

Graduierung der Aortenklappeninsuffizienz nach transkatheter
Aortenklappenimplantation (TAVI):
Vergleich von Angiographie und Aortic Regurgitation Index mit
der transthorakalen Echokardiographie

Caecilia Prima Franzen

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

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Albert Markus Kasel
2. Prof. Dr. Agnes Görlach

Die Dissertation wurde am 25.09.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.06.2024
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Kurzfassung.....	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Die Aortenstenose.....	8
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	8
1.1.2 Klinik.....	9
1.1.3 Diagnostik.....	10
1.1.4 Therapieformen.....	11
1.2 TAVI.....	13
1.2.1 Geschichte.....	13
1.2.2 TAVI Verfahren.....	15
1.2.3 Problempunkte und Komplikationen.....	17
1.2.4 Klappenprothesen.....	19
1.3 Problemstellung.....	21
2 Material und Methodik.....	22
2.1 Hintergrund der Fragestellung.....	22
2.2 Studienprofil.....	23
2.3 Patientenkollektiv.....	23
2.4 Praktische Durchführung TAVI und Datenerhebung.....	24
2.4.1 Präinterventionelle Untersuchungen, Screening.....	24
2.4.2 Periinterventionelle Untersuchungen.....	25
2.4.3 Postinterventionelle Untersuchungen.....	28
2.5 Datenberechnung und statistische Auswertung.....	29
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Baseline-Daten.....	31
3.2 Prozedurale Daten.....	32
3.3 Gegenüberstellung der Angiographie und der Echokardiographie in der Bewertung einer Aortenprotheseninsuffizienz.....	33
3.4 Hämodynamik.....	34
3.4.1 Hämodynamische Daten; Analyse der Untergruppe.....	34
3.4.2 Gegenüberstellung der Hämodynamik und der Echokardiographie in der Bewertung einer Aortenprotheseninsuffizienz.....	35
4 Diskussion.....	37
5 Zusammenfassung.....	40
6 Literaturverzeichnis.....	43
Danksagungen.....	50

Abkürzungsverzeichnis

A

ACB-OP	Aortokoronare Bypassoperation
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ARI	Aortic Regurgitation Index
AVCS	Aortic Valve Calcification Score

B

BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise

C

cm ²	Quadratzentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie

D

DBP	Diastolischer Blutdruck (diastolic blood pressure)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
DHM	Deutsches Herzzentrum München

E

EKG	Elektrokardiogramm
-----	--------------------

I

IQR	Interquartilsabstand
-----	----------------------

K

KHK	Koronare Herzkrankheit
kg	Kilogramm

L

LVEDP Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (left ventricular end-diastolic pressure)

M

min Minute
m² Quadratmeter
ml Milliliter
mmHg Millimeter Quecksilbersäule

N

n Anzahl
NYHA New York Heart Association

P

PARTNER-Studie Placement of AoRTic TraNscathetER-Trial

R

RAO 30°-Projektion Right anterior oblique 30°-Projektion

S

SAVR Surgical aortic valve replacement
SBP Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
s Sekunde
STS-Score The Society of Thoracic Surgeons-Score
S3 SAPIEN 3 transkatheter Herzklappe (Hersteller: Edwards Lifesciences)

T

TAVI Transkatheter Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation)

V

VARC-Klassifikation Valve Academic Research Consortium-Klassifikation

W

WHO

World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz von Herzklappenerkrankungen in den Vereinigten Staaten von Amerika nach Alter [1].....	9
Abbildung 2: Faktoren zur Entscheidungsfindung zwischen TAVI und chirurgischem Aortenklappenersatz (SAVR) durch das <i>Heart Team</i> [2].....	13
Abbildung 3: Zugangswege für eine TAVI [3].....	16
Abbildung 4: [Illustration einer TAVI-Prozedur].....	16
Abbildung 5: Mechanismen des paravalvulären Rückflusses nach TAVI [4].....	19
Abbildung 6: Edwards <i>SAPIEN 3TM</i> transcatheter heart valve (<i>Edwards Lifesciences</i>).....	20
Abbildung 7: Angiographisches Verfahren zur Graduierung der postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz; modifiziert [5].....	26
Abbildung 8: Beispiel für die Berechnung des ARI [4].....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline-Charakteristiken der Patienten des gesamten Studienkollektivs und der Hämodynamik-Untergruppe.....	32
Tabelle 2: Prozedurale Charakteristiken der Patienten des gesamten Studienkollektivs und der Hämodynamik-Untergruppe.....	33
Tabelle 3: Vergleich der Ergebnisse des AI-Grades in Echokardiographie und Angiographie, n = 394.....	33
Tabelle 4: Hämodynamische Daten nach Implantation der Prothese.....	35
Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse des AI-Grades in Echokardiographie und Hämodynamik, n = 190.....	35

Kurzfassung

Hintergrund: Kathetergestützte Herzklappenimplantationen haben sich als Alternative zu konventionellen offen-chirurgischen Eingriffen etabliert. Ein neuer Ansatz ist der kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI) im *minimalist setting*, welcher rein angiographisch gesteuert durchgeführt wird. Dadurch wird intraoperativ auf eine transösophageale Echokardiographie und die dafür notwendige Vollnarkose verzichtet. Obwohl die TAVI sich als sicheres Behandlungsverfahren etabliert hat, bestimmt das Auftreten von Komplikationen wie para- bzw. valvuläre Aortenklappeninsuffizienzen (AI) die Qualität und Langzeitprognose der Intervention.

Methoden: In der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 401 konsekutive Patienten¹ eingeschlossen, denen im Zeitraum von Februar 2014 bis Januar 2017 eine *SAPIEN 3* Aortenklappenprothese (*Edwards Lifesciences*) am *Deutschen Herzzentrum München* kathetergestützt im *minimalist setting* implantiert wurde. Es wurde eine AI-Graduierung der implantierten Prothese angiographisch und mittels der Hämodynamik als *Aortic Regurgitation Index* (ARI) vorgenommen und mit der postinterventionellen Echokardiographie als derzeitigem Gold-Standard verglichen. Relevante/ signifikante AI und nicht relevante/ signifikante AI wurden definiert und verglichen.

Zur angiographischen Beurteilung der AI wurde semiquantitativ der Rückfluss des Kontrastmittels in den linken Ventrikel (RAO 30°-Projektion) visuell beurteilt und vier Schweregrade unterschieden. Überschritt der Kontrastmittelrückfluss die Mitte des linken Ventrikels in Richtung Herzspitze, wurde dies als ein AI-Grad >1 festgelegt, was in unserer Studie als relevante/ signifikante Insuffizienz eingestuft wurde.

Zusätzlich lagen bei 190 Patienten hämodynamische Daten mittels Katheterrückzug nach erfolgter Implantation vor; daraus wurde der ARI mittels folgender Formel berechnet: $(DBP - LVEDP) / SBP \times 100$, wobei *DBP* = diastolischer Blutdruck; *LVEDP* = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; *SBP*: systolischer Blutdruck. Ein ARI <25 wurde als signifikante Insuffizienz gewertet.

¹ Es sind stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint; aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden nur die männliche Form verwendet.

In der postinterventionellen Echokardiographie wurde folgende AI-Graduierung in Anlehnung an die VARC-Kriterien vorgenommen: 1 (*mild*), 2 (*moderate*), 3 (*severe*). In unserer Studie wurde ein echokardiographischer AI-Grad >1 als relevant/ signifikant eingestuft.

Resultate: Von den 401 eingeschlossenen Patienten wurden sieben Patienten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. Von den 394 Patienten des Studienkollektivs ergab die Angiographie bei 21 Patienten (5%) und die Echokardiographie bei sechs Patienten (2%) eine relevante AI. Bei Bestimmung durch den ARI fand sich eine signifikante Insuffizienz (ARI <25) bei 92 der 190 Patienten (48%) der Hämodynamik-Untergruppe, echokardiographisch hingegen nur bei zwei Patienten (1%). Ausgehend vom echokardiographischen Standard ergibt sich somit für das angiographische Verfahren ein positiver Likelihoodquotient von 10 und ein negativer Likelihoodquotient von 0,5 (Spezifität 95%, Sensitivität 50%, negativ prädiktiver Wert 99%, positiv prädiktiver Wert 14%, Genauigkeit 95%). Für die hämodynamische Graduierung mittels ARI berechnet sich verglichen mit der Echokardiographie ein positiver Likelihoodquotient von 2,1 und ein negativer Likelihoodquotient von 0 (Spezifität 52%, Sensitivität 100%, negativ prädiktiver Wert 100%, positiv prädiktiver Wert 2%, Genauigkeit 53%). Es wurde bei keinem Patienten ein Folgeeingriff aufgrund einer schweren postinterventionellen AI durchgeführt.

Zusammenfassung: Die angiographisch-geführte TAVI im *minimalist setting* stellt sich als erfolgreiches Therapieverfahren mit guten Ergebnissen hinsichtlich postinterventioneller AI dar: Lediglich 2% (6/394) der Patienten wiesen nach dem Eingriff echokardiographisch und 5% (21/394) angiographisch eine relevante Insuffizienz auf. Der ARI erscheint für die Insuffizienzbeurteilung zu ungenau. Weitere Studien sollten zur Beurteilung der postinterventionellen AI durchgeführt werden.

1 Einleitung

1.1 Die Aortenstenose

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose ist überwiegend eine degenerativ bedingte Verengung der Aortenklappe, die vor allem bei Patienten in höherem Lebensalter klinisch manifest wird. Daneben gibt es angeborene Anomalien der Aortenklappe, meist bikuspid angelegte Klappen, die oft bereits frühzeitig stenosieren.

