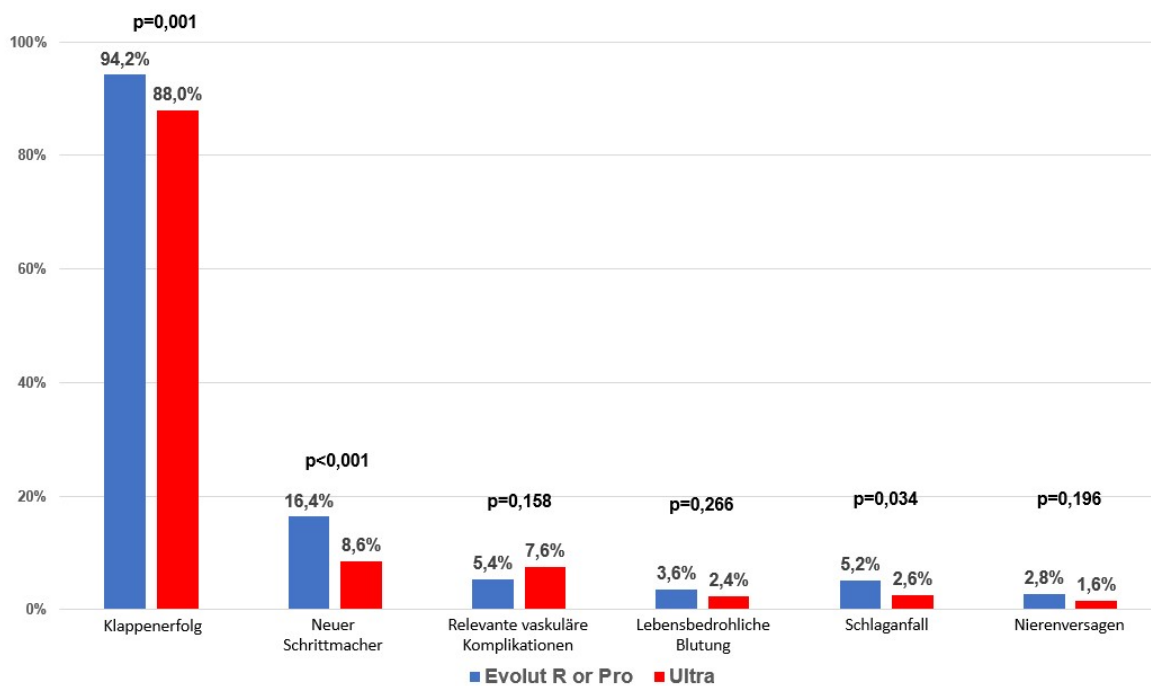


Abbildung 15: Postprozedurale Komplikationen nach VARC-2 für Evolut R/Pro und Ultra

5.2 Vergleich Evolut Pro versus Ultra

5.2.1 Patientenkollektiv

Die Basischarakteristika der zweiten Vergleichsanalyse, welche die Evolut Pro-Klappe mit der Ultra-Klappe vergleicht, sind im Anhang in Tabelle 6 aufgelistet. In der ungematchten Kohorte (Evolut Pro: $n = 213$ vs. Ultra: $n = 616$) sind die Patienten in der Evolut Pro-Gruppe im Median etwas älter (82 [79-85] vs. 81 [77-85]; $p = 0,005$) und mit mehr Frauen vertreten (54,0 % vs. 42,9 %; $p = 0,005$). In Bezug auf Komorbiditäten weisen in der Ultra-Gruppe signifikant mehr Patienten eine KHK (73,5 % vs. 57,3 %; $p < 0,001$) und pAVK (16,1 % vs. 5,6 %; $p < 0,001$) auf. Dafür haben sie eine bessere Nierenfunktion als die Evolut-Gruppe (eGFR 63 ml/min [48-77] vs. 53 ml/min [39-71]; $p < 0,001$). Die Anzahl an Patienten mit bikuspiden Klappen war in der Ultra-Gruppe mit 8,6 % höher als in der Evolut Pro-Gruppe (2,8 %) ($p = 0,003$). Weiterhin

wurden im CT für die Evolut Pro-Gruppe im Median größere Umfänge des Aortenannulus ausgemessen (76,2 mm [72,3-79,0] vs. 75,0 mm [68,1-79,8]; $p = 0,030$). Bezüglich der Druckverhältnisse über der nativen Aortenklappe zeigten sich echokardiografisch höhere Gradienten in der Evolut Pro-Gruppe gegenüber der Ultra-Gruppe (47 mmHg [39-57] vs. 44 mmHg [37-53]; $p = 0,003$).

Nach PSM waren beide Gruppen hinsichtlich der relevanten Basischarakteristika vergleichbar und es bestanden keine signifikanten Unterschiede mehr (Tabelle 7).

5.2.2 Prozedurale Daten

Die prozeduralen Daten nach PSM sind in Tabelle 8 im Anhang aufgelistet. Während der Implantation einer Evolut Pro-Klappe wurde doppelt so häufig prädilatiert (56,6 % vs. 23,9 %; $p < 0,001$) und vier Mal häufiger nachdilatiert (41,5 % vs. 10,2 %; $p < 0,001$) als bei der Implantation einer Ultra-Klappe. Somit war die Prozedurdauer in der Evolut-Kohorte signifikant länger als in der Ultra-Kohorte (53 min [45-65] vs. 45 min [36-55]; $p < 0,001$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Kontrastmittelverbrauch oder in der Durchleuchtungszeit. In zwei Fällen (1 %) der Evolut Pro-Gruppe musste auf einen offen chirurgischen AKE konvertiert werden.

5.2.3 VARC-2 Endpunkte

Die klinischen Endpunkte der zweiten Vergleichsgruppe sind in Abbildung 17 sowie Tabelle 9 zusammengefasst. Die Erfolgsrate der TAVI im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt Klappenerfolg war mit beiden Klappentypen vergleichbar hoch (Evolut Pro 93,2% vs. Ultra 89,8%; $p = 0,216$). Die 30-Tages-Mortalität war in beiden Kohorten ähnlich niedrig (Evolut Pro 2,5% vs. Ultra 1,0%; $p = 0,449$). Die transprothetischen Gradienten waren in der Evolut Pro-Gruppe signifikant niedriger als in der Ultra-Gruppe (8 mmHg [5-19] vs. 12 mmHg [9-15]; $p < 0,001$). Ein erhöhter Druckgradient über 20 mmHg wurde bei 16 Ultra-Patienten (8 %) und keinem Evolut Pro-Patienten gemessen ($p < 0,001$). Dafür war bei den Ultra-Patienten die Rate an milder PVL Grad I als auch höhergradigen Insuffizienzen Grad II/III mit 28,4 % bzw. 1,5 % deutlich niedriger als bei Evolut Pro-Patienten mit 46,5 % bzw. 5,4 % ($p = 0,028$) (siehe Abbildung 16).

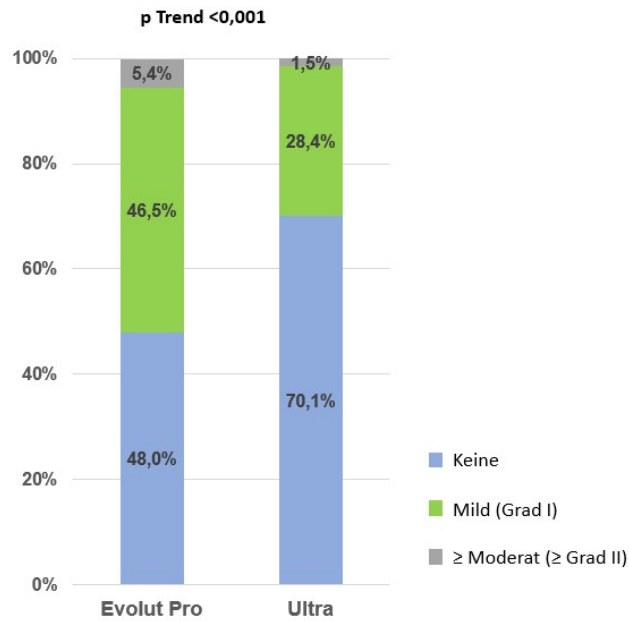


Abbildung 16: Paravalvuläre Insuffizienzen nach TAVI mit Evolut Pro und S3 Ultra

Nach der TAVI-Prozedur benötigten Evolut Pro-Patienten numerisch häufiger einen permanenten Schrittmacher als Ultra-Patienten, mit grenzwertiger statistischer Signifikanz (15,6 % vs. 9,8 %; $p = 0,075$). Zu relevanten vaskulären Komplikationen kam es bei 4,9 % der Evolut Pro-Patienten und 3,4 % der Ultra-Patienten ($p = 0,457$). Nach Implantation einer Evolut Pro-Klappe traten ca. vier Mal häufiger lebensbedrohliche Blutungen auf als nach Implantation einer Ultra-Klappe (4,4 % vs. 1,0 %; $p = 0,032$). Darüber hinaus entwickelten postprozedural mehr Evolut Pro-Patienten ein Nierenversagen der Klasse AKIN II/III (3,9 % vs. 0,5 %, $p = 0,037$). Die Schlaganfallrate war in beiden Kohorten vergleichbar niedrig und ohne relevanten Unterschied.

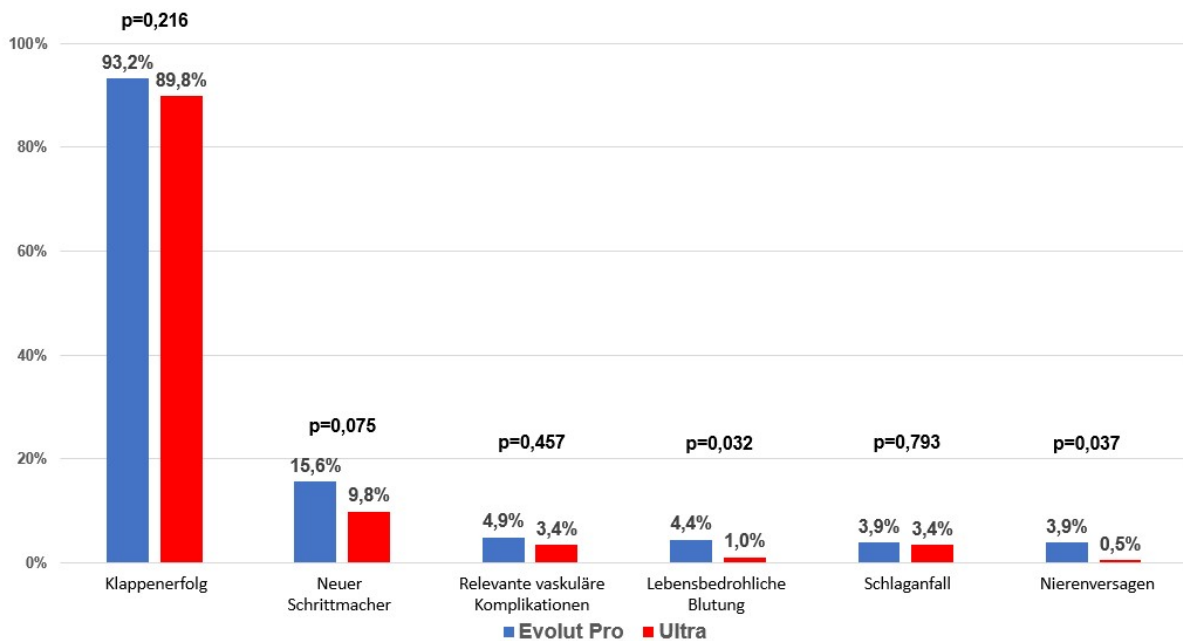


Abbildung 17: Postprozedurale Komplikationen nach VARC-2 für Evolut Pro und S 3 Ultra

6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden multizentrischen Arbeit war es anhand eines kontemporären Patientenkollektivs die neue ballon-expandierbare SAPIEN 3 Ultra-Herzklappe mit den aktuellen selbst-expandierbaren Herzklappen Evolut R und Evolut Pro hinsichtlich der klinischen Ergebnisse bis zu 30 Tage nach TAVI zu vergleichen.

Insgesamt erzielten beide Klappentypen exzellente Quoten für den nach VARC-2 definierten kombinierten klinischen Endpunkt Klappenerfolg, jedoch waren die Erfolgsraten signifikant höher für die Evolut-Gruppe im Vergleich zur Ultra-Gruppe und numerisch höher für die Evolut Pro Gruppe im Vergleich zur Ultra Gruppe. Im Hinblick auf hämodynamische Parameter waren in der Evolut-Familie die transprothetischen Gradienten nach TAVI insgesamt niedriger als in der Ultra-Kohorte. In der Evolut-Gruppe traten allerdings signifikant häufiger paravalvuläre Insuffizienzen Grad \geq II auf. Der Bedarf an postprozeduralen Schrittmacherimplantationen als auch die Rate an Schlaganfällen waren in der Evolut-Kohorte signifikant höher als in der Ultra-Kohorte. Im direkten Vergleich benötigten numerisch mehr Evolut Pro-Patienten einen permanenten Schrittmacher und die Gesamtschlaganfallrate war ähnlich niedrig. Die Inzidenzen an vaskulären Komplikationen und lebensbedrohlichen Blutungen waren für die Evolut und S3 Ultra vergleichbar, in der Evolut Pro-Kohorte allerdings höher als in der Ultra-Kohorte.

6.1 Schrittmacherimplantation

Postprozedurale Reizleitungsstörungen mit der Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacherimplantation stellen bis heute eine der Hauptherausforderungen nach TAVI dar (Sá et al., 2022). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist dies durch die anatomische Nähe der Aortenklappe zum Reizleitungssystem erklärbar. Verbesserungen im Klappendesign und Implantationsverfahren haben über die Generationen hinweg zu einer kontinuierlichen Verminderung der Schrittmacherraten nach TAVI geführt (Winter et al., 2020). So mussten früher nach einer TAVI mit der Edward SAPIEN-Klappe noch bis zu 18,5 % der Patienten mit einem Schrittmacher versorgt werden, was mit Einführung der S3 auf 12,3% reduziert werden konnte (De Torres-Alba et al., 2016). In der vorliegenden Studie betragen die PPI-Raten 30 Tage nach Ultra-Implantation sogar nur noch 9,8 % bzw. 8,6 %. Diese niedrigen Schrittmacherraten entsprechen den aktuellen Erfahrungen mit der Ultra-Herzklappe in weiteren Registerstudien (Nazif, Daniels, & McCabe, 2020; Rheude et al., 2020).

Auch in der Gruppe der SEV konnte eine stetige Reduktion der Schrittmacherraten erreicht werden (Kalogeras et al., 2020; Wieneke Vlastra et al., 2018). Dennoch bleiben bei diesem Klappentyp die Raten an neuen Schrittmacherimplantationen mit 18 % für die Evolut R und 16,9 % für die Evolut Pro hoch (Forrest et al., 2020). Diese beachtliche Inzidenz wird durch die vorliegende Studie mit Schrittmacherraten von 15,6 % für die Evolut Pro nochmals bestätigt.

Die nach Abschluss unserer Arbeit erschienene prospektive Optimize Pro-Studie konnte für die Evolut Pro und ihren Nachfolger Pro+ durch ein verbessertes Implantationsvorgehen mittels Cusp Overlay Technik eine deutliche Reduktion der Schrittmacherimplantationsraten auf 5,8 % vs. 18,2% ohne Cusp Overlay Technik demonstrieren ($p < 0,001$) (Grubb et al., 2023).

Ungeachtet der Klappengeneration scheinen selbst-expandierende Klappen der Medtronic-Familie häufiger eine Schrittmacherimplantation nach sich zu ziehen als ballon-expandierbare Klappen. So konnte eine aktuelle Metaanalyse demonstrieren, dass nach einer TAVI mit einer Evolut R-Klappe die Schrittmacherrate 1,4-fach erhöht war als nach einer TAVI mit der S3 (OR 1,40, 95 % KI (1,15-1,70); $p = 0,0007$) (Al-abcha et al., 2021). Dieser Trend setzt sich auch in unserer Studie für die neueren Klappengenerationen fort. In der Evolut-Gruppe erfolgte fast doppelt so häufig eine PPI als in der Ultra-Gruppe ($p < 0,001$). Vergleicht man die Ultra-Kohorte explizit nur mit der Evolut Pro-Kohorte, so ist auch hier die Schrittmacherrate bei den SEV zumindest numerisch höher mit grenzwertiger Signifikanz (Ultra 9,8 % vs. Evolut Pro 15,6 %; $p = 0,075$).

Diese unterschiedliche Inzidenz neuer Reizleitungsstörungen und des Bedarfs einer PPI der verschiedenen Klappentypen werden auf unterschiedliche Faktoren zurückgeführt. In mehreren Studien konnte die Implantationstiefe als bedeutsamer unabhängiger Prädiktor für eine PPI ermittelt werden (Jerez-Valero et al., 2014; Petronio et al., 2015). SEV sind vom Design her grundsätzlich größer als BEV, so beträgt die Rahmenhöhe der S3 Ultra 15-22,5 mm, wohingegen die Evolut R und Pro 45 mm in ihrer Höhe messen (Moriyama et al., 2021; Weferling, Hamm, & Kim, 2021). Dadurch reichen die Evolut-Klappen nach Implantation tiefer in den linksventrikulären Ausflusstrakt, wodurch sich die Klappe in unmittelbarer Nähe zum Ventrikelseptum mit dem in ihm verlaufenden Reizleitungssystem befindet (Khawaja et al., 2011). Die Rolle der Implantationstiefe könnte auch die Ergebnisse der randomisierten SOLVE TAVI-Studie erklären, bei der vergleichbare PPI-Raten für die S3 und Evolut R-Klappen beobachtet wurden (Thiele et al., 2020). Nach Markteinführung der S3-Klappe war sie initial mit hohen Schrittmacherraten assoziiert, bis die Implantationstiefe als unabhängiger Risikofaktor identifiziert wurde und eine höhere Implantation propagiert wurde (De Torres-Alba et al., 2016; Susheel Kodali et al., 2016).

Darüber hinaus wählt man bei SEV häufig etwas größere Herzklappen (sog. Oversizing), um einen besseren Halt der Klappenprothese im Aortenannulus zu erzielen und höhergradige Klappeninsuffizienzen zu minimieren. Da das Nitinol-Grundgerüst der SEV eine schwächere Expansionskraft ausübt als das Kobalt/Chrom-Gerüst der BEV, findet zum Ausgleich bei selbst-expandierenden Klappen ein stärkeres Oversizing statt (Tzamtzis, Viquerat, Yap, Mullen, & Burriesci, 2013). Je mehr Oversizing, desto größer ist allerdings die Gefahr einer Kompression und Verletzung des Reizleitungssystems mit anschließender Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation (Ciardetti et al., 2021). Das gleiche Risiko birgt eine Postdilatation, welche in unserer Studie nach Implantation der Evolut-Klappe bis zu vierfach häufiger durchgeführt wurde als in der Ultra-Gruppe ($p < 0,001$).

6.2 Paravalvuläre Insuffizienz

In Vergleichsstudien von TAVI-Klappen liegt stets ein großes Augenmerk auf den paravalvulären Insuffizienzen, da diese bis heute eine der größten Schwachstellen der TAVI gegenüber dem chirurgischen AKE darstellen (Mohamed Abdel-Wahab & Thiele, 2022; M. J. Mack et al., 2019; Popma et al., 2019). Im Gegensatz zur TAVI kann beim chirurgischen Verfahren die degenerierte Aortenklappe entfernt und die neue Prothese präzise eingenaht werden. Paravalvuläre Insuffizienzen jeglichen Schweregrades haben einen negativen Einfluss auf die 30-Tages- als auch Langzeitmortalität (Athappan et al., 2013; Généreux et al., 2013).

Daher ist es das stetige Ziel mit Einführung neuer Klappengenerationen die Rate an relevanten Insuffizienzen weiter zu reduzieren. Sowohl Medtronic als auch Edwards haben für ihre neueren Klappengenerationen eine zusätzliche äußere Gewebemanschette konstruiert, welche eine bessere Anpassung an den nativen Aortenannulus ermöglichen soll. Dadurch konnte das Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen jeglicher Schwere mit den neuen Klappenmodellen nochmals signifikant vermindert werden (Kalogeras et al., 2020; Moriyama et al., 2021; Rheude et al., 2020). Diese Reduktion wird durch die Daten unserer Studie nochmals bestätigt.

Starke Verkalkungen der nativen Klappe, Größenmismatch von Prothese und Aortenannulus und eine zu hohe oder zu tiefe Implantation sind als Risikofaktoren für das Auftreten von paravalvulären Insuffizienzen nach TAVI bekannt (Athappan et al., 2013; Bhushan et al., 2021). Darüber hinaus scheint die Dichtigkeit nach Implantation auch von der Art der Klappe abhängig zu sein. Bereits in Vergleichsstudien der ersten Klappengenerationen traten moderate bis schwere Insuffizienzen teilweise doppelt so häufig nach Einsatz einer SEV gegenüber der BEV auf (M. Abdel-Wahab et al., 2014; Athappan et al., 2013; Van Belle et al., 2014). Studien zum Vergleich der neueren Klappenprothesen führen zu divergierenden Ergebnissen. Bei der Gegenüberstellung der S3 und Evolut R wurden zwar weder in der randomisierten SOLVE TAVI-Studie noch in einer Meta-Analyse von fünf TAVI-Studien ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von PVL \geq Grad II/III 30 Tage nach TAVI detektiert (He et al., 2019; Thiele et al., 2020). Aber im Kontrast dazu beobachteten Enríquez-Rodríguez et al. in ihrer Vergleichsstudie ein deutlich erhöhtes Auftreten einer PVL \geq Grad II/III 30 Tage nach TAVI in der Evolut R Kohorte (Evolut R 11 % vs. S3 2,5 %, $p = 0,001$) (Enríquez-Rodríguez et al., 2018). Auch in einem israelischen TAVI-Register konnte ein numerisch häufigeres Auftreten einer moderaten bis schweren paravalvulären Insuffizienz nach Implantation der Evolut R verzeichnet werden (Evolut R 4 % vs. S3 1,4 %, $p = 0,176$) (Finkelstein et al., 2019). In Übereinstimmung damit zeigt unsere Studie für die neuen Klappenmodelle eine Überlegenheit der BEV gegenüber der SEV im Hinblick auf das Auftreten einer paravalvulären Insuffizienz \geq Grad II 30 Tage nach TAVI (Ultra 1,0 % vs. Evolut 3,7 %; $p=0,006$ und Ultra 1,5% vs. Evolut Pro 5,4%; $p = 0,028$).

Bei der Betrachtung von PVL spielt der grundsätzlich unterschiedliche geometrische Aufbau von BEV und SEV eine entscheidende Rolle. Im Gegensatz zu zylindrischen BEV sind SEV sanduhrförmig modelliert. Diese Form geht mit einer Verschmälerung im mittleren Abschnitt der Klappe einher, welche Insuffizienzen begünstigt, vor allem bei unkorrekter Implantationstiefe (Jilaihawi et al., 2012; Takagi et al., 2011). Wie bereits erwähnt, baut das

elastische Nitinol-Grundgerüst der SEV eine geringere radiale Kraft auf als das Kobalt/Chrom-Gerüst die BEV, sodass vor allem bei starker Kalzifizierung das Risiko einer unvollständigen Entfaltung mit konsekutiven Leckagen auftritt. So ist es nicht verwunderlich, dass nach Implantation einer SEV deutlich häufiger eine Nachdilatation zur vollständigen Expansion notwendig ist als nach BEV (Mohamed Abdel-Wahab et al., 2011; Enríquez-Rodríguez et al., 2018). In Übereinstimmung damit stehen auch unsere Studienergebnisse mit einer bis zu vierfach häufigeren Postdilatation nach Implantation einer Evolut-Klappe.