Beim älteren Menschen stehen degenerative, rheumatische oder entzündliche Veränderungen der Aortenklappe ursächlich im Vordergrund, welche sowohl zu einem isolierten als auch zu einem kombinierten Aortenklappenitium (Stenose und/oder Insuffizienz) führen können. Degenerative Veränderungen der Aortenklappe, meist in Form von Verkalkungen, treten gehäuft in Zusammenhang mit Hypertonus, Nikotinabusus und Dyslipidämie sowie männlichem Geschlecht und zunehmend im höheren Lebensalter auf [6, 7].

Bikuspide Aortenklappen besitzen in seltenen Fällen nur zwei Klappentaschen oder zwei von drei Klappentaschen sind miteinander verbacken bzw. fusioniert. Die Inzidenz bikuspidaler Aortenklappen wird zwischen 0,4% und 2,25% weltweit beschrieben [8]. Bei der bikuspidalen Aortenklappe kommt es zu Turbulenzen im Blutfluss und nach Jahren konsekutiv zu einer Klappenfibrosierung und -verkalkung und schließlich zur Stenose [9].

Die Prävalenz der Aortenklappenstenose ist mit zunehmendem Alter steigend und liegt beispielsweise in den Vereinigten Staaten bei den über 75-Jährigen bei knapp 3% (Abbildung 1, [1]), dabei erkranken häufiger Männer als Frauen.

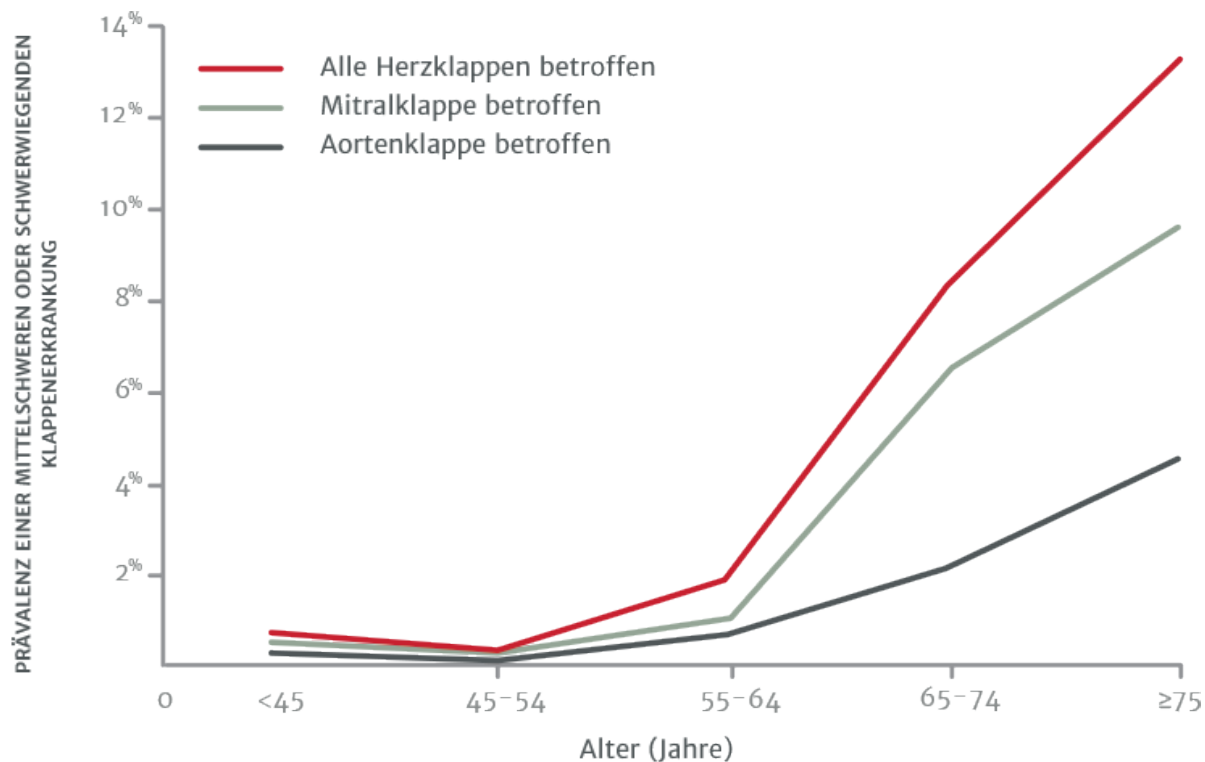


Abbildung 1: Prävalenz von Herzklappenerkrankungen in den Vereinigten Staaten von Amerika nach Alter [1].

1.1.2 Klinik

Die Aortenklappenstenose ist eine Funktionsstörung, bei welcher der Auswurf des Blutes aus dem linken Ventrikel in die Aorta mechanisch reduziert wird. Bei zunehmender Verengung der Klappe reicht schließlich das ausgeworfene Blutvolumen nicht mehr aus, um den Körper mit ausreichend oxygeniertem Blut zu versorgen. Die Folgen reichen von zunehmender Leistungsschwäche bis hin zum Kreislaufversagen [10]. Während in frühen Stadien die Stenosierung durch eine vermehrte Herzarbeit kompensiert wird, tritt bei zunehmender Verengung der Klappe eine Überlastung des Herzens mit Symptomen und gegebenenfalls eine kardiale Dekompensation auf. Patienten mit einer Aortenklappenstenose sind daher zunächst meist über viele Jahre asymptomatisch. In der Regel treten erst bei Vorliegen einer höhergradigen Verengung zunehmend Symptome wie Leistungsschwäche, belastungsabhängige Atemnot (NYHA-Klassifikation), pektanginöse Beschwerden und im späten Stadium Synkopen auf. Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, treten zusätzlich häufig bei fortgeschrittener Erkrankung auf [11]. [6]

Die pathophysiologischen Veränderungen bei der Aortenklappenstenose betreffen sowohl die Klappe selber als auch das Herzmuskelgewebe; es kommt zu einer zunehmenden konzentrischen linksventrikulären Myokardhypertrophie. Bei der linksventrikulären Adaptation an die progrediente Ausflussbehinderung sind zudem fibrotische Umbauprozesse bedeutsam. Dabei kommt es zunächst zu einer diffusen Myokardfibrosierung, einem im Anfangsstadium noch potentiell reversiblen Umbauprozess [12, 13]. Der vermehrte mechanische Stress an der Aortenklappe führt über Endothelverletzungen und Entzündungsprozessen zu einer progredienten Kalzifizierung der Klappe, welche wiederum die Obstruktion weiter fortschreiten lässt [14, 15].

1.1.3 Diagnostik

Während vor einigen Jahrzehnten die Diagnose einer Aortenklappenstenose durch die körperliche Untersuchung und den typischen Auskultationsbefund gestellt wurde, steht heute die Echokardiographie in der Diagnostik eindeutig im Vordergrund. Mit Hilfe der Dopplerechokardiographie kann der Druckgradient mittels Messung der Flussbeschleunigung über der verengten Klappe nach der modifizierten Bernoulli-Formel bestimmt werden [16], gegebenenfalls kann die Öffnungsfläche auch planimetrisch festgestellt werden.

In der Echokardiographie werden Herzgröße, Herzwanddicke, Pumpleistung des Herzens und Herzklappen beurteilt. Echokardiographisch ist eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels ein wichtiger Hinweis auf eine Druckbelastung durch die verengte Klappe [17].

Eine schwergradige Aortenklappenstenose liegt nach den europäischen Leitlinien sowie den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.* (DGK) vor, wenn bei normaler Pumpfunktion ein mittlerer Druckgradient von ≥ 40 mmHg oder eine maximale Flussgeschwindigkeit von ≥ 4 m/s vorliegt [18, 19]. Ist die Pumpleistung des linken Ventrikels reduziert, kann der wahre Grad der Aortenklappenstenose bei der Dopplermessung verschleiert werden [6]. In grenzwertigen Fällen ist zusätzlich eine invasive Messung des Druckgradienten durch Passage der stenosierten Aortenklappe mit einem Katheter erforderlich. Sobald eine Operationsindikation gestellt wird, sollte ergänzend eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden, um begleitende Erkrankungen der Herzkranzgefäße, welche bei älteren Patienten häufig vorliegen, festzustellen.

1.1.4 Therapieformen

Liegt eine hämodynamisch relevante Aortenklappenstenose in Kombination mit einer klinischen Symptomatik oder eine durch die Stenose bedingte Funktionseinschränkung des linken Ventrikels vor, besteht die Indikation zur Therapie. Beim jüngeren Patienten erfolgt derzeit vorzugsweise ein chirurgischer Aortenklappenersatz. Beim älteren Patienten oder bei einem erhöhten Risiko für eine Operation ist die transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) die bevorzugte minimalinvasive Alternative .

Leichte bis mittelschwere Aortenklappenstenosen sollten halbjährlich bis jährlich verlaufskontrolliert werden, sofern der Patient noch keine Symptome entwickelt hat [18]. Zur Verlaufskontrolle gehört die präzise Anamnese, insbesondere hinsichtlich Dyspnoe, Angina pectoris, Synkopen und der Leistungsfähigkeit. Zusätzlich sollten eine eingehende klinische Untersuchung, eine Echokardiographie und ein Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt werden. Asymptomatische Patienten müssen darüber unterrichtet werden, dass sie sich beim Auftreten von Symptomen sofort wiedervorstellen sollten. Durch den Ersatz der stenosierten Aortenklappe kann die klinische Symptomatik und die Lebenserwartung der Patienten verbessert werden [9]. Die kürzlich veröffentlichte RECOVERY Studie lässt vermuten, dass auch asymptomatische Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose ebenfalls von einem Aortenklappenersatz profitieren können [20].