Insgesamt existieren bereits viele verschiedene Ansätze zur Verringerung der PVL nach TAVI (u.a. Oversizing, Postdilatation, Replatzierung der Prothese, zusätzliche Gewebsmanschette). Es gilt jedoch zu beachten, dass all diese Methoden mit einem erhöhten Risiko der Verletzung des Reizleitungssystems sowie des Aortenannulus einhergehen können. Diese inverse Beziehung zwischen PVL und Schrittmacherinzidenzen sind sowohl für SEVs als auch BEVs bereits beschrieben (Susheel Kodali et al., 2016; Sinning & Sedaghat, 2018).

6.3 Transvalvuläre Gradienten

In der vorliegenden Studie wurden echokardiografisch signifikant geringere mittlere transprothetische Gradienten für die Evolut-Familie im Vergleich zur Ultra-Gruppe gemessen. Zusätzlich traten in der Evolut-Kohorte seltener Klappendysfunktionen im Sinne eines auf über 20 mmHg erhöhten mittleren Gradienten auf. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den bisherigen Studienergebnissen, welche im Hinblick auf die hämodynamischen Parameter nach TAVI eine Überlegenheit der SEVs gegenüber den BEVs über alle Klappengenerationen hinweg zeigen. In der randomisierten CHOICE-Studie wurden für die CoreValve 30 Tage nach TAVI ein mittlerer Druckgradient von 6,6 mmHg und für die Sapien XT von 8,9 mmHg gemessen ($p < 0,001$) (M. Abdel-Wahab et al., 2014). In der SOLVE TAVI-Studie kam es 30 Tage nach Implantation einer S3-Klappe im Vergleich zur Evolut R numerisch häufiger zu einer Klappendysfunktion mit einer Erhöhung des mittleren Druckgradienten auf oder über 20 mmHg (S3 3,3 % vs. Evolut R 2,0 %; $p = 0,09$). Der Trend aus diesen beiden randomisierten Vergleichsstudien konnte in weiteren Beobachtungsstudien bestätigt werden (Enríquez-Rodríguez et al., 2018; Mosleh et al., 2019).

In der Literatur wird dies mit der unterschiedlichen Implantationsebene der Klappensysteme begründet. Die Implantation der ballon-expandierbaren Klappen erfolgt in den nativen Aortenannulus, wohingegen die selbst-expandierenden Klappen supraannulär zu liegen kommen. Die intraannuläre Position der BEV verkleinert deren Aortenöffnungsfläche und verstärkt die Reibung der Taschenklappen untereinander. Die daraus resultierenden

Turbulenzen und Scherspannungen begünstigen höhere transvalvuläre Gradienten über der BEV-Klappe (Costa, Criscione, Reddavid, & Barbanti, 2020; Enríquez-Rodríguez et al., 2018; Thiele et al., 2020). Dementgegen begünstigen sowohl die supraannuläre Position der selbst-expandierenden Evolut-Klappen als auch deren Repositionierbarkeit das Erreichen geringerer Gradienten über den SEVs. Der Gradientenunterschied zwischen BEV und SEV tritt in kleinen Aortenannuli besonders stark zum Vorschein (Rogers et al., 2016; van Nieuwkerk et al., 2021). Bei größeren Klappendurchmessern könnten jedoch die Vorteile der BEV (weniger PVL und PPI) die bessere hämodynamische Leistung der SEV überwiegen (Mosleh et al., 2019).

Obwohl die transprothetischen Gradienten weiterhin als ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung des TAVI-Erfolgs gelten, ist die klinische Relevanz residueller Gradienten nach TAVI unklar. So scheint sich ein initial erhöhter Gradient auf über 20 mmHg bei Entlassung der TAVI-Patienten nicht negativ auf die Langzeitmortalität auszuwirken (Abbas et al., 2021; Pibarot et al., 2020; Reddy, Miranda, & Nishimura, 2021). Oft kommt der anfänglich erhöhte Gradient durch einen gesteigerten Fluss über der Prothese bei bestehender linksventrikulärer Hypertrophie zustande (Lindman et al., 2014). Dieser kann sich innerhalb weniger Monate nach TAVI bei bis zu zwei Dritteln der Patienten durch positives Remodeling des linken Ventrikels vermindern (Didier et al., 2021; Lindman et al., 2014). Bleibt der Druckgradient jedoch auch nach einem Jahr erhöht, so ist dies mit einer gesteigerten 4-Jahres-Mortalität assoziiert (HR 1,43 (KI: 1,1-1,86), $p = 0,007$) (Didier et al., 2021).

In Zukunft sollte die Bedeutung residueller Gradienten und deren Langzeitauswirkungen in weiteren Studien genauer untersucht werden.

6.4 Schlaganfälle

In unserer Studie verzeichneten wir eine leicht erhöhte Schlaganfallrate für die Evolut-Gruppe gegenüber der Ultra-Gruppe. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der internationalen CENTER-Metaanalyse, welche eine höhere 30-Tages-Schlaganfallinzidenz für Evolut-Klappen demonstrierte (S3 1,3 % vs. Evolut R 3,3 %, RR 0,4; 95 % KI (0,2-0,6); $p < 0,001$) (Wieneke Vlastra et al., 2018). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung liegt im Implantationsmechanismus der SEV-Klappen. Die Implantation der Evolut-Herzklappen erfolgt mit Möglichkeit der Repositionierung. Daraus ergibt sich mitunter eine längere Prozedurzeit, welche das Risiko einer Embolie begünstigt. Auch in unserer Studie dauerte die TAVI-Prozedur in der Evolut-Gruppe länger als in der Ultra-Gruppe ($p < 0,001$). Darüber hinaus geht die Repositionierung auch mit einer vermehrten Manipulation an der verkalkten Aortenklappe sowie der Aorta einher, wobei sich theoretisch Kalkpartikel ablösen und zerebrale

Embolien verursachen können. Um periprozedurale Schlaganfälle zu verringern, können Auffangfilter, sogenannte cerebral embolic protection (CEP)-Geräte benutzt werden, obschon deren Nutzen noch in ausreichend großen randomisierten Studien belegt werden muss (Kapadia et al., 2022). Dennoch zeigte die histopathologische Auswertung von aufgefangenem Debris aus diesen CEP-Filtern, dass bei mit Evolut R behandelten Patienten größere Kalkpartikel eingefangen wurden als bei Patienten mit S3-Implantation (Schmidt et al., 2018).

Das Auftreten eines Schlaganfalls innerhalb 30 Tage nach TAVI geht mit einer bis zu sechsfach erhöhten Mortalität einher (OR 6,0; 95% KI (4,4-8,1); $p < ,001$) (W. Vlastra et al., 2019), sodass das Ziel besteht diese zukünftig weiter zu minimieren; vor allem im Hinblick auf die Behandlung jüngerer risikoärmerer Patienten.

6.5 Blutungen und vaskuläre Komplikationen

Seit Beginn der TAVI führten zunehmende Verkleinerungen der Einführsysteme und neue perkutane Verschlusssysteme in Verbindung mit zunehmender Erfahrung der Operateure und einer besseren präoperativen Beurteilung der Zugangsgefäße über die letzten Jahre zu einem steten Rückgang von Gefäß- und Blutungskomplikationen der Zugangsgefäße (Adams et al., 2014; Leon et al., 2010; M. J. Mack et al., 2019; Popma et al., 2019). Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten niedrigen Inzidenzen an lebensbedrohlichen Blutungen und relevanten vaskulären Komplikationen stimmen mit weiteren aktuellen Erfahrungsberichten der Evolut Pro- und S3 Ultra-Klappe überein (Kalogeras et al., 2020; Moriyama et al., 2021). Insgesamt traten in der Evolut Pro-Gruppe im Vergleich zur Ultra-Gruppe signifikant häufiger lebensbedrohliche Blutungen (Evolut Pro 4,4 % vs. Ultra 1,0 %; $p = 0,032$) und numerisch häufiger relevante vaskuläre Komplikationen auf (Evolut Pro 4,9 % vs. Ultra 3,4 %, $p = 0,547$). Eine mögliche Erklärung hierfür bieten die unterschiedlichen Kaliber der Einführsysteme mit 16 Fr für die Evolut Pro und 14 Fr für die S3 Ultra. Je größer die Schleusengröße, v.a. im Vergleich zum Zugangsgefäß, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für mechanische Traumata, welche vaskuläre Komplikationen und Blutungen begünstigen (Hayashida et al., 2011; Van Mieghem et al., 2012). Bei gleicher Schleusengröße, wie im Falle der Vorgängermodelle S3 und Evolut R (beide 14 Fr), waren die Raten an vaskulären Komplikationen und klinisch relevanten Blutungen in Studien vergleichbar (Al-abcha et al., 2021; Thiele et al., 2020; Van Belle et al., 2020).

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die S3 Ultra mit ihrem niedrigen Einführprofil hinsichtlich Gefäß- und Blutungskomplikationen der Evolut Pro überlegen ist. In diesem Kontext bleibt abzuwarten, ob das Nachfolgemodell, die Evolut Pro+, welche seit Mai 2021 auf

dem europäischen Markt verfügbar ist und mit einer 14 Fr Schleuse auskommt, zu vergleichbaren Raten an vaskulären Komplikationen und Blutungen wie die S3 Ultra führt.

6.6 Postprozedurales Nierenversagen

Analog zur aktuellen Literatur waren in unserer Studie die Inzidenzen für akute Nierenschädigung insgesamt niedrig (Forrest John et al., 2018; Tamm et al., 2021). In der Evolut-Kohorte kam es nach TAVI numerisch häufiger zu AKIN II/III als in der Ultra-Gruppe (Evolut R/Pro 2,8 % vs. Ultra 1,6 %, $p = 0,196$). Hierbei ist zu beachten, dass in dieser Analyse nach PSM die Evolut-Gruppe eine signifikant schlechtere präprozedurale eGFR aufwies und eine bereits bestehende Niereninsuffizienz einen der wichtigsten Prädiktoren für das Auftreten eines postprozeduralen Nierenversagens darstellt (Nash, Hafeez, & Hou, 2002).

Bei der direkten Gegenüberstellung der Evolut Pro und der Ultra trat folglich signifikant häufiger eine Nierenschädigung AKIN II/III in der Evolut Pro-Gruppe auf (Evolut Pro 3,9 % vs. Ultra 0,5 % $p = 0,037$). Dies steht im Kontrast zu Vergleichsstudien der Vorgängermodelle, welche keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von postprozeduralen Nierenschädigungen nach TAVI mit BEV oder SEV sahen (M. Abdel-Wahab et al., 2014; He et al., 2019; Thiele et al., 2020). Zwar ist die Kontrastmittelgabe durch Induktion einer Kontrastmittel-Nephropathie eine der häufigsten Gründe für eine postprozedurale Nierenschädigung, jedoch gab es in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied in der Kontrastmittelmenge zwischen beiden Patientengruppen (Nash et al., 2002). Allerdings betrug die Prozedurzeit bei der Implantation der Evolut Pro länger als bei der S3 Ultra, sodass das Risiko für intraprozedurale Episoden von Hypotonie und Dehydratation und somit einer Minderperfusion der Nieren erhöht sein könnte. Ebenfalls kam es in der Evolut Pro-Familie häufiger zu lebensbedrohlichen Blutungen, welche ein akutes Nierenversagen begünstigen (Kliuk-Ben Bassat et al., 2020).

6.7 30-Tages-Mortalität

Die 30-Tages-Mortalität nach TAVI war in unseren beiden Gruppenanalysen ähnlich niedrig (Evolut 2,0 % vs. Ultra 1,4 %; $p = 0,463$ und Evolut Pro 2,5 % vs. Ultra 1,0 %; $p = 0,449$). Auch Vergleichsstudien der Vorgängermodelle zeigten keinen Zusammenhang zwischen dem Klappentyp und der 30-Tages-Mortalität. In der 2014 erschienenen randomisierten CHOICE-Studie betrug die 30-Tages-Mortalität nach Implantation der CoreValve 4,3 % gegenüber der Sapien XT mit 4,1 % ($p = 0,99$) (M. Abdel-Wahab et al., 2014). Die CENTER-Kollaborationsstudie mit 4.096 gepaarten Fällen zeigte auch für die nachfolgende

Klappengeneration keinen signifikanten Unterschied in den 30-Tages-Mortalitätsraten (S3 3,1 % vs. Evolut R 3,4 %; $p = 0,73$) (W. Vlastra et al., 2019). Auch die randomisierte SOLVE TAVI-Studie konnte keinen Unterschied in der 30-Tages-Mortalität bei der Gegenüberstellung der Sapien 3 mit der Evolut R entdecken (2,3 % vs. 3,2 %, p Äquivalenz $< 0,001$) (Thiele et al., 2020).

Damit steht unsere Studie im Einklang mit den bisherigen Beobachtungen und bestätigt auch für die neueren Klappengenerationen, dass kein Zusammenhang zwischen der implantierten Herzklappe und der 30-Tages-Mortalität besteht. Darüber hinaus zeigen unsere Untersuchungen, dass durch die Einführung der Evolut Pro und Ultra die 30-Tages-Mortalitätsrate gegenüber ihren Vorgängern nochmals weiter gesenkt werden konnte. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Patienten unserer Studie im Gegensatz zu den genannten Vorgängerstudien ein geringeres operatives Risiko aufwiesen.

7 Limitationen

Diese multizentrische Beobachtungsstudie weist die bekannten Limitationen einer retrospektiven, nicht-randomisierten Studie auf. Trotz des Matchings kann der Einfluss von unbekanntem Einflussvariablen nicht ausgeschlossen werden. Zwar wurden die klinischen Ereignisse nach den standardisierten VARC 2-Definitionen kategorisiert, jedoch gab es keine unabhängige Beurteilung durch externe Experten. Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden nicht routinemäßig von unabhängigen Neurologen beurteilt und die Berichterstattung war nicht standardisiert. Zudem gab es kein echokardiographisches Zentrallabor, allerdings wurden die Untersuchungen durch erfahrene Untersucher nach standardisierten Kriterien an den jeweiligen Herzzentren durchgeführt.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Seit der erstmals erfolgreich durchgeführten TAVI im Jahr 2002 hat sich das Verfahren mittlerweile als Standardtherapie für hochgradige behandlungsbedürftige Aortenklappenstenosen etabliert (Baumgartner et al., 2017). Sowohl die rapide technologische Weiterentwicklung der Klappen und Kathetersysteme als auch die zunehmende Expertise der Zentren tragen zur stetigen Verbesserung der Sicherheit und Effektivität der TAVI bei (Schymik et al., 2018; Winter et al., 2020). Diese positive Weiterentwicklung spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit für die neuen Klappenvertreter S3 Ultra und Evolut R/Pro wider, mit exzellenten Erfolgsraten für beide Prothesentypen, wobei der nach VARC-2 definierte

Klappenerfolg in der Evolut-Familie im Vergleich zur S3 Ultra signifikant höher und bei der Evolut Pro im Vergleich zur S3 Ultra vergleichbar war. Insgesamt bestätigt die vorliegende Arbeit die Sicherheit und Wirksamkeit der S3 Ultra und Evolut R/Pro als Vertreter der neueren Klappengenerationen und hebt deren systemtypische Stärken und Schwächen hervor. Dadurch liefert sie wichtige Daten zur Unterstützung der Auswahl einer optimalen Klappe für den individuellen Patienten.

Vielversprechende Langzeitergebnisse aus den neuesten randomisierten Studien PARTNER 3 und Evolut Low Risk ermutigen zur Ausweitung der TAVI-Indikation auf jüngere Patienten mit geringerem operativem Risiko (Forrest et al., 2022; Leon Martin et al., 2021). Die Komplikationsraten konnten durch die neuere Klappengeneration kontinuierlich verringert, jedoch nicht eliminiert werden. So zeigten sich weiterhin die bekannten Nachteile der TAVI gegenüber dem chirurgischen AKE im Sinne einer signifikant erhöhten Rate an moderaten bis schweren paravalvulären Insuffizienzen, insbesondere für SEVs und signifikant erhöhten Raten an PPI für beide Klappentypen, wobei die Schrittmacherinzidenz nach Implantation einer SEV höher war (Forrest et al., 2022; Leon Martin et al., 2021). Im Einklang hierzu stehen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, mit einem in der Evolut-Gruppe signifikant und in der Evolut Pro-Gruppe numerisch erhöhten Bedarf an permanenten Schrittmachern im Vergleich zur S3 Ultra-Gruppe. Paravalvuläre Insuffizienzen jeglichen Grades waren signifikant häufiger in der Evolut-Gruppe zu beobachten.

Sowohl verbesserte Implantationstechniken, wie z.B. die Cusp Overlay Technik, als auch die Einführung neuer Klappentechnologien sollen in Zukunft verfahrensbedingte Komplikationen weiter reduzieren und die Sicherheit und Effektivität der TAVI nochmals erhöhen. Die nach Abschluss unserer Studie erschienene Evolut Pro+ (CE 2021) ist im Vergleich zur Evolut Pro auch als 34 mm-Klappe mit einem äußerem Perikardumschlag verfügbar. Die mit goldenen Röntgenmarkern und neuem Einführungskatheter ausgestattete Evolut FX (CE 2023) soll eine genauere Ausrichtung und Implantation ermöglichen (Medtronic, 2023). Das Gewebe der neusten Sapien-Klappe, die Sapien Ultra Resilia (FDA Zulassung 2022), ist mit einer speziellen Anti-Kalk-Beschichtung behandelt und soll somit die Haltbarkeit der Klappe verlängern (EdwardsLifesciences, 2022b).

Zudem werden weitere randomisierte Studien als auch Langzeitergebnisse der aktuellen Klappen erwartet, welche die Auswahl der optimalen Klappe für den individuellen Patienten zusätzlich unterstützen sollen. Kürzlich veröffentlichte Zwischenanalysen aktuell laufender prospektiver Studien konnten bereits exzellente Kurzzeitdaten für die Evolut Pro/Pro+

demonstrieren (Grubb et al., 2023; Scotti et al., 2023). Ein besonderes Augenmerk liegt auf der SAMRT (Small Annuli Randomized To Evolut or SAPIEN)-Studie, die erstmalig die neusten Generationen der SEV und BEV in einem randomisierten Setting bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose und kleinem Aortenannulus vergleicht (NCT04722250).

9 Anhang

9.1 Tabellen

	Ungepaarte Kohorte (n = 1.612)		
	Evolut R/PRO (n = 996)	Ultra (n = 616)	p-Wert
<u>Baseline Charakteristika</u>			
Alter (Jahre)	82 [79-85]	81 [77-85]	< 0,001
Weibliches Geschlecht	522 (52,4 %)	264 (42,9 %)	< 0,001
Body Mass Index (kg/m ²)	26,4 [23,9-29,7]	25,9 [23,9-29,3]	0,226
Log. EuroSCORE I (%)	13,8 [7-22,3]	11,5 [7,2-20,5]	< 0,001
NYHA Klasse III/IV	559 (56,1 %)	377 (61,2 %)	0,048
Hypertonie	910 (91,4 %)	548 (89,0 %)	0,117
Dyslipidämie	556 (55,8 %)	394 (64,0 %)	0,001
Diabetes mellitus	264 (26,5 %)	191 (31 %)	0,053
Koronare Herzkrankheit	603 (60,5 %)	453 (73,5 %)	< 0,001
vorherige perkutane Koronarintervention	391 (39,3 %)	247 (40,1 %)	0,753
vorherige Bypass-OP	99 (9,9 %)	55 (8,9 %)	0,542
vorheriger Myokardinfarkt	102 (10,2 %)	43 (7,0 %)	0,031
vorheriger Schlaganfall	101 (10,1 %)	72 (11,7 %)	0,362
COPD	117 (11,7 %)	68 (11,0 %)	0,688
pAVK	117 (11,7 %)	99 (16,1 %)	0,016
dialysepflichtige Niereninsuffizienz	16 (1,7 %)	5 (0,8 %)	0,258
eGFR (ml/min) *	57 [43-72]	63 [48-77]	< 0,001
vorherige PPI	128 (12,9 %)	59 (9,6 %)	0,054
<u>EKG</u>			
Vorhofflimmern	446 (44,8 %)	214 (34,7 %)	< 0,001
Linksschenkelblock	82 (8,4 %)	45 (7,4 %)	0,506
Rechtsschenkelblock	97 (9,9 %)	83 (13,6 %)	0,028

<u>Echokardiografie</u>			
mittlerer transaortaler Gradient (mmHg)	43 [33-52]	44 [37-53]	0,006
LVEF (%)	55 [50-60]	60 [50-60]	0,153
<u>Computertomografie</u>			
Bikuspide Klappe	41 (4,1 %)	53 (8,6 %)	< 0,001
Umfang des Aortenannulus (mm)	76 [71-81]	75 [68-80]	< 0,001
Starke Kalzifizierung	356 (35,8 %)	257 (41,7 %)	0,018

Tabelle 2: Ungepaarte Baseline Charakteristika für Evolut R/Pro vs. Sapien 3 Ultra

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%). * verfügbar bei n=1.129 Patienten. Def: EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-SCORE, NYHA: New York Heart Association, COPD: chronisch obstructive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PPI: permanente Schrittmacherimplantation, dpmean: mittlerer Druckgradient, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Gepaarte Kohorte (n=998)		
	Evolut R/PRO (n=499)	Ultra (n=499)	p-Wert
<u>Baseline Charakteristika</u>			
Alter (Jahre)	82 [78-85]	82 [78-85]	0,949
weibliches Geschlecht	325 (65,1%)	221 (44,3%)	<0,001
Body Mass Index (kg/m ²)	26,0 [23,5-29,3]	25,9 [23,8-29,3]	0,812
Log. EuroSCORE I (%)	12,1 [8,4-19,7]	12,3 [7,6-21,8]	0,723
NYHA Klasse III/IV	304 (60,9%)	308 (61,7%)	0,845
Hypertonie	458 (91,8%)	446 (89,4%)	0,233
Dyslipidämie	293 (58,7%)	316 (63,3%)	0,153
Diabetes mellitus	135 (27,1%)	154 (30,9%)	0,209
Koronare Herzkrankheit	350 (70,1%)	351 (70,3%)	>0,99
vorherige perkutane Koronarintervention	219 (43,9%)	190 (38,1%)	0,071
vorherige Bypass-OP	45 (9,0%)	43 (8,6%)	0,911
vorheriger Myokardinfarkt	32 (6,4%)	40 (8,0%)	0,392
vorheriger Schlaganfall	39 (7,8%)	52 (10,4%)	0,187
COPD	55 (11,0%)	51 (10,2%)	0,758

pAVK	70 (14,0%)	80 (16,0%)	0,425
dialysepflichtig	10 (2,0%)	4 (0,8%)	0,176
eGFR (ml/min) *	55 [41-72]	61 [46-77]	<0,001
vorherige PPMI	56 (11,2%)	51 (10,2%)	0,683
<u>EKG</u>			
Vorhofflimmern	189 (37,9%)	184 (36,9%)	0,794
Linksschenkelblock	33 (6,6%)	39 (7,8%)	0,541
Rechtsschenkelblock	50 (10,0%)	52 (10,4%)	0,917
<u>Echokardiografie</u>			
dpmean (mmHg)	44 [35-54]	44 [36-53]	0,899
LVEF (%)	57 [55-60]	60 [50-60]	0,269
<u>Computertomografie</u>			
Bikuspide Klappe	24 (4,8%)	21 (4,2%)	0,761
Umfang Aortenannulus (mm)	74,2 [69,4-78,0]	75,1 [69,1-79,9]	0,058
Starke Kalzifizierung	187 (37,5%)	187 (37,5%)	>0,99