Beim chirurgischen Aortenklappenersatz wird die stenosierte Aortenklappe nach Sternotomie und unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine exzidiert und entweder eine mechanische oder eine biologische Klappe implantiert. Bei der TAVI wird, meist über die Femoralarterien, eine auf einem Kathetersystem gefaltete biologische Herzklappe in der stenosierten Aortenklappe unter Röntgendurchleuchtung genau positioniert und aufgeweitet. Die verkalkte natürliche Klappe wird dabei zur Seite gedrängt und dient zur Verankerung der neuen Katheterklappe. Der Eingriff erfolgt üblicherweise in einer Hybrid-Operation, mittlerweile oft unter Sedierung und ohne Vollnarkose.

Entsprechend der Leitlinien der DGK sollten Aortenklappeninterventionen nur an Zentren durchgeführt werden, an denen sowohl eine kardiologische als auch herzchirurgische Abteilung vor Ort vertreten ist und zudem eine Zusammenarbeit in Form eines *Heart Teams* stattfindet [18]. Das *Heart Team* setzt sich aus mindestens einem Kardiologen, einem Herzchirurgen und einem Anästhesisten zusammen. Die Entscheidung für einen chirurgischen

Aortenklappenersatz oder eine TAVI wird für jeden Patienten individuell nach Risikostratifizierung und interdisziplinärer Diskussion im *Heart Team* gefällt [2]. Die Entscheidung wird unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, der Risikoscores [21, 22], des körperlichen Zustands (*Frailty*), der Komorbiditäten und anatomischer Faktoren wie Gefäßzugangswege oder Verkalkungsgrad bzw. Kuspddie der Aortenklappe gefällt (Abbildung 2).

Wird das Risiko für eine offene Herzoperation für einen Patienten als höher eingeschätzt oder lehnt ein Patient eine Operation ab, ist die TAVI die Methode der Wahl, sofern eine Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung nicht auf Grund von Komorbiditäten unwahrscheinlich ist. Letztlich ist die Zustimmung des informierten und aufgeklärten Patienten nach Empfehlungsvorschlag des *Heart Teams* entscheidend. [2]

Eine medikamentöse oder konservative Behandlung einer hochgradigen Aortenklappenstenose ist oft nicht effektiv oder lebensverlängernd [23]. Im günstigen Fall gelingt eine Linderung der Symptome [6].

Vom Heart Team zu berücksichtigende Aspekte für die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko		
	Favorisiert TAVI	Favorisiert SAVR
Klinische Charakteristika		
STS/EuroSCORE II <4 % (logistischer EuroSCORE I <10 %) ^a		+
STS/EuroSCORE II ≥4 % (logistischer EuroSCORE I ≥10 %) ^a	+	
Schwere Komorbidität vorhanden (nicht adäquat im Score berücksichtigt)	+	
Alter <75 Jahre		+
Alter ≥75 Jahre ^b	+	
Früherer herzchirurgischer Eingriff	+	
Gebrechlichkeit	+	
Eingeschränkte Mobilität und Umstände, die den Rehabilitationsprozess nach dem Eingriff beeinträchtigen können	+	
Verdacht auf Endokarditis		+
Anatomische und technische Aspekte		
Günstiger Zugang für eine transfemorale TAVI	+	
Ungünstiger Zugang (jeglicher) für eine TAVI		+
Folgeschäden einer Thoraxbestrahlung	+	
Porzellanaorta	+	
Vorhandensein intakter koronarer Bypass-Grafts, die durch eine Sternotomie gefährdet sind	+	
Patienten-Prothesen-Mismatch wird erwartet	+	
Schwere Thoraxdeformation oder Skoliose	+	
Geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappenannulus		+
Größe des Aortenklappenannulus „out of range“ für eine TAVI		+
Aortenwurzelmorphologie ungünstig für eine TAVI		+
Klappenmorphologie (bikuspid, Kalzifizierungsgrad und -muster) ungünstig für eine TAVI		+
Thromben in der Aorta oder dem LV vorhanden		+
Herzkrankungen zusätzlich zur Aortenstenose, für die eine gleichzeitige Intervention in Betracht zu ziehen sind		
Schwere KHK, die Revaskularisation mittels ACB-OP erfordert		+
Schwere primäre Mitralklappenenerkrankung, die operativ behandelt werden könnte		+
Schwere Trikuspidalklappenenerkrankung		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Septumhypertrophie, die eine Myektomie erfordert		+

ACB-OP aortocoronare Bypass-Operation, KHK koronare Herzkrankheit, TAVI transkatheter Aortenklappenimplantation
^aSTS-Score (Rechner: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>); EuroSCORE II (Rechner: <http://www.euroscore.org/calc.html>); logistischer EuroSCORE I (Rechner: <http://www.euroscore.org/calcge.html>); die Scores unterliegen im praktischen Einsatz dieser Situation merklichen Einschränkungen infolge unzureichender Berücksichtigung der Krankheitschwere und fehlendem Einschluss wichtiger Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Thoraxbestrahlung etc. Der EuroSCORE I überschätzt die 30-Tage-Mortalität deutlich und sollte deshalb durch den in dieser Hinsicht besser abschneidenden EuroSCORE II ersetzt werden. Er wird dennoch zum Vergleich wiedergegeben, da er in vielen TAVI-Studien/Registern genutzt wurde und noch nützlich sein kann, um Patientenuntergruppen für die Entscheidung zwischen den Interventionsmodalitäten zu identifizieren und die 1-Jahres-Mortalität vorherzusagen. ^bEin Alter ≥75 Jahre alleine ohne zusätzliche Risikofaktoren stellt noch keine Indikation für TAVI dar.

Abbildung 2: Faktoren zur Entscheidungsfindung zwischen TAVI und chirurgischem Aortenklappenersatz (SAVR) durch das *Heart Team* [2].

1.2 TAVI

1.2.1 Geschichte

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation als neues minimalinvasives Verfahren zur Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose hat sich seit der CE-Zulassung 2007 zur wichtigsten Alternative zur offenen Herzoperation entwickelt [24].

Nach den offen-chirurgischen Therapieansätzen entwickelte sich zunächst die Aufdehnung der verengten Klappe (Ballonvalvuloplastie) [25] als erstes kathetergestütztes Verfahren zur Therapie hochgradiger Aortenklappenstenosen, aus welchem dann schließlich die TAVI mit dem kurativen Anspruch einer funktionsfähigen Prothese hervorging. Erstmals 2002 implantierte Alain Cribier kathetergestützt eine Aortenklappenprothese [25].

Die Anzahl der durchgeführten TAVIs stieg im Vergleich zu dem offen-chirurgischen Verfahren über die letzten Jahre stark an: So wurden im Jahr 2008 insgesamt 637 TAVIs und im Jahr 2017 bereits 19.752 TAVIs in Deutschland durchgeführt. Die Anzahl der offen-chirurgischen Verfahren nahm hingegen im Vergleich ab. [26]

Mit der stark wachsenden Zahl an TAVIs wurde ein Vergleich dieses Verfahrens mit den anderen Behandlungsmöglichkeiten immer relevanter. In der PARTNER-B-Studie wurde ein solcher Vergleich zwischen der TAVI und konservativer Therapie (inklusive Ballonvalvuloplastie) bei 358 als inoperabel eingestuften Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose durchgeführt. Sie ergab einen signifikanten Vorteil des kathetergestützten Verfahrens hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität. So lag die Letalität nach einem Jahr in der TAVI Gruppe mit 30,7% deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe mit konservativer Therapie bei einer Rate von 50,7% [23]. Eine weitere PARTNER-A-Studie ergab, dass die TAVI bei 699 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem operativem Risiko dem konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz nicht unterlegen ist [27]. In der PARTNER-2-Studie mit 2.032 eingeschlossenen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose konnte gezeigt werden, dass die TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz nicht nur im Patientenkollektiv mit hohem Operationsrisiko, sondern auch bei einem solchen mit mittlerem Operationsrisiko ebenbürtig ist [28]. In die beiden letzteren Studien waren primär Fälle mit einem transfemoralem, aber auch solche mit einem transapikalen Zugangsweg, eingeschlossen. Darauf folgte die PARTNER-3-Studie, in welche 1.000 Patienten mit einem niedrigen Risikoscore eingeschlossen wurden, denen eine *SAPIEN 3* Prothese (*Edwards Lifesciences*) transfemoral implantiert wurde. Hier konnte gezeigt werden, dass die TAVI in einem Patientenkollektiv mit niedrigem OP-Risiko dem chirurgischen Aortenklappenersatz sogar überlegen ist [29].

Die Erkenntnisse aus den Studien ebneten den Weg für die steigenden Zahlen der durchgeführten TAVIs in Deutschland und weltweit sowie eine Implementierung der TAVI in die europäischen und amerikanischen Leitlinien. Entsprechend der 2021 veröffentlichten europäischen Leitlinien wird die TAVI bei anatomischer Eignung als Behandlungsoption für symptomatische Patienten bei Inoperabilität, mittlerem und hohem Operationsrisiko, Alter über 75 Jahren oder erheblicher Komorbidität favorisiert [19].

1.2.2 TAVI Verfahren

Bei der TAVI mit einer ballon-expandierbaren Aortenklappe wird eine in einem Metallstent eingenähte biologische Herzklappe auf einen Ballonkatheter gefaltet („gekrimpt“) und über eine femorale arterielle Einführungsschleuse unter Röntgendurchleuchtung über die Aorta zur Aortenklappe vorgeführt und dort genau platziert. Unter kurzzeitiger Stimulation der Herzkammern mit einer Frequenz von 180-200/min über eine vorübergehend in die rechte Herzkammer eingeführte Schrittmachersonde wird die transkatheter Klappe in der stenosierten Aortenklappe aufgeweitet (Abbildung 4) und die native Klappe dabei zur Seite gepresst. Der bevorzugte Zugangsweg ist über die Arteria femoralis (transfemoraler Zugang, Abbildung 3). Alternative Zugangsmöglichkeiten sind über die Arteria subclavia, über die Arteria carotis, über die thorakale Aorta (transaortal) oder über die Herzspitze (transapikal) (Abbildung 3). Der korrekte Sitz der implantierten Klappe und deren Dichtigkeit wird während des Eingriffes angiographisch und/oder echokardiographisch kontrolliert [5, 30].

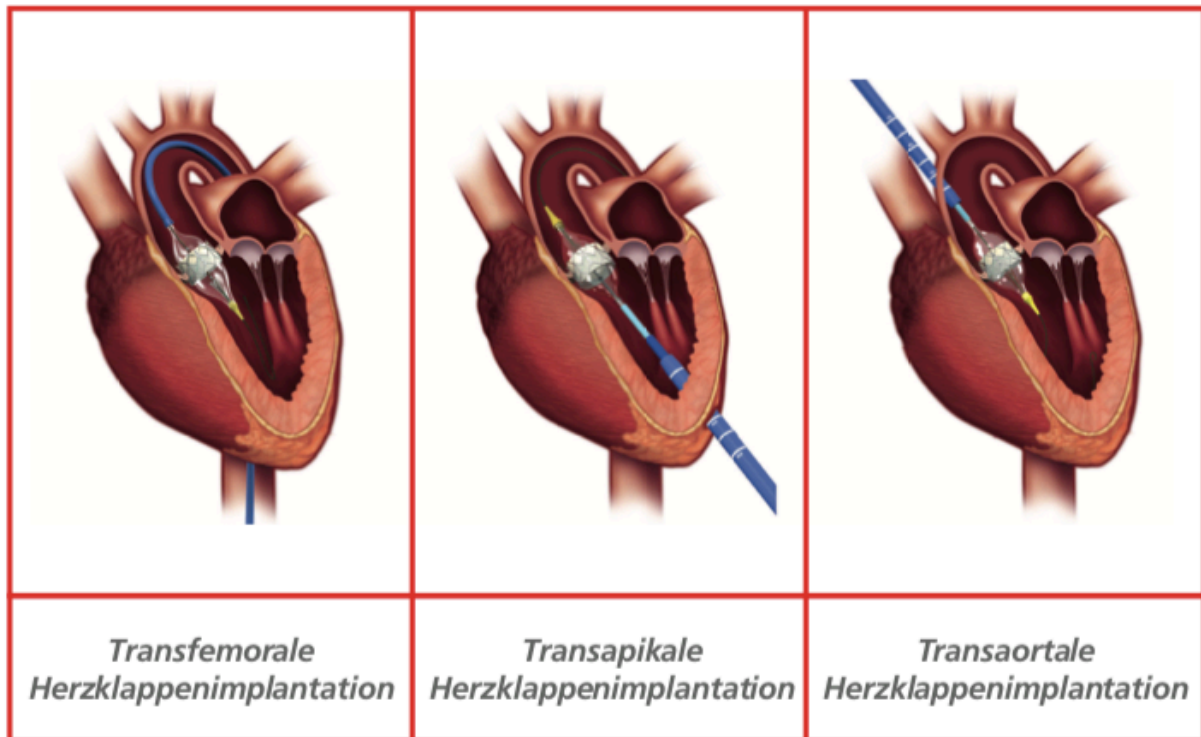


Abbildung 3: Zugangswege für eine TAVI, Firmenbroschüre [3]. Mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences Corporation.

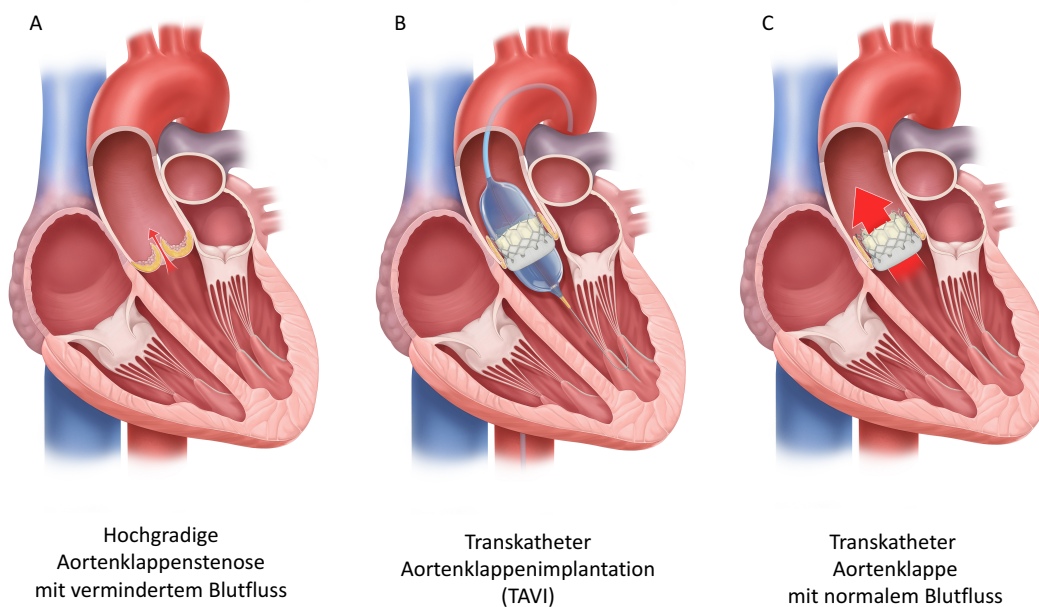


Abbildung 4: [Illustration einer TAVI-Prozedur].²

A. Hochgradige Aortenklappenstenose mit vermindertem Blutfluss. B. Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI). C. Transkatheter Aortenklappe mit normalem Blutfluss.

² Das Material aus Abbildung 4 ist unveröffentlichtes Material von A. M. Kasel und wurde durch ihn zur Nutzung zur Verfügung gestellt.

1.2.3 Problempunkte und Komplikationen

1.2.3.1 Allgemeine Komplikationen

Der transfemorale Aortenklappenersatz ist mittlerweile ein klinisch etabliertes sehr sicheres Behandlungsverfahren. Dennoch birgt dieser interventionelle Eingriff Risiken, über welche der Patient aufgeklärt werden muss.

Gefürchtete Komplikationen eines solchen Eingriffes sind: Gefäßverletzungen mit retroperitonealen Blutungen oder Blutungen im Bereich des Oberschenkels, ggf. auch Ausbildung eines Aneurysma spuriums, Reizleitungsstörungen mit atrioventrikulärem Block und Schrittmacherpflichtigkeit, Prothesendysfunktionen, paravalvuläre Insuffizienzen, sowie Prothesen-Fehlpositionierungen und -Thrombosierung. Zudem muss der Patient aufgeklärt werden, dass es im Rahmen des Eingriffes selten zu zerebralen Embolien mit Schlaganfall, einer Aortendissektion, Perforation der Ventrikelwand gegebenenfalls mit darauffolgender Herzbeutelamponade, Verlegung der Koronarostien, linksventrikulärer Dekompensation, Endokarditis, Anulusruptur oder Device-Embolisation kommen kann [23, 31-33]. In seltenen Fällen können die Patienten im Rahmen des Eingriffes versterben.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Detektion und Graduierung von paravalvulären Insuffizienzen nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz.

1.2.3.2 VARC Kriterien

Das *Valve Academic Research Consortium* (VARC) verabschiedete auf zwei Treffen in 2009 multidisziplinär ausgearbeitete Empfehlungen und Endpunkt-Definitionen, um die Nachuntersuchung und Forschung nach TAVI zu standardisieren und die Evaluierung zu vereinfachen. Es wurden Konsens-Kriterien zu Mortalität, Myokardinfarkt, Apoplex, Blutung, akutem Nierenversagen, Gefäßkomplikationen und Prothesenleistung festgelegt. [34]

Eine Erweiterung der VARC-Kriterien wurde auf zwei Treffen in 2011 und 2012 erarbeitet: In dem VARC-2-Konsensus wird auf die Risikostratifizierung durch ein *Heart Team* mit Berücksichtigung individueller Risikofaktoren und auf weitere Ausführungen, welche sich an die ursprünglichen VARC-Kriterien anlehnen, eingegangen [35].