Tabelle 3: Gepaarte Baseline Charakteristika für Evolut R/Pro vs. Sapien 3 Ultra

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%). * verfügbar bei n=1.129 Patienten. Def: EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-SCORE, NYHA: New York Heart Association, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PPI: permanente Schrittmacherimplantation, dpmean: mittlerer Druckgradient, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Gepaarte Kohorte (n=998)		
	Evolut R/PRO (n=499)	Ultra (n=499)	p-Wert
<u>Prozedurale Charakteristika</u>			
Sedoanalgesie*	292 (96,7%)	450 (98,0%)	0,243
Prädilatation	167 (33,5%)	122 (24,4%)	0,002
Postdilataion	200 (40,1%)	53 (10,6%)	<0,001
Fehlpositionierung	3 (0,6%)	3 (0,6%)	>0,99
Multiple Klappen	5 (1,0%)	5 (1,0%)	>0,99
Prozedurzeit (min)	53 [44-68]	45 [35-58]	<0,001

Durchleuchtungszeit (min)*	9,6 [7,0-13,4]	9,4 [6,5-13,0]	0,139
Kontrastmittel (ml)*	96 [80-134]	100 [66-140]	0,506

Tabelle 4: Prozedurale Charakteristika für Evolut R/Pro und Sapien 3 Ultra

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%). * verfügbar bei n=761 Patienten

	Gepaarte Kohorte (n=998)		
	Evolut R/PRO (n=499)	Ultra (n=499)	p-Wert
<u>Postprozedurale Ergebnisse</u>			
Klappenerfolg	470 (94,2%)	439 (88,0%)	0,001
intraprozeduraler Tod	0	0	
Konversion zur offenen OP	3 (0,6%)	2 (0,4%)	>0,99
Annulusruptur	3 (0,6%)	1 (0,2%)	0,624
Bedarf eines permanenten Schrittmacherimplantats	82 (16,4%)	43 (8,6%)	<0,001
Major vaskuläre Komplikation	27 (5,4%)	38 (7,6%)	0,158
Lebensbedrohliche Blutungen	18 (3,6%)	12 (2,4%)	0,266
Gesamtschlaganfallrate	26 (5,2%)	13 (2,6%)	0,034
Nierenversagen (AKIN II/III)	14 (2,8%)	8 (1,6%)	0,196
Myokardinfarkt	0	3 (0,6%)	0,249
Koronare Obstruktion mit Notwendigkeit einer PCI	0	3 (0,6%)	0,249
Mittlerer transprothetischer Gradient	7 [5-9]	12 [9-15]	<0,001
Mittlerer Gradient (Mean gradient) > 20 mmHg	1,3% (6/478)	10,5% (51/487)	<0,001
PVL II+	3,7% (18/493)	1,0% (5/495)	0,006

Tabelle 5: Postprozedurale Ergebnisse und hämodynamische Parameter bis zu 30 Tage nach TAVI für Evolut R/Pro und Sapien 3 Ultra

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%); Def.: AKIN: acute kidney injury network, PCI: Perkutane Koronarintervention, PVL: paravalvuläre Insuffizienz

	Ungepaarte Kohorte (n=829)		
	Evolut Pro (n=213)	Ultra (n=616)	p-Wert
<u>Baseline Charakteristika</u>			
Alter (Jahre)	82 [79-85]	81 [77-85]	0,005
Weibliches Geschlecht	115 (54,0%)	264 (42,9%)	0,005
Body Mass Index (kg/m ²)	26,5 [23,8-29,9]	25,9 [23,9-29,3]	0,383
Log. EuroSCORE I (%)	12,0 [8,0-21,2]	11,5 [7,2-20,5]	0,226
NYHA Klasse III/IV	129 (60,6%)	377 (61,2%)	0,871
Hypertonie	189 (88,7%)	548 (89,0%)	0,900
Dyslipidämie	132 (62,0%)	394 (64,0%)	0,621
Diabetes mellitus	53 (23,9%)	191 (31%)	0,055
Koronare Herzkrankheit	122 (57,3%)	453 (73,5%)	<0,001
vorherige perkutane Koronarintervention	73 (34,3%)	247 (40,1%)	0,142
vorherige Bypass-OP	14 (6,6%)	55 (8,9%)	0,317
vorheriger Myokardinfarkt	16 (7,5%)	43 (7,0%)	0,759
vorheriger Schlaganfall	17 (8,0%)	72 (11,7%)	0,158
COPD	20 (9,4%)	68 (11,0%)	0,606
pAVK	12 (5,6%)	99 (16,1%)	<0,001
dialysepflichtig	6 (2,3%)	5 (0,8%)	0,136
eGFR (ml/min) *	53 [39-71]	63 [48-77]	<0,001
vorherige PPMI	26 (12,2%)	59 (9,6%)	0,295
<u>EKG</u>			
Vorhofflimmern	79 (37,1%)	214 (34,7%)	0,561
Linksschenkelblock	18 (8,6%)	45 (7,4%)	0,551
Rechtsschenkelblock	19 (9,0%)	83 (13,6%)	0,090
<u>Echokardiografie</u>			
dpmean (mmHg)	47 [39-57]	44 [37-53]	0,003
LVEF (%)	55 [52-60]	60 [50-60]	0,061

<u>Computertomografie</u>			
Bikuspide Klappe	6 (2,8%)	53 (8,6%)	0,003
Umfang Aortenannulus (mm)	76,2 [72,3-79,0]	75,0 [68,1-79,8]	0,030
Starke Kalzifizierung	98 (46,0%)	257 (41,7%)	0,297

Tabelle 6: Baseline Charakteristika ungepaart Evolut Pro und Sapien 3 Ultra

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%). * verfügbar bei n=568 Patienten; Def: EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-SCORE, NYHA: New York Heart Association, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PPMI: permanente Schrittmacherimplantation, dpmean: mittlerer Druckgradient, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Gepaarte Kohorte (n=410)		
	Evolut Pro (n=205)	Ultra (n=205)	p-Wert
<u>Baseline Charakteristika</u>			
Alter (Jahre)	82 [79-85]	83 [79-86]	0,459
Weibliches Geschlecht	108 (52,7%)	95 (46,3%)	0,236
Body Mass Index (kg/m ²)	26,4 [23,7-29,9]	25,7 [23,8-29,7]	0,624
Log. EuroSCORE I (%)	11,4 [7,9-20,1]	12,1 [7,6-23,2]	0,645
NYHA Klasse III/IV	124 (60,5%)	134 (65,4%)	0,357
Hypertonie	183 (89,3%)	179 (87,3%)	0,539
Dyslipidämie	128 (62,4%)	132 (64,4%)	0,758
Diabetes mellitus	50 (24,4%)	66 (32,2%)	0,100
Koronare Herzkrankheit	122 (59,5%)	125 (61,0%)	0,840
vorherige perkutane Koronarintervention	73 (35,6%)	65 (31,7%)	0,464
vorherige Bypass-OP	14 (6,8%)	16 (7,8%)	0,850
vorheriger Myokardinfarkt	16 (7,8%)	15 (7,3%)	>0,99
vorheriger Schlaganfall	17 (8,3%)	20 (9,8%)	0,731
COPD	18 (8,8%)	19 (9,3%)	>0,99
pAVK	12 (5,9%)	8 (3,9%)	0,493
dialysepflichtig	5 (2,4%)	2 (1,0%)	0,449
eGFR (ml/min) *	57 [43-73]	57 [44-72]	0,747

vorherige PPMI	26 (12,7%)	19 (9,3%)	0,343
<u>EKG</u>			
Vorhofflimmern	77 (37,6%)	83 (40,5%)	0,613
Linksschenkelblock	17 (8,3%)	16 (7,8%)	>0,99
Rechtsschenkelblock	19 (9,3%)	27 (13,2%)	0,273
<u>Echokardiografie</u>			
dpmean (mmHg)	47 [38-56]	45 [38-55]	0,342
LVEF (%)	55 [52-60]	60 [50-60]	0,476
<u>Computertomografie</u>			
Bikuspide Klappe	6 (2,9%)	4 (2,0%)	0,751
Umfang Aortenannulus (mm)	77 [72-79]	76 [70-80]	0,429
Starke Kalzifizierung	96 (46,8%)	86 (42,0%)	0,371

Tabelle 7: Baselinecharakterisitka gepaart Evolut Pro und Sapien 3

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%). * verfügbar bei n=568 Patienten; Def: EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-SCORE, NYHA: New York Heart Association, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PPMI: permanente Schrittmacherimplantation, dpmean: mittlerer Druckgradient, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

	Gepaarte Kohorte (n=410)		
	Evolut Pro (n=205)	Ultra (n=205)	p-Wert
<u>Prozedurale Daten</u>			
Sedoanalgesie*	150 (98,7%)	183 (99,5%)	0,592
Prädilatation	116 (56,6%)	49 (23,9%)	<0,001
Postdilatation	85 (41,5%)	21 (10,2%)	<0,001
Malpositionierung der Klappe	1 (0,5%)	1 (0,5%)	>0,99
Multiple Klappen	3 (1,5%)	3 (1,5%)	>0,99
Prozedurzeit (min)	53 [45-65]	45 [36-55]	<0,001
Durchleuchtungszeit (min)*	9,2 [6,9-12,8]	9,5 [6,7-13,0]	0,886
Kontrastmittel (ml)*	95 [83-126]	100 [65-134]	0,143

Tabelle 8: Prozedurale Charakteristika für Evolut Pro und Sapien 3 Ultra

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%); *verfügbar in n=336

	Gepaarte Kohorte (n=410)		
	Evolut Pro (n=205)	Ultra (n=205)	p-Wert
<u>Postprozedurale Ergebnisse</u>			
Klappenerfolg	191 (93,2%)	184 (89,8%)	0,216
Intraprozeduraler Tod	0	0	-
Konversion zur offenen OP	2 (1,0%)	0	0,499
Annulusruptur	0	0	-
Bedarf eines permanenten Schrittmachers	32 (15,6%)	20 (9,8%)	0,075
Major vaskuläre Komplikation	10 (4,9%)	7 (3,4%)	0,457
Lebensbedrohliche Blutung	9 (4,4%)	2 (1,0%)	0,032
Gesamtschlaganfallrate	8 (3,9%)	7 (3,4%)	0,793
Nierenversagen (AKIN II/III)	8 (3,9%)	1 (0,5%)	0,037
Herzinfarkt	0	1 (0,5%)	>0,99
Koronarobstruktion mit Notwendigkeit einer PCI	0	1 (0,5%)	>0,99
mittlerer transprothetischer Gradient	8 [5-10]	12 [9-15]	<0,001
mittlerer transprothetischer Gradient>20 mmHg	0	8% (16/201)	<0,001
PVL II+	5,4% (11/202)	1,5% (3/204)	0,028

Tabelle 9: Postprozedurale Ergebnisse und hämodynamische Parameter bis zu 30 Tage nach TAVI für Evolut Pro und Sapien 3 Ultra

Daten als Median mit [Interquartilbereich] oder als rohe Zahl mit (%). Def.: AKIN: acute kidney injury network, PCI: perkutane Koronarintervention, PVL: paravalvuläre Insuffizienz