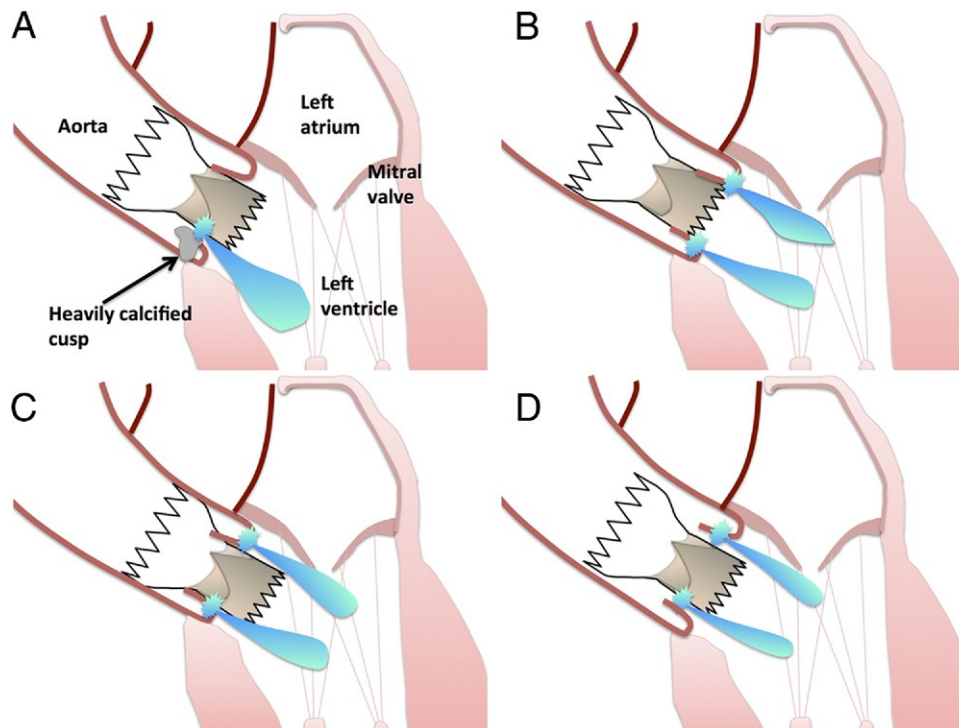
1.2.3.3 Paravalvuläre und valvuläre Insuffizienzen

Undichtigkeiten an Prothesen können in paravalvuläre und valvuläre Insuffizienzen eingeteilt werden, in Abhängigkeit davon, ob ein Rückfluss an der Prothese vorbei oder zentral durch die Prothese verläuft.

Paravalvuläre Insuffizienzen der Klappenprothese nach transfemoralem Aortenklappenersatz waren bei den ersten Klappengenerationen häufig [4, 36, 37]. Valvuläre Insuffizienzen sind weitaus seltener [23, 38].

Paravalvuläre Insuffizienzen können beispielsweise dadurch entstehen, dass starke Verkalkungen an der ursprünglichen Klappe ein perfektes Anschmiegen der expandierten Prothese an den nativen Klappenring verhindern [4, 39]. Der Verkalkungsgrad kann mittels des *Aortic Valve Calcification Score* (AVCS) quantifiziert werden und korreliert mit dem Grad des paravalvulären Rückflusses. In einer Studie wiesen Patienten, bei denen nach transapikaler TAVI eine paravalvuläre Insuffizienz festgestellt wurde, häufiger einen erhöhten AVCS auf [40]. Ebenso kann eine paravalvuläre Insuffizienz auftreten, wenn die Prothesengröße zu klein gewählt wird. Weitere Gründe für eine Protheseninsuffizienz nach TAVI sind eine falsche Implantationshöhe bzw. eine Fehlpositionierung der Prothese (Abbildung 5). [4]

Paravalvuläre Insuffizienzen stellen sich in der Graduierung nach dem Eingriff in den meisten Fällen als leichtgradig dar [38] und benötigen meist keine weitere Behandlung. Höhergradige Insuffizienzen hingegen wirken sich negativ auf die Ventrikelfunktion, Hämodynamik und somit auf die Prognose des Patienten aus und sollten korrigiert werden [38, 41]. Zudem kann eine hämolytische Anämie auftreten, Endokarditiden werden begünstigt [41]. Bei Nachweis einer relevanten paravalvulären Insuffizienz stellt eine interventionelle kathetergeführte Nachbehandlung in Form einer Ballon-Nachdilatation, eines *Valve-in-valve-Eingriffes* oder durch Implantation eines Okkluders im Bereich des paravalvulären Lecks eine Behandlungsoption dar [2, 41]. In seltenen Fällen muss trotz hohem Risiko ein offener chirurgischer Aortenklappenersatz durchgeführt werden.



Mechanisms of Peri-Prosthetic Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Paravalvular leaks with consecutive peri-prosthetic aortic regurgitation result from under-expansion of the prosthesis stent frame, which might be caused by calcifications of the annulus or the cusps of the native valve (A), valve malposition with too shallow (B) or too deep (C) implantation depth of the prosthesis, and/or annulus-prosthesis-size mismatch (D).

Abbildung 5: Mechanismen des paravalvulären Rückflusses nach TAVI [4].

1.2.4 Klappenprothesen

TAVI-Klappenprothesen sind biologische Herzklappenprothesen und bestehen aus Schweine- oder Rinderperikard-Klappensegeln, die in einen Metallstent eingenäht sind. Bei biologischen Klappen ist keine lebenslange Antikoagulation wie bei mechanischen Prothesen erforderlich. Jedoch ist die Haltbarkeit des biologischen Materials im Vergleich zu mechanischen chirurgischen Herzklappen kürzer. Nach Ergebnissen einer randomisierten Studie scheinen Langzeitergebnisse von offen-chirurgisch und von kathetergestützt implantierten Aortenbioprothesen vergleichbar zu sein [42].

Es wird zwischen zwei Typen von Klappenprothesen unterschieden, welche bei einer TAVI verwendet werden: einerseits die ballonexpandierbaren Klappen wie die *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*) und andererseits die selbstexpandierbaren Klappen wie die *CoreValve Evolut PRO* (*Medtronic*).

Die Prothesen müssen vor dem Eingriff vorbereitet werden und durch „*Crimping*“ auf ein Kathetersystem gefaltet werden, welches über die Gefäße bis zur Aortenklappe vorgeschoben werden kann. In vielen Fällen ist ein vorheriges Aufdehnen der nativen hochgradig verengten und verkalkten Klappe vor Implantation der Prothese notwendig. Nach Positionierung der Prothese exakt auf Höhe der nativen Klappenebene werden die ballonexpandierbaren Klappen durch einen aufblasbaren Ballon entfaltet und die native Klappe an den Rand verdrängt. Bei ungenügender Entfaltung der transkatheter Herzklappe und nachweisbarer paravalvulärer Insuffizienz ist eine Nachweitung mit zusätzlichem Volumen im Ballon-Katheter zur Verbesserung des Ergebnisses möglich. Ballonexpandierbare Klappen können dabei überdehnt und damit vergrößert werden [43]. Dies kann zum Beispiel notwendig werden, wenn die Klappe sich nicht ausreichend an den nativen Klappenring angelegt hat, wodurch ein Rückfluss neben der Prothese nachweisbar ist. Die *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*, Abbildung 6) ist eine neue Klappengeneration, bei welcher ein paravalvulärer Rückfluss durch einen Dichtring der Prothese (*outer sealing skirt*) reduziert oder verhindert werden soll.



Abbildung 6: Edwards SAPIEN 3TM transcatheter heart valve (*Edwards Lifesciences*). Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation ³

³ Das Material von Abbildung 6 wurde von der Firma Edwards Lifesciences Corporation zur Nutzung zur Verfügung gestellt.

1.3 Problemstellung

Die konventionelle TAVI wie auch der offen-chirurgische Aortenklappenersatz wird üblicherweise in Vollnarkose durchgeführt. Im Hinblick auf das hohe Alter, die meist bestehenden Komorbiditäten und das somit erhöhte Operationsrisiko der Patienten, welche an hochgradiger Aortenklappenstenose erkrankt sind, ist es sinnvoll und wichtig Methoden zu entwickeln, die das operative Risiko senken.

Eine Alternative ist die Durchführung der TAVI bei einem wachen, nur leicht sedierten Patienten. In diesem sogenannten „*minimalist setting*“ ist der Eingriff jedoch nur ohne transösophageale Echokardiographie möglich, da die Patienten die Echokardiographiesonde während des Eingriffs schlecht tolerieren. [5, 44, 45]

Eine Vollnarkose kann zu gefährlichen Hypotonien und Minderperfusion wichtiger Organe führen, die oft einen Einsatz von Katecholaminen erfordern. Im *minimalist setting* wird standardmäßig auf eine transösophageale Echokardiographie und auf eine Vollnarkose verzichtet. Der komplette Eingriff erfolgt unter leichter Sedierung; die Herzklappenimplantation erfolgt rein angiographisch-fluoroskopisch gesteuert [44]. Durch das geringere Operationsrisiko der TAVI im *minimalist setting* kann auch Patienten beispielsweise mit besonderem Narkoserisiko ein Eingriff ermöglicht werden und somit die Indikationsstellung ausgeweitet werden [45]. Nicht nur die breitere Indikationsstellung, sondern zusätzlich auch die wachsende Inzidenz der schweren Aortenklappenstenose, beeinflusst durch die steigende Lebenserwartung, machen es sinnvoll, die TAVI im *minimalist setting* als einfacheres und schonenderes Behandlungsverfahren durchzuführen.

Für den weiteren Erfolg der TAVI ist eine korrekte Beurteilung der Prothesenfunktion wesentlich. Hier ist insbesondere die Beurteilung hinsichtlich einer möglichen paravalvulären Insuffizienz wichtig, da höhergradige Insuffizienzen einen bedeutenden Einfluss auf die weitere Prognose der Patienten haben.