9.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERSCHIEDENE ÄTIOLOGIEN DER AORTENKLAPPENSTENOSE (BAUMGARTNER, HUNG ET AL. 2009).....	9
ABBILDUNG 2: NYHA STADIEN ZUR BESCHREIBUNG DER HERZINSUFFIZIENZSYMPTOMATIK (HTTPS://WWW.LEITLINIEN.DE/NVL/HERZINSUFFIZIENZ, 17.03.2020)	10
ABBILDUNG 3: AKTUELLE LEITLINIE DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE ZUR BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT HOCHGRADIGER AS (BALDUS, BAUERSACHS ET AL. 2022).....	11
ABBILDUNG 4: MODIFIZIERTE ÜBERLEBENSKURVE FÜR PATIENTEN MIT AORTENKLAPPENSTENOSE MIT DURCHSCHNITTLICHER ÜBERLEBENSZEIT BEI MANIFESTATION DER SYMPTOME (ROSS AND BRAUNWALD 1968).....	12
ABBILDUNG 5: KAPLAN-MEIER KURVEN DER PARTNER 3-STUDIE FÜR (A) DEN KOMBINIERTEN PRIMÄREN ENDPUNKT UND DIE JEWEILIGE INDIVIDUELLE KOMPONENTE DES PRIMÄREN ENDPUNKTES: (B) GESAMTMORTALITÄT, (C) SCHLAGANFALL UND (D) REHOSPITALISIERUNG (MACK, LEON ET AL. 2019) ...	14
ABBILDUNG 6: ENTWICKLUNG DER AORTENKLAPPENEINGRIFFE IN DEUTSCHLAND IM ZEITRAUM 2011 BIS 2019 (FRERKER AND MÖLLMANN 2021)	15
ABBILDUNG 7: ENTWICKLUNG VON TAVI-PROTHESEN (BOURANTAS, MODOLO ET AL. 2019)	17
ABBILDUNG 8: VERGLEICH SAPIEN 3 VS. SAPIEN 3 ULTRA (MORIYAMA, LEHTOLA ET AL. 2021).....	18
ABBILDUNG 9: EVOLUT R UND EVOLUT PRO HERZKLAPPEN (CHOUDHURY, SOLOMONICA ET AL. 2019).....	19
ABBILDUNG 10: CHARAKTERISTIKA DER DREI GENERATIONEN VON MEDTRONIC-HERZKLAPPEN (MAHTTA, ELGENDY ET AL. 2017)	19
ABBILDUNG 11: KAPLAN-MEIER KURVEN FÜR GESAMTMORTALITÄT NACH TAVI IN ABHÄNGIGKEIT VOM SCHWEREGRAD DER PVL (KODALI, PIBAROT ET AL. 2015)	21
ABBILDUNG 12: RISIKOVERHÄLTNIS VON PRÄDIKTOREN FÜR EINE SCHRITTMACHERIMPLANTATION NACH COREVALVE- UND SAPIENS-IMPLANTATION (SIONTIS, JÜNI ET AL. 2014)	23
ABBILDUNG 13: FLUSSDIAGRAMM ZUM STUDIENDESIGN	28
ABBILDUNG 14: PARAVALVULÄRE INSUFFIZIENZEN NACH TAVI MIT EVOLUT R/PRO UND ULTRA	30
ABBILDUNG 15: POSTPROZEDURALE KOMPLIKATIONEN NACH VARC-2 FÜR EVOLUT R/PRO UND ULTRA.....	31
ABBILDUNG 16: PARAVALVULÄRE INSUFFIZIENZEN NACH TAVI MIT EVOLUT PRO UND S3 ULTRA	33
ABBILDUNG 17: POSTPROZEDURALE KOMPLIKATIONEN NACH VARC-2 FÜR EVOLUT PRO UND S 3 ULTRA	34

9.3 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ECHOKARDIOGRAPHISCHE GRADUIERUNG DER AORTENKLAPPENSTENOSE, MODIFIZIERT NACH BAUMGARTNER ET AL. (BAUMGARTNER, FALK ET AL. 2017).....	10
TABELLE 2: UNGEPAARTE BASELINE CHARAKTERISTIKA FÜR EVOLUT R/PRO VS. SAPIEN 3 ULTRA	46
TABELLE 3: GEPAARTE BASELINE CHARAKTERISTIKA FÜR EVOLUT R/PRO VS. SAPIEN 3 ULTRA	47
TABELLE 4: PROZEDURALE CHARAKTERISTIKA FÜR EVOLUT R/PRO UND SAPIEN 3 ULTRA	48

TABELLE 5: POSTPROZEDURALE ERGEBNISSE UND HÄMODYNAMISCHE PARAMETER BIS ZU 30 TAGE NACH TAVI FÜR EVOLUT R/PRO UND SAPIEN 3 ULTRA.....	48
TABELLE 6: BASELINE CHARAKTERISTIKA UNGEPAART EVOLUT PRO UND SAPIEN 3 ULTRA.....	50
TABELLE 7: BASELINECHARAKTERISITKA GEPAART EVOLUT PRO UND SAPIEN 3	51
TABELLE 8: PROZEDURALE CHARAKTERISTIKA FÜR EVOLUT PRO UND SAPIEN 3 ULTRA	52
TABELLE 9: POSTPROZEDURALE ERGEBNISSE UND HÄMODYNAMISCHE PARAMETER BIS ZU 30 TAGE NACH TAVI FÜR EVOLUT PRO UND SAPIEN 3 ULTRA	52

9.4 Literaturverzeichnis

- Abbas, A. E., Mando, R., Kadri, A., Khalili, H., Hanzel, G., Shannon, F., . . . Mack, M. (2021). Comparison of Transvalvular Aortic Mean Gradients Obtained by Intraprocedural Echocardiography and Invasive Measurement in Balloon and Self-Expanding Transcatheter Valves. *J Am Heart Assoc*, *10*(19), e021014. doi:10.1161/jaha.120.021014
- Abdel-Wahab, M., Mehilli, J., Frerker, C., Neumann, F. J., Kurz, T., Tölg, R., . . . Richardt, G. (2014). Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *Jama*, *311*(15), 1503-1514. doi:10.1001/jama.2014.3316
- Abdel-Wahab, M., & Thiele, H. (2022). Paravalvular regurgitation after TAVI: the forgotten enemy. *EuroIntervention*, *17*(13), 1046-1047. Retrieved from <https://eurointervention.pconline.com/article/paravalvular-regurgitation-after-tavi-the-forgotten-enemy>
- Abdel-Wahab, M., Zahn, R., Horack, M., Gerckens, U., Schuler, G., Sievert, H., . . . investigators, f. t. G. t. a. v. i. r. (2011). Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*, *97*(11), 899-906. doi:10.1136/hrt.2010.217158
- Adams, D. H., Popma, J. J., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Coselli, J. S., Deeb, G. M., . . . Oh, J. K. (2014). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine*, *370*(19), 1790-1798. doi:10.1056/NEJMoa1400590
- Al-abcha, A., Saleh, Y., Charles, L., Prasad, R., Baloch, Z. Q., Hasan, M. A., & Abela, G. S. (2021). Clinical Outcomes of the Self-Expandable Evolut R Valve Versus the Balloon-Expandable SAPIEN 3 Valve in Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, *25*, 57-62. doi:<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.10.002>
- Ando, T., Briasoulis, A., Telila, T., Afonso, L., Grines, C. L., & Takagi, H. (2018). Does mild paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation affect survival? A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, *91*(1), 135-147. doi:10.1002/ccd.27336
- Athappan, G., Patvardhan, E., Tuzcu, E. M., Svensson, L. G., Lemos, P. A., Fraccaro, C., . . . Kapadia, S. R. (2013). Incidence, Predictors, and Outcomes of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis and Systematic Review of Literature. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(15), 1585-1595. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.047>
- Auffret, V., Regueiro, A., Del Trigo, M., Abdul-Jawad Altisent, O., Campelo-Parada, F., Chiche, O., . . . Rodés-Cabau, J. (2016). Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, *68*(7), 673-684. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.065
- Baldus, S., Bauersachs, J., Beckmann, A., Bleiziffer, S., Böning, A., Conradi, L., . . . Beyersdorf, F. (2022). Gemeinsamer Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zu den Leitlinien (2021) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Die Kardiologie*, *16*(4), 270-278. doi:10.1007/s12181-022-00555-3
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Zamorano, J. L. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, *38*(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391

- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Evangelista, A., Griffin, B. P., . . . Quiñones, M. (2009). Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 22(1), 1-23; quiz 101-102. doi:10.1016/j.echo.2008.11.029
- Bhushan, S., Huang, X., Li, Y., He, S., Mao, L., Hong, W., & Xiao, Z. (2021). Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article. *Current Problems in Cardiology*, 100957. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100957>
- Biasco, L., Ferrari, E., Pedrazzini, G., Faletta, F., Moccetti, T., Petracca, F., & Moccetti, M. (2018). Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 88. doi:10.3389/fcvm.2018.00088
- Blackman, D. J., Baxter, P. D., Gale, C. P., Moat, N. E., Mccarthy, P. A., Hildick-Smith, D., . . . Ludman, P. F. (2014). Do outcomes from transcatheter aortic valve implantation vary according to access route and valve type? The UK TAVI Registry. *J Interv Cardiol*, 27(1), 86-95. doi:10.1111/joic.12084
- Bourantas, C. V., Modolo, R., Baumbach, A., Søndergaard, L., Prendergast, B. D., Ozkor, M., . . . Serruys, P. W. (2019). The evolution of device technology in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 14(18), e1826-e1833. doi:10.4244/eij-d-18-01048
- Branny, M., Branny, P., Hudec, M., Bilka, M., Škňouřil, L., Chovančík, J., . . . Bláha, M. (2017). Alternative access routes for transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Cor et Vasa*, 59(1), e10-e16. doi:<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.01.024>
- Chau, K., H., Shmuel, C., Aaron, C., Bjorn, R., Ditian, L., Rebecca, T. H., . . . Martin, B. L. (2022). Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement in intermediate-risk patients: a pooled PARTNER 2 study. *EuroIntervention*, 17(13), 1053-1060. Retrieved from <https://eurointervention.pconline.com/article/paravalvular-regurgitation-post-transcatheter-aortic-valve-replacement-in-intermediate-risk-patients-a-pooled-partner-2-study>
- Chaudhry, M. A., & Sardar, M. R. (2017). Vascular complications of transcatheter aortic valve replacement: A concise literature review. *World J Cardiol*, 9(7), 574-582. doi:10.4330/wjc.v9.i7.574
- Chen, S., Chau, K. H., & Nazif, T. M. (2020). The incidence and impact of cardiac conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement. *Annals of cardiothoracic surgery*, 9(6), 452-467. doi:10.21037/acs-2020-av-23
- Choudhury, T., Solomonica, A., & Bagur, R. (2019). The Evolut R and Evolut PRO transcatheter aortic valve systems. *Expert Review of Medical Devices*, 16(1), 3-9. doi:10.1080/17434440.2019.1557045
- Ciardetti, N., Ciatti, F., Nardi, G., Di Muro, F. M., Demola, P., Sottili, E., . . . Di Mario, C. (2021). Advancements in Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Focused Update. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(7), 711. doi:10.3390/medicina57070711
- Collas, V. M., Dubois, C., Legrand, V., Kefer, J., De Bruyne, B., Dens, J., . . . Participants, f. t. B. T. R. (2015). Midterm clinical outcome following Edwards SAPIEN or Medtronic Corevalve transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Results of the Belgian TAVI registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 86(3), 528-535. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.25999>
- Costa, G., Criscione, E., Reddavid, C., & Barbanti, M. (2020). Balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve replacement: a comparison and evaluation of current findings. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 18(10), 697-708. doi:10.1080/14779072.2020.1807326

- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., . . . Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, *106*(24), 3006-3008. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8
- De Torres-Alba, F., Kaleschke, G., Diller, G. P., Vormbrock, J., Orwat, S., Radke, R., . . . Baumgartner, H. (2016). Changes in the Pacemaker Rate After Transition From Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Critical Role of Valve Implantation Height. *JACC Cardiovasc Interv*, *9*(8), 805-813. doi:10.1016/j.jcin.2015.12.023
- Didier, R., Benic, C., Nasr, B., Le Ven, F., Hannachi, S., Eltchaninoff, H., . . . Gilard, M. (2021). High Post-Procedural Transvalvular Gradient or Delayed Mean Gradient Increase after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Prognosis and Associated Variables. The FRANCE-2 Registry. *J Clin Med*, *10*(15). doi:10.3390/jcm10153221
- Dweck, M. R., Boon, N. A., & Newby, D. E. (2012). Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(19), 1854-1863. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>
- EdwardsLifesciences. (2022a). Edwards SAPIEN 3 Ultra valve. Retrieved from <https://www.heartvalves.com/gb/edwards-sapien-3-tavi/edwards-sapien-3-ultra-valve>
- EdwardsLifesciences. (2022b). Together, we're taking TAVR further-SAPIEN 3 Ultra RESILIA valve. Retrieved from <https://www.dicardiology.com/content/edwards-launches-sapien-3-ultra-resilia-valve-following-fda-approval>
- Elgendy, I. Y., Gad, M. M., Mahmoud, A. N., Dvir, D., Kapadia, S. R., Alfonso, F., & Capodanno, D. (2020). Meta-analysis Comparing Outcomes of Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*, *128*, 202-209. doi:10.1016/j.amjcard.2020.05.007
- Enríquez-Rodríguez, E., Amat-Santos, I. J., Jiménez-Quevedo, P., Martín-Morquecho, I., Tirado-Conte, G., Pérez-Vizcayno, M. J., . . . Nombela-Franco, L. (2018). Comparison of the Hemodynamic Performance of the Balloon-expandable SAPIEN 3 Versus Self-expandable Evolut R Transcatheter Valve: A Case-matched Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, *71*(9), 735-742. doi:10.1016/j.rec.2017.10.025
- Eveborn, G. W., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P., & Rasmussen, K. (2013). The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*, *99*(6), 396-400. doi:10.1136/heartjnl-2012-302265
- Faroux, L., Chen, S., Muntané-Carol, G., Regueiro, A., Philippon, F., Sondergaard, L., . . . Rodés-Cabau, J. (2020). Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, *41*(29), 2771-2781. doi:10.1093/eurheartj/ehz924
- Finkelstein, A., Steinvil, A., Rozenbaum, Z., Halkin, A., Banai, S., Barbash, I., . . . Kornowski, R. (2019). Efficacy and safety of new-generation transcatheter aortic valves: insights from the Israeli transcatheter aortic valve replacement registry. *Clin Res Cardiol*, *108*(4), 430-437. doi:10.1007/s00392-018-1372-6
- Forrest, J. K., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Rovin, J. D., Mumtaz, M., Gada, H., . . . Reardon, M. J. (2022). 2-Year Outcomes After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*, *79*(9), 882-896. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.062
- Forrest, J. K., Kaple, R. K., Tang, G. H. L., Yakubov, S. J., Nazif, T. M., Williams, M. R., . . . Reardon, M. J. (2020). Three Generations of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves: A Report From the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, *13*(2), 170-179. doi:10.1016/j.jcin.2019.08.035
- Forrest John, K., Mangi Abeel, A., Popma Jeffrey, J., Khabbaz, K., Reardon Michael, J., Kleiman Neal, S., . . . Williams Mathew, R. (2018). Early Outcomes With the Evolut

- PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11(2), 160-168. doi:10.1016/j.jcin.2017.10.014
- Frerker, C., & Möllmann, H. (2021). Aortenklappenstenose im Jahr 2020. *Der Kardiologe*, 15(2), 101-108. doi:10.1007/s12181-021-00463-y
- Généreux, P., Head, S. J., Hahn, R., Daneault, B., Kodali, S., Williams, M. R., . . . Leon, M. B. (2013). Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The New Achilles' Heel? A Comprehensive Review of the Literature. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(11), 1125-1136. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1039>
- Généreux, P., Piazza, N., Alu Maria, C., Nazif, T., Hahn Rebecca, T., Pibarot, P., . . . Leon Martin, B. (2021). Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(21), 2717-2746. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.038
- Gozdek, M., Kuźma, Ł., Dąbrowski, E. J., Janiak, M., Pietrzak, M., Skonieczna, K., . . . Kowalewski, M. (2023). Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation Comparing Medtronic's Evolut PRO and Evolut R: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3439. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/4/3439>
- Grubb, K. J., Gada, H., Mittal, S., Nazif, T., Rodés-Cabau, J., Fraser, D. G. W., . . . Yakubov, S. J. (2023). Clinical Impact of Standardized TAVR Technique and Care Pathway: Insights From the Optimize PRO Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 16(5), 558-570. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.016>
- Hayashida, K., Lefèvre, T., Chevalier, B., Hovasse, T., Romano, M., Garot, P., . . . Morice, M.-C. (2011). Transfemoral Aortic Valve Implantation: New Criteria to Predict Vascular Complications. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 4(8), 851-858. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.03.019>
- He, C., Xiao, L., & Liu, J. (2019). Safety and efficacy of self-expandable Evolut R vs. balloon-expandable Sapien 3 valves for transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18. doi:10.3892/etm.2019.8000
- Hellhammer, K., Piayda, K., Afzal, S., Kleinebrecht, L., Makosch, M., Hennig, I., . . . Veulemans, V. (2018). The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11(22), 2314-2322. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.023
- Huang, H. D., & Mansour, M. (2020). Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Necessary Evil Perhaps But Are We Making Progress? *Journal of the American Heart Association*, 9(9), e016700. doi:doi:10.1161/JAHA.120.016700
- Iung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O. W., . . . Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24(13), 1231-1243. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x
- Iung, B., Cachier, A., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Delahaye, F., Tornos, P., . . . Vahanian, A. (2005). Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 26(24), 2714-2720. doi:10.1093/eurheartj/ehi471
- Jerez-Valero, M., Urena, M., Webb, J. G., Tamburino, C., Munoz-Garcia, A. J., Cheema, A., . . . Rodés-Cabau, J. (2014). Clinical Impact of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights Into the Degree and Acuteness of Presentation. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 7(9), 1022-1032. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.04.012>

- Jilaihawi, H., Kashif, M., Fontana, G., Furugen, A., Shiota, T., Friede, G., . . . Makkar, R. R. (2012). Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 59(14), 1275-1286. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.045
- Kalogerias, K., Ruparelia, N., Kabir, T., Jabbour, R., Naganuma, T., Vavuranakis, M., . . . Panoulas, V. (2020). Comparison of the self-expanding Evolut-PRO transcatheter aortic valve to its predecessor Evolut-R in the real world multicenter ATLAS registry. *International Journal of Cardiology*, 310, 120-125. doi:10.1016/j.ijcard.2020.02.070
- Kapadia, S. R., Makkar, R., Leon, M., Abdel-Wahab, M., Waggoner, T., Massberg, S., . . . Linke, A. (2022). Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*, 387(14), 1253-1263. doi:10.1056/NEJMoa2204961
- Kappetein, A. P., Head, S. J., Génèreux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., . . . Leon, M. B. (2013). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(1), 6-23. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.002>
- Khawaja, M. Z., Rajani, R., Cook, A., Khavandi, A., Moynagh, A., Chowdhary, S., . . . Hildick-Smith, D. (2011). Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*, 123(9), 951-960. doi:10.1161/circulationaha.109.927152
- Kliuk-Ben Bassat, O., Finkelstein, A., Bazan, S., Halkin, A., Herz, I., Salzer Gotler, D., . . . Arbel, Y. (2020). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 35(3), 433-438. doi:10.1093/ndt/gfy264
- Kodali, S., Pibarot, P., Douglas, P. S., Williams, M., Xu, K., Thourani, V., . . . Hahn, R. T. (2015). Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*, 36(7), 449-456. doi:10.1093/eurheartj/ehu384
- Kodali, S., Thourani, V. H., White, J., Malaisrie, S. C., Lim, S., Greason, K. L., . . . Leon, M. B. (2016). Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *European Heart Journal*, 37(28), 2252-2262. doi:10.1093/eurheartj/ehw112
- Laakso, T., Laine, M., Moriyama, N., Dahlbacka, S., Airaksinen, J., Virtanen, M., . . . Raivio, P. (2020). Impact of paravalvular regurgitation on the mid-term outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 58(6), 1145-1152. doi:10.1093/ejcts/ezaa254
- Lanz, J., Kim, W.-K., Walther, T., Burgdorf, C., Möllmann, H., Linke, A., . . . Pilgrim, T. (2019). Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 394(10209), 1619-1628. doi:10.1016/S0140-6736(19)32220-2
- Leon Martin, B., Mack Michael, J., Hahn Rebecca, T., Thourani Vinod, H., Makkar, R., Kodali Susheel, K., . . . null, n. (2021). Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(9), 1149-1161. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.052
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., . . . Pocock, S. (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who

- cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363(17), 1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., . . . Webb, J. G. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374(17), 1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616
- Lindman, B. R., Stewart, W. J., Pibarot, P., Hahn, R. T., Otto, C. M., Xu, K., . . . Douglas, P. S. (2014). Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations. *JACC. Cardiovascular interventions*, 7(6), 662-673. doi:10.1016/j.jcin.2014.02.011
- Mack, M. J., Leon, M. B., Smith, C. R., Miller, D. C., Moses, J. W., Tuzcu, E. M., . . . Svensson, L. G. (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. *Lancet*, 385(9986), 2477-2484. doi:10.1016/s0140-6736(15)60308-7
- Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., . . . Smith, C. R. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 380(18), 1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052
- Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., . . . Smith, C. R. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 380(18), 1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052
- Martinez-Selles, M., Bramlage, P., Thoenes, M., & Schymik, G. (2015). Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clinical Research in Cardiology*, 104(1), 1-12. doi:10.1007/s00392-014-0739-6
- McInerney, A., Vera-Urquiza, R., Tirado-Conte, G., Marroquin, L., Jimenez-Quevedo, P., Nuñez-Gil, I., . . . Nombela-Franco, L. (2021). Pre-dilation and Post-dilation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Indications, Benefits and Risks. *Interv Cardiol*, 16, e28. doi:10.15420/icr.2020.35
- Medtronic, G. (2023). Evolut™ FX system. Retrieved from <https://www.medtronic.com/de-de/c/cardiovascular/evolut-fx-system.html>
- Morís, C., Pascual, I., & Avanzas, P. (2016). Will TAVI Be the Standard of Care in the Treatment of Aortic Stenosis? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 69(12), 1131-1134. doi:10.1016/j.rec.2016.09.012
- Moriyama, N., Lehtola, H., Miyashita, H., Piuholta, J., Niemelä, M., & Laine, M. (2021). Hemodynamic comparison of transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3 Ultra versus SAPIEN 3: The HomoSAPIEN registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 97(7), E982-E991. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.29281>
- Mosleh, W., Amer, M. R., Joshi, S., Mather, J. F., Gandhi, S., Iyer, V., . . . McKay, R. G. (2019). Comparative Outcomes of Balloon-Expandable S3 Versus Self-Expanding Evolut Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*, 124(10), 1621-1629. doi:10.1016/j.amjcard.2019.08.014
- Munt, B., Legget, M. E., Kraft, C. D., Miyake-Hull, C. Y., Fujioka, M., & Otto, C. M. (1999). Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J*, 137(2), 298-306. doi:10.1053/hj.1999.v137.95496
- Nash, K., Hafeez, A., & Hou, S. (2002). Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 39(5), 930-936. doi:10.1053/ajkd.2002.32766