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurde die intraoperative angiographische Beurteilung einer möglichen Insuffizienz der implantierten transkatheter Aortenklappe mit der postoperativen echokardiographischen Bewertung verglichen. Darüber hinaus wurde der

intraoperativ erhobene *Aortic Regurgitation Index* (ARI), kalkuliert anhand der erhobenen hämodynamischen Werte, ebenfalls mit der postoperativen Echokardiographie verglichen.

2 Material und Methodik

2.1 Hintergrund der Fragestellung

Ob eine Klappenprothesen-Insuffizienz einer weiteren Behandlung bedarf, hängt letztlich vom Schweregrad des paravalvulären oder valvulären Rückflusses und von der Hämodynamik ab. Der Schweregrad der Insuffizienz lässt sich mithilfe angiographischer, echokardiographischer und hämodynamischer Untersuchungen bestimmen. Bei der Aortographie (s. Kapitel 5.4.2.1) wird der Rückfluss von Kontrastmittel in den linken Ventrikel visuell graduiert [46]. Bei der Echokardiographie (s. Kapitel 5.4.3.1) wird der rückwärtige Fluss über der Kunstklappe mittels Doppler- und Farbduplexsonographie in Anlehnung an die Kriterien des VARC gemessen [34]. Den nach der Prothesen-Platzierung gemessenen hämodynamischen Daten kann entnommen werden, ob ein Druckgradient über der Prothese vorliegt oder ob es Hinweise für eine Protheseninsuffizienz gibt. Der ARI ist eine Methode um aus den erhobenen hämodynamischen Werten den Schweregrad einer Insuffizienz zu quantifizieren (s. Kapitel 5.4.2.2). Von Sinning et al. wurde eine solche Graduierung mittels ARI und eine Korrelation mit der Mortalität beschrieben [4]. Bislang galt die echokardiographische Bewertung der implantierten Aortenklappenprothese in der klinischen Situation als diagnostischer Standard [19, 30, 34].

Wenn bei den Untersuchungen lediglich eine leichte Insuffizienz festgestellt wird, besteht in der Regel keine Indikation eines weiteren Eingriffes; eine mittelstarke oder starke Insuffizienz ist hingegen in den meisten Fällen behandlungsbedürftig und sollte frühzeitig korrigiert werden [4, 39, 41], da das Pendelvolumen langfristig eine Herzinsuffizienz verursachen kann. Relevante Insuffizienzen werden meist bereits während des Eingriffes festgestellt und durch Nachdilatation korrigiert. Im Falle einer Fehlfunktion der Aortenprothese kann eine zweite transkatheter Aortenklappe implantiert werden (*Valve-in-valve TAVI*).

2.2 Studienprofil

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um einen Vergleich zwischen drei Methoden zur Graduierung von Klappeninsuffizienzen nach TAVI im *minimalist setting*. Es wurde sowohl die intraoperative standardisierte Angiographie als auch der ARI mit der postoperativ durchgeführten transthorakalen Echokardiographie verglichen. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, welche am *Deutschen Herzzentrum München* (DHM) durchgeführt wurde.

Die TAVI im *minimalist setting* erfolgt in Sedierung und ohne Vollnarkose. Der Eingriff erfolgt ausschließlich mit Hilfe der Fluoroskopie und Angiographie; auf eine zusätzliche transösophageale Echokardiographie wird dabei verzichtet.

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde die Prothese während des Eingriffs mit Hilfe der Angiographie und der Hämodynamik auf relevante Klappeninsuffizienzen beurteilt; zusätzlich erfolgte postoperativ eine Echokardiographie. Es wurde in dieser Studie zwischen den zwei Szenarien unterschieden: eine relevante Insuffizienz mit Indikation zur Nachbehandlung oder eine nicht relevante Insuffizienz. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Angiographie, Hämodynamik (ARI) und Echokardiographie zu einer gleichen Einschätzung einer möglichen Insuffizienz führten. Ziel dieser Studie war es, die angewandte angiographische Graduierung durch einen Vergleich mit dem Ergebnis der Echokardiographie zu validieren und zudem zu bewerten, ob die Erfassung hämodynamischer Werte (ARI) bei der Insuffizienzgraduierung von Nutzen ist.

Alle Untersuchungen wurden während des stationären Aufenthaltes der Patienten im DHM erhoben.

Die Statistik wurde in Zusammenarbeit mit dem *Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie* der *Technischen Universität München* erstellt (Kapitel 5.5).

2.3 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 401 konsekutiv behandelte Patienten mit einer hochgradigen oder symptomatischen Aortenklappenstenose eingeschlossen, denen im Zeitraum Februar 2014 bis

Januar 2017 eine *SAPIEN 3* Prothese (*Edwards Lifesciences*) im DHM kathetergestützt in Aortenklappenposition implantiert wurde. Entsprechend der Leitlinien der DGK wurde eine Aortenklappenstenose als hochgradig eingestuft, wenn bei normaler Pumpfunktion ein mittlerer Druckgradient von ≥ 40 mmHg oder eine maximale Flussgeschwindigkeit von ≥ 4 m/s vorlag oder bei eingeschränkter Pumpfunktion eine Klappenöffnungsfläche von $1,0 \text{ cm}^2$ und kleiner bestand [18]. Als symptomatische Indikation wurden Beschwerden analog der NYHA-Klassifikation II-IV, Angina pectoris und ein Zustand nach kardialer Dekompensation oder Synkopen gewertet.

Als Einschlusskriterien für die Studie galten:

- Vorliegen einer symptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose
- Empfehlung eines kathetergestützten Aortenklappenersatzes durch das *Heart Team* und schriftliches Einverständnis des Patienten für den Eingriff
- transfemorale kathetergestützte Implantation einer *SAPIEN 3* Prothese (*Edwards Lifesciences*) in Aortenklappenposition
- Durchführung des Eingriffes in Sedierung im *minimalist setting*.

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Unvollständige Dokumentation der intraoperativen Angiographie und/ oder der Echokardiographie im Rahmen der Kontrolluntersuchung vor Entlassung des Patienten bzw. innerhalb der ersten sechs Wochen nach dem Eingriff

Alle Patienten unterzeichneten bei Aufnahme in das DHM eine Einverständniserklärung zur Verwendung ihrer Daten zu Forschungs- und Studienzwecken.

2.4 Praktische Durchführung TAVI und Datenerhebung

2.4.1 Präinterventionelle Untersuchungen, Screening

Die für diese Studie verwendeten Patientendaten stammten aus der TAVI-Datenbank des DHM. Die eingeschlossenen Patienten wurden über die Nutzung der Daten aufgeklärt und unterzeichneten zuvor eine Einverständniserklärung (OBSERV TAVI-Register).

Das Risiko einer Herzoperation wurde mit Hilfe von Risikoscores, darunter dem *EuroSCORE I und II* (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*, <http://www.euroscore.org/calc.html> [21]) evaluiert, in welche die Patientendaten und Komorbiditäten einfließen.

Präoperativ wurde ein EKG, eine transthorakale Echokardiographie, eine Linksherzkatheteruntersuchung inklusive Koronarangiographie, eine EKG-getriggerte CT-Angiographie (CTA, *SOMATOM Force, 384-Schichten, Siemens*; 90-110 ml ionisiertes Kontrastmittel mit 5 ml/s – *Imeron 350, Bracco Imaging*) des Herzens sowie der thorakalen, der abdominalen Aorta und der Beckengefäße durchgeführt [5, 44]. Die CT-Bilder wurden danach auf einen digitalen Arbeitsplatz (*3-Mensio, PIE Medical*) übertragen und vermessen. Anhand der CTA-Daten erfolgte die Vermessung des Aortenklappenannuluses und die Auswahl der geeigneten Klappenprothesengröße [44, 47]. Der Verkalkungsgrad der Aortenklappe und das damit verbundene Risiko für Komplikationen wurde beurteilt. Zusätzlich wurde die Größe der Zugangsgefäße (Minimaldurchmesser 5,5 mm) vermessen. In der Echokardiographie bei Aufnahme wurde insbesondere die Aortenklappenstenose quantifiziert und die Ventrikelfunktion beurteilt. Die Herzkatheteruntersuchung wurde zum Ausschluss einer hämodynamisch relevanten koronaren Herzerkrankung durchgeführt.

2.4.2 Periinterventionelle Untersuchungen

2.4.2.1 Angiographie

Im Hybrid-Herzkatheterlabor wurden zunächst die Zugangsschleusen über die Leistengefäße gelegt: Auf der Interventionsseite die 14F- bzw. 16F- große TAVI-Schleuse und auf der gegenüberliegenden Seite eine 5F- arterielle Schleuse für einen Pigtail-Katheter und eine 6F-venöse Schleuse für eine Schrittmachersonde. Die zuvor auf einem Kathetersystem (*Commander*) gekrimpte *SAPIEN 3* Aortenklappenprothese (*Edwards Lifesciences*) wurde nach vorheriger Klappenpassage mit einem Amplatz links 1- (AL1-) Katheter und einem geraden Draht über die Interventionsseite implantiert. Der Sitz der implantierten Aortenklappenprothese wurde mittels standardisierter Aortographie überprüft und eine vereinfachte Methode zur Graduierung einer Klappeninsuffizienz angewendet [5], welche in Abbildung 7 dargestellt ist. Eine unzureichende Entfaltung der Aortenklappenprothese oder ein paravalvulärer Rückfluss konnte gegebenenfalls durch Nachdilatation behoben werden.

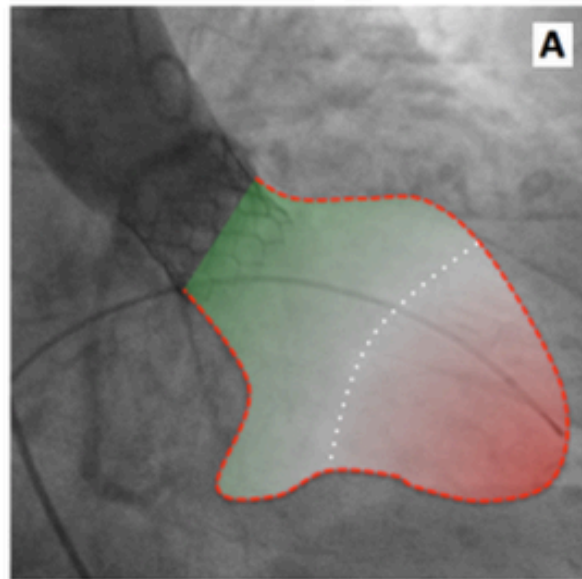
Standardaortographie:

- RAO 30°
- Pigtail ca. 1cm oberhalb des Klappenstents
- 30ml Kontrastmittel mit einer Flussrate von 20 ml/s

Beurteilung:

Bei Kontrastmittelrückfluss in den linken Ventrikel:

- Dichte des Kontrasts geringer im Ventrikel als in der Aortenwurzel: grüne Zone: triviale oder leichtgradige Insuffizienz (\leq Grad I); rote Zone: signifikante Insuffizienz ($>$ Grad I).
- Gleiche Dichte des Kontrasts im Ventrikel und Aortenwurzel: signifikante Insuffizienz ($>$ Grad I).

**Das vereinfachte, intraoperative angiographische Verfahren:**

(adaptiert aus Kronzon I, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:361-370)

Abbildung A: Erläuterung des Verfahrens; Bewerten der AI durch Beurteilung des Kontrastmittelflusses

Abbildung B: Beispiel für AI-Grad ≤ 1 in der Angiographie

Abbildung C: Beispiel für AI-Grad > 1 in der Angiographie

Abbildung 7: Angiographisches Verfahren zur Graduierung der postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz; modifiziert [5].

Die Angiographie wurde in der RAO 30°-Standardprojektion mit 30 ml Kontrastmittel und einem Fluss von 20 ml/s durchgeführt. Durch die Kontrastmittelgabe wurde der Rückfluss aus der Aorta in den linken Ventrikel während der Diastole dargestellt und im Anschluss semiquantitativ beurteilt. Die angiographische Schweregradeinteilung in AI-Grad 1-4 basiert

auf einer Modifikation des von Sandler et al. beschriebenen Prinzips zur angiographischen Quantifizierung einer Aortenklappeninsuffizienz [48]. In unserer Studie wurde ein Kontrastmittelrückfluss, welcher eine gedachte Linie in der Mitte des linken Ventrikels (weiße gestrichelte Linie in Abbildung 7A) nicht überschritt und sofern die Dichte des Kontrastmittels im linken Ventrikel geringer als in der Aorta war, als leichtgradig und nicht relevant, Grad ≤ 1 , eingestuft. Überschritt der Rückfluss-Jet jedoch die gedachte Linie in der Mitte des linken Ventrikels in Richtung Herzspitze oder war die Dichte des Jets etwa gleich wie in der Aortenwurzel, wurde von einer relevanten Insuffizienz, Grad >1 , ausgegangen. [5, 44] In dieser Studie wurde die letzte verfügbare Angiographie (Abschlussangiographie) nach Implantation bzw. Nachdilatation der Klappe verwendet, welche dann mit der nach dem Eingriff durchgeführten Echokardiographie verglichen wurde.

Die angiographischen Daten wurden im Rahmen der Studie nachträglich durch einen erfahrenen Kardiologen validiert, der keine Kenntnis von dem später durchgeführten Echokardiographie-Ergebnis hatte.

2.4.2.2 Häodynamik

Im Rahmen des Eingriffes wurden nach der Implantation der *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*) folgende häodynamische Daten erfasst: Mittels Katheter wurde zunächst der systolische und enddiastolische Druck des linken Ventrikels gemessen; anschließend wurde nach Rückzug über die Prothese der systolische und diastolische Blutdruck der Aorta erfasst, um den Gradienten über der Aortenprothese zu errechnen.

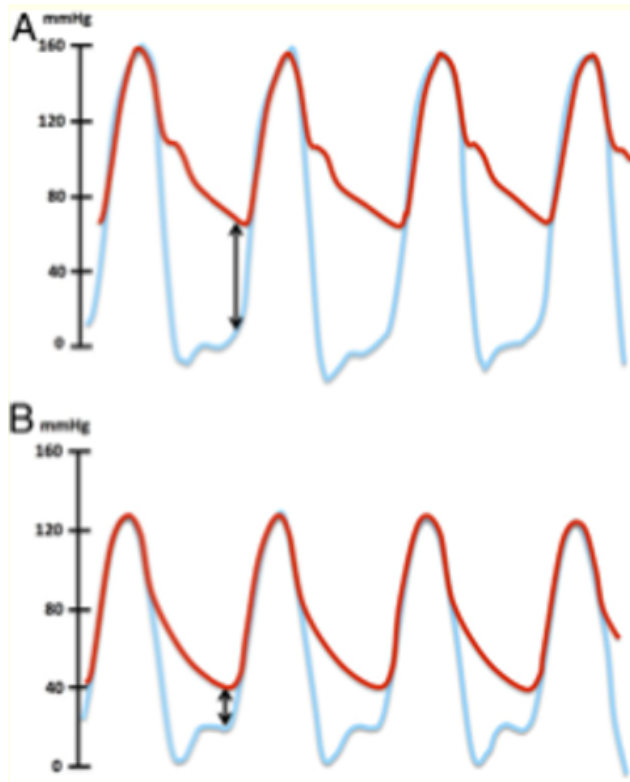
Die häodynamischen Daten wurden in einer Datenbank erfasst und in eine Excel-Tabelle eingegeben. Aus diesen häodynamischen Daten wurde, wie in Abbildung 8 beispielhaft veranschaulicht wird, der ARI mit folgender Formel berechnet [4]:

$$(DBP - LVEDP) / SBP \times 100$$

DBP = diastolischer Blutdruck; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; SBP: systolischer Blutdruck

Die häodynamische Graduierung einer Insuffizienz erfolgte über den ARI. In einer Studie von Sinning et al. 2012 wurde eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität bei einem ARI <25

beschrieben [4]. Einen ARI <25 stuften wir in Anlehnung daran als eine signifikante Insuffizienz ein.



Calculation of the AR Index: Simultaneous determination of left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) (**blue line**) and diastolic blood pressure (DBP) in the aorta (**red line**) in a patient without peri-prosthetic aortic regurgitation (periAR) (**A**) and in a patient with moderate periAR (**B**) for the calculation of the aortic regurgitation (AR) index: $([DBP - LVEDP]/SBP) \times 100$. (**A**) AR index = $([65 - 10]/160) \times 100 = 34.4$. (**B**) AR index = $([40 - 20]/130) \times 100 = 15.4$.

Abbildung 8: Beispiel für die Berechnung des ARI [4].

2.4.3 Postinterventionelle Untersuchungen

2.4.3.1 Echokardiographie

Die nach dem Eingriff und vor der Entlassung des Patienten durchgeführte Echokardiographie wurde zur Analyse genutzt. In sieben Fällen lag vor Entlassung keine postinterventionelle Echokardiographie vor, in diesen Fällen wurde eine Echokardiographie, welche innerhalb von sechs bis 13 Wochen nach dem Eingriff durchgeführt wurde, genutzt. Aus Gründen der Datenvollständigkeit wurden diese Patienten in die Analyse einbezogen. Die Auswertung der

Echokardiographie erfolgte durch erfahrene Kardiologen, die das angiographische Ergebnis nicht kannten.

Die für diese Studie relevante echokardiographische Beurteilung der Aortenprotheseninsuffizienz wurde mittels gepulster Doppler- und Farbduplexsonographie in Anlehnung an die Kriterien des VARC, beschrieben von Leon et al., in folgende Schweregrade eingeteilt: 1 (*mild*), 2 (*moderate*), 3 (*severe*) [34, 49]. In der vorliegenden Studie wurde analog zum Vorgehen von Sinning et al. lediglich zwischen den Szenarien relevante (Grad >1) und nicht relevante Insuffizienz (Grad ≤1) unterschieden [4].

Die echokardiographischen Daten wurden der DHM-TAVI-Datenbank und der Patientenakte entnommen. Als echokardiographischen Daten wurden im Rahmen der Studie der Grad der Aortenprotheseninsuffizienz verwendet.

2.4.3.2 Nachsorge

Der Patient wurde im Anschluss an die Intervention für mindestens 24 Stunden stationär überwacht. Eine lebenslange Behandlung mit Aspirin 100mg wurde eingeleitet; bei Patienten mit einer Indikation zur Antikoagulation wurde diese fortgeführt. Auf die Notwendigkeit einer Endokarditisprophylaxe wurde hingewiesen. Es wurde eine Verlaufskontrolle mit TTE nach ca. sechs Wochen geplant.