- Nazif, T., Daniels, D., & McCabe, J. (2020). Real-world experience with the SAPIEN 3 Ultra TAVR: a propensity matched analysis from the United States. *Transcatheter Valve Therapies*.
- Okuno, T., Tomii, D., Heg, D., Lanz, J., Praz, F., Stortecky, S., . . . Pilgrim, T. (2022). Five-year outcomes of mild paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, *18*(1), 33-42. doi:10.4244/eij-d-21-00784
- Osnabrugge, R. L., Mylotte, D., Head, S. J., Van Mieghem, N. M., Nkomo, V. T., LeReun, C. M., . . . Kappetein, A. P. (2013). Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*, *62*(11), 1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
- Patterson, T., Allen, C. J., Aroney, N., Redwood, S., & Prendergast, B. (2020). The Future of Transcatheter Interventions. *JACC. Case reports*, *2*(14), 2281-2282. doi:10.1016/j.jaccas.2020.10.001
- Petronio, A. S., Sinning, J.-M., Van Mieghem, N., Zucchelli, G., Nickenig, G., Bekerredjian, R., . . . de Jaegere, P. (2015). Optimal Implantation Depth and Adherence to Guidelines on Permanent Pacing to Improve the Results of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Medtronic CoreValve System: The CoreValve Prospective, International, Post-Market ADVANCE-II Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *8*(6), 837-846. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.005>
- Pibarot, P., Hahn, R. T., Weissman, N. J., Arsenault, M., Beaudoin, J., Bernier, M., . . . Kodali, S. (2017). Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve. *JAMA Cardiol*, *2*(11), 1208-1216. doi:10.1001/jamacardio.2017.3425
- Pibarot, P., Salaun, E., Dahou, A., Avenatti, E., Guzzetti, E., Annabi, M. S., . . . Hahn, R. T. (2020). Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial. *Circulation*, *141*(19), 1527-1537. doi:10.1161/circulationaha.119.044574
- Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Mumtaz, M., Gada, H., O'Hair, D., . . . Reardon, M. J. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *380*(18), 1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885
- Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Søndergaard, L., Mumtaz, M., . . . Kappetein, A. P. (2017). Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *376*(14), 1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456
- Reddy, Y. N. V., Miranda, W. R., & Nishimura, R. A. (2021). Measuring Pressure Gradients After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Rethinking the Bernoulli Principle. *J Am Heart Assoc*, *10*(19), e022515. doi:10.1161/jaha.121.022515
- Rheude, T., Pellegrini, C., Lutz, J., Alvarez-Covarrubias, H. A., Lahmann, A. L., Mayr, N. P., . . . Xhepa, E. (2020). Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Valves: Comparison of SAPIEN 3 Ultra Versus SAPIEN 3. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *13*(22), 2631-2638. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.07.013>
- Rheude, T., Pellegrini, C., Stortecky, S., Marwan, M., Xhepa, E., Ammon, F., . . . Joner, M. (2021). Meta-Analysis of Bioprosthetic Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*, *138*, 92-99. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.018>
- Rogers, T., Steinvil, A., Gai, J., Torguson, R., Koifman, E., Kiramijyan, S., . . . Waksman, R. (2016). Choice of Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Impacts Hemodynamics Differently According to Aortic Annular Size. *The American Journal of Cardiology*, *119*. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.044

- Rosenhek, R., Iung, B., Tornos, P., Antunes, M. J., Prendergast, B. D., Otto, C. M., . . . Gohlke-Bärwolf, C. (2012). ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 33(7), 822-828, 828a, 828b. doi:10.1093/eurheartj/ehr061
- Ross, J., Jr., & Braunwald, E. (1968). Aortic stenosis. *Circulation*, 38(1 Suppl), 61-67. doi:10.1161/01.cir.38.1s5.v-61
- Rossebø, A. B., Pedersen, T. R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J. B., Egstrup, K., . . . Willenheimer, R. (2008). Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 359(13), 1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602
- Sá, M. P., Jacquemyn, X., Sun, T., Van den Eynde, J., Tasoudis, P., Erten, O., . . . Ramlawi, B. (2022). Late Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After TAVR: Meta-analysis of Reconstructed Time-to-Event Data. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, 1(5), 100434. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100434>
- Schmidt, T., Leon, M. B., Mehran, R., Kuck, K. H., Alu, M. C., Braumann, R. E., . . . Frerker, C. (2018). Debris Heterogeneity Across Different Valve Types Captured by a Cerebral Protection System During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 11(13), 1262-1273. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.001
- Schymik, G., Herzberger, V., Bergmann, J., Bramlage, P., Conzelmann, L. O., Würth, A., . . . Tzamalís, P. (2018). Evolution of transcatheter aortic valve implantation over 7 years: results of a prospective single-centre registry of 2000 patients in a large municipal hospital (TAVIK Registry). *BMJ Open*, 8(10), e022574. doi:10.1136/bmjopen-2018-022574
- Scotti, A., Baggio, S., Pagnesi, M., Barbanti, M., Adamo, M., Eitan, A., . . . Latib, A. (2023). Temporal Trends and Contemporary Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Evolut PRO/PRO+ Self-Expanding Valves: Insights From the NEOPRO/NEOPRO-2 Registries. *Circ Cardiovasc Interv*, 16(1), e012538. doi:10.1161/circinterventions.122.012538
- Singh, G. K. (2019). Congenital Aortic Valve Stenosis. *Children (Basel)*, 6(5). doi:10.3390/children6050069
- Sinning, J.-M., & Sedaghat, A. (2018). Choosing a Self-Expanding Transcatheter Heart Valve in 2018: Is it Worth it to “Go PRO”?*. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 11(22), 2323-2325. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.08.014>
- Siontis, G. C., Jüni, P., Pilgrim, T., Stortecky, S., Büllsfeld, L., Meier, B., . . . Windecker, S. (2014). Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(2), 129-140.
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., . . . Pocock, S. J. (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364(23), 2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
- Takagi, K., Latib, A., Al-Lamee, R., Mussardo, M., Montorfano, M., Maisano, F., . . . Colombo, A. (2011). Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after corevalve implantation and the impact of postdilatation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 78(3), 432-443. doi:<https://doi.org/10.1002/ccd.23003>
- Tamm, A. R., Hell, M. M., Geyer, M., Kreidel, F., da Rocha E Silva, J. G., Seidl, M., . . . von Bardeleben, R. S. (2021). Minimizing Paravalvular Regurgitation With the Novel SAPIEN 3 Ultra TAVR Prosthesis: A Real-World Comparison Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 623146-623146. doi:10.3389/fcvm.2021.623146

- Thaden, J. J., Nkomo, V. T., & Enriquez-Sarano, M. (2014). The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*, 56(6), 565-571. doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006
- Thiele, H., Kurz, T., Feistritzer, H. J., Stachel, G., Hartung, P., Eitel, I., . . . Desch, S. (2020). Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*, 41(20), 1890-1899. doi:10.1093/eurheartj/ehaa036
- Tzamtzis, S., Viquerat, J., Yap, J., Mullen, M. J., & Burriesci, G. (2013). Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Medical Engineering & Physics*, 35(1), 125-130. doi:<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2012.04.009>
- Van Belle, E., Juthier, F., Susen, S., Vincentelli, A., Iung, B., Dallongeville, J., . . . Teiger, E. (2014). Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry. *Circulation*, 129(13), 1415-1427. doi:10.1161/circulationaha.113.002677
- Van Belle, E., Vincent, F., Labreuche, J., Auffret, V., Debry, N., Lefèvre, T., . . . Delhaye, C. (2020). Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Comparison From the FRANCE-TAVI Registry. *Circulation*, 141(4), 243-259. doi:10.1161/circulationaha.119.043785
- Van Mieghem, N. M., Tchetché, D., Chieffo, A., Dumonteil, N., Messika-Zeitoun, D., van der Boon, R. M., . . . de Jaegere, P. P. (2012). Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 110(9), 1361-1367. doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.042
- van Nieuwkerk, A. C., Santos, R. B., Andracka, L., Tchetché, D., de Brito, F. S., Barbanti, M., . . . Delewi, R. (2021). Balloon-Expandable versus Self-Expandable Valves in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Complications and Outcomes from a Large International Patient Cohort. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 4005. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/17/4005>
- Vlastra, W., Chandrasekhar, J., Muñoz-Garcia, A. J., Tchetché, D., de Brito, F. S., Jr, Barbanti, M., . . . Delewi, R. (2018). Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *European Heart Journal*, 40(5), 456-465. doi:10.1093/eurheartj/ehy805
- Vlastra, W., Jimenez-Quevedo, P., Tchetché, D., Chandrasekhar, J., de Brito, F. S., Jr., Barbanti, M., . . . Delewi, R. (2019). Predictors, Incidence, and Outcomes of Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Complicated by Stroke. *Circ Cardiovasc Interv*, 12(3), e007546. doi:10.1161/circinterventions.118.007546
- Webb, J. G., Chandavimol, M., Thompson, C. R., Ricci, D. R., Carere, R. G., Munt, B. I., . . . Lichtenstein, S. (2006). Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 113(6), 842-850. doi:10.1161/circulationaha.105.582882
- Weferling, M., Hamm, C. W., & Kim, W. K. (2021). Percutaneous Coronary Intervention in Transcatheter Aortic Valve Implantation Patients: Overview and Practical Management. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 653768. doi:10.3389/fcvm.2021.653768
- Winter, M.-P., Bartko, P., Hofer, F., Zbiral, M., Burger, A., Ghanim, B., . . . Goliash, G. (2020). Evolution of outcome and complications in TAVR: a meta-analysis of observational and randomized studies. *Scientific Reports*, 10(1), 15568. doi:10.1038/s41598-020-72453-1
- Zhang, S., & Kolominsky-Rabas, P. L. (2017). How TAVI registries report clinical outcomes—A systematic review of endpoints based on VARC-2 definitions. *PloS one*, 12(9), e0180815-e0180815. doi:10.1371/journal.pone.0180815

Zheng, K. H., Tzolos, E., & Dweck, M. R. (2020). Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*, 38(1), 1-12. doi:10.1016/j.ccl.2019.09.010

9.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsschrift unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Heribert Schunkert und somit dem Deutschen Herzzentrum München für die Möglichkeit, meine Promotion an dieser Klinik absolvieren zu können.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Michael Jöner, für die freundliche Überlassung dieses spannenden Themas und die gelungene Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Mentor, Herrn PD Dr. med. Tobias Rheude, für seine exzellente Betreuung über die gesamte Promotionsdauer bedanken. Seine fachliche Expertise, Geduld und wertvollen Ratschläge haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zutiefst dankbar bin ich meinen Eltern, die mir dieses sorgenfreie Studium ermöglicht und mich dabei kompromisslos unterstützt haben. Zudem bedanke ich mich bei meinem Partner Julius und meinen engsten Freunden für die jahrelange Unterstützung.

9.6 Eidesstaatliche Erklärung

Ich, Lailai Zilai Qu, erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung TUM School of Medicine and Health zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: **Multizentrischer Vergleich von Herzklappen der neuen Generation bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation: “SAPIEN 3 Ultra versus Evolut R oder Pro”**

unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. Michael Joner und PD Dr. med. Tobias Rheude ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 7 Abs. 6 und 7 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer*innen für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Teile der Dissertation wurden im International Journal of Cardiology (Volume 357, 15.06.2022, Seiten 115-120) veröffentlicht.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe keine Kenntnis über ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren in Bezug auf wissenschaftsbezogene Straftaten gegen mich oder eine rechtskräftige strafrechtliche Verurteilung mit Wissenschaftsbezug.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung sowie die Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und für den Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der TUM sind mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 27 PromO (Nichtigkeit der Promotion) und § 28 PromO (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden.

München, 05.01.2024

Ort, Datum, Unterschrift