2.5 Datenberechnung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte nach den geltenden Datenschutzbestimmungen. Im Rahmen der Studie wurden Daten aus der DHM-TAVI-Datenbank und den Patientenakten entnommen und in Excel-Tabellen überführt. Die DHM-TAVI-Datenbank ist passwortgeschützt und nur für legitimierte Mitarbeiter zugänglich. Außerhalb dieser Datenbank wurden die Daten in pseudonymisierter Form bearbeitet. In Zusammenarbeit mit Dr. Michel und dem *Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München* wurden die Daten mittels Excel ausgewertet. Anhand deskriptiver Statistik wurden Mediane, erstes und drittes Quartil, der Interquartilsabstand (IQR) sowie Prozentsätze von biometrischen Daten berechnet. Die Genauigkeit (*accuracy*), Sensitivität,

Spezifität und der negative und positive prädiktive Wert wurden zur Bewertung und zum Vergleich der Verfahren ausgerechnet. Ebenso wurde der positive und negative Likelihoodquotient aus den Werten der Sensitivität und Spezifität als prävalenzunabhängige Größe berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Daten

Insgesamt wurden initial 401 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden sieben Patienten von der Analyse ausgeschlossen, da für die Studie erforderliche Daten fehlten:

Zwei Patienten verstarben ohne postoperative Echokardiographie. Davon verstarb eine 81-jährige weibliche Patientin während des Eingriffs an einer Anulusruptur mit Perikardtamponade und ein 77-jähriger männlicher Patient nach der Intervention an einem hämodynamischen Schock auf der Intensivstation. Bei fünf Patienten lag keine standardisierte Angiographie nach Implantation der Prothese vor. Somit umfasste das Studienkollektiv 394 Patienten.

In Tabelle 1 werden die Charakteristiken sowohl der Patienten des gesamten Studienkollektivs als auch separat die der Untergruppe der Patienten, deren hämodynamischen Werte gesammelt wurden, zusammengefasst.

Im gesamten Patientenkollektiv von 394 Patienten mit einem Medianalter von 81 Jahren waren männliche und weibliche Patienten zu gleichen Anteilen vertreten. Das Patientenkollektiv war nach WHO geringgradig übergewichtig: medianer *Body-Mass-Index* (BMI) 26 kg/ m². Die meisten Patienten wiesen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf: arterielle Hypertonie (88%), Hypercholesterinämie (65%), Diabetes mellitus (30%), Herzinsuffizienz vom Grad NYHA III oder IV (67%), koronare Herzerkrankung (71%). Die Baseline-Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs und der Hämodynamik-Untergruppe unterschieden sich kaum.

	Total, n = 394	Hämodynamik- Untergruppe, n = 190
Alter (Jahre), <i>Median (IQR)</i>	81 (77 - 85)	81 (77 - 85)
Weibliches Geschlecht, <i>n (%)</i>	188 (48%)	95 (50%)
BMI (kg/ m ²), <i>Median (IQR)</i>	26 (24 - 29)	26 (24 - 29)
Arterielle Hypertonie, <i>n (%)</i>	345 (88%)	163 (86%)
Hypercholesterinämie, <i>n (%)</i>	258 (65%)	126 (66%)
Diabetes mellitus, <i>n (%)</i>	117 (30%)	58 (31%)
Herzinsuffizienz Grad NYHA III oder IV, <i>n (%)</i>	265 (67%)	130 (68%)
Peripher arterielle Verschlusskrankheit, <i>n (%)</i>	45 (11%)	23 (12%)
Koronare Herzerkrankung in der Vorgeschichte, <i>n (%)</i>	280 (71%)	141 (74%)
Koronararterien-Bypass in der Vorgeschichte, <i>n (%)</i>	38 (10%)	19 (10%)
Chirurgischer Aortenklappenersatz in der Vorgeschichte, <i>n (%)</i>	12 (3%)	8 (4%)
Kreatinin-Clearance (ml/ min), <i>Median (IQR)</i>	51 (39 - 66)	49 (39 - 63)

Tabelle 1: Baseline-Charakteristiken der Patienten des gesamten Studienkollektivs und der Hämodynamik-Untergruppe

3.2 Prozedurale Daten

Die prozeduralen Charakteristiken des gesamten Studienkollektivs sowie auch separat die der Untergruppe der Patienten, bei denen hämodynamische Werte gesammelt wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Allen Patienten des Studienkollektivs wurde kathetergestützt eine *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*) implantiert. Es wurde hierfür ein transfemoraler Zugangsweg gewählt, mit Ausnahme eines Patienten, bei dem ein transcavalärer Zugang angewendet wurde.

Von dem gesamten Patientenkollektiv (n=394) erhielten 97% der Patienten eine Prädilatation der nativen Klappe vor Implantation der *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*) und bei 22% der Patienten wurde nach dem Einsetzen der Prothese diese in gleicher Sitzung nachdilatiert. Während des Eingriffs mussten aus klinischen Gründen 14% der

Patienten intubiert werden; eine transösophageale Echokardiographie wurde jedoch nicht durchgeführt. In der Hämodynamik-Untergruppe (n= 190) wurden 6% der Patienten während der Intervention intubiert.

	Total, n=394	Hämodynamik- Untergruppe, n = 190
Prädilatation	384 (97%)	182 (96%)
Nachdilatation	85 (22%)	26 (14%)
Intubation	55 (14%)	11 (6%)
<i>Valve-in-valve</i>	12 (3%)	8 (4%)

Tabelle 2: Prozedurale Charakteristiken der Patienten des gesamten Studienkollektivs und der Hämodynamik-Untergruppe

3.3 Gegenüberstellung der Angiographie und der Echokardiographie in der Bewertung einer Aortenprotheseninsuffizienz

Alle 394 Patienten erhielten eine angiographische und eine echokardiographische Graduierung einer möglichen Insuffizienz nach Implantation der *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*). Angiographisch wurde zwischen Grad ≤ 1 bei Bestehen keines bzw. nur eines geringen Rückflusses und Grad >1 bei Vorliegen eines signifikanten Rückflusses unterschieden. Ebenso wurde echokardiographisch zwischen einer relevanten Insuffizienz bei Grad >1 , oder einer nicht relevanten Insuffizienz bei Grad ≤ 1 differenziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 gegenübergestellt:

	Echokardiographie Grad >1	Echokardiographie Grad ≤ 1
Angiographie Grad >1	3	18
Angiographie Grad ≤ 1	3	370

Tabelle 3: Vergleich der Ergebnisse des AI-Grades in Echokardiographie und Angiographie, n = 394

Die Angiographie zeigte bei 21 Patienten (5%) einen relevanten Insuffizienzgrad. Die Echokardiographie deckte bei sechs Patienten (2%) eine relevante Insuffizienz auf. Unter der Voraussetzung, dass die echokardiographische Graduierung den derzeitigen diagnostischen Standard darstellt, ergibt sich für die angiographische Graduierung eine Sensitivität von 50% (3/6), eine Spezifität von 95% (370/388) und eine Genauigkeit von 95% (373/394). Der positive Likelihoodquotient liegt für das angiographische Verfahren bei 10 und der negative Likelihoodquotient bei 0,5. Der negativ prädiktive Wert des Verfahrens (Angiographie Grad ≤ 1) beträgt beim Studienkollektiv 99% (370/373) und der positiv prädiktive Wert 14% (3/21).

Insgesamt zeigte sich echokardiographisch nur bei sechs der 394 Patienten eine relevante Insuffizienz (Grad >1) über der Klappenprothese. Eine schwergradige Insuffizienz, also Grad >2 , wies keiner der Patienten nach der Intervention auf. Ebenso wurde bei keinem der Patienten ein erneuter Eingriff auf Grund einer Prothesenundichtigkeit durchgeführt.

3.4 Hämodynamik

3.4.1 Hämodynamische Daten; Analyse der Untergruppe

Insgesamt liegen bei 190 nicht selektionierten Patienten vollständige hämodynamische Daten vor. Die Baseline-Charakteristiken dieser Hämodynamik-Untergruppe sind in Kapitel 6.1 und die prozeduralen Charakteristiken in Kapitel 6.2 in Gegenüberstellung zum gesamten Patientenkollektiv beschrieben. Die hämodynamischen Daten dieser Untergruppe sind in Tabelle 4 dargestellt.

	Hämodynamik-Untergruppe, n = 190
Systolischer Blutdruck (mmHg), Aorta, Median (IQR)	132 (117-159)
Diastolischer Blutdruck (mmHg), Aorta, Median (IQR)	52 (46-61)
Systolischer Blutdruck (mmHg), linker Ventrikel, Median (IQR)	138 (120-161)
Linksventrikulärer enddiastolischer Blutdruck (mmHg), Median (IQR)	19 (13-25)
Aortic Regurgitation Index, Median (IQR)	25 (21-31)

Tabelle 4: Hämodynamische Daten nach Implantation der Prothese

3.4.2 Gegenüberstellung der Hämodynamik und der Echokardiographie in der Bewertung einer Aortenprotheseninsuffizienz

Bei den hämodynamischen Messungen wurde ein ARI <25 als Marker einer signifikanten Insuffizienz eingestuft und mit der echokardiographischen Einteilung (relevante Insuffizienz bei Grad >1 bzw. nicht relevante Insuffizienz bei Grad ≤1) verglichen. In Tabelle 5 ist eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der beiden Verfahren ersichtlich:

	Echokardiographie Grad >1	Echokardiographie Grad ≤1
ARI <25	2	90
ARI >25	0	98

Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse des AI-Grades in Echokardiographie und Hämodynamik, n = 190

Die hämodynamischen Werte zeigten bei 92 der 190 Patienten (48%) eine signifikante Insuffizienz (ARI <25). Im Vergleich dazu zeigte die Echokardiographie nur bei zwei Patienten (1%) eine signifikante Insuffizienz (Grad >1). Somit ergibt sich für die hämodynamische Graduierung mittels ARI im Vergleich zur Echokardiographie eine Sensitivität von 100% (2/2), eine Spezifität von 52% (98/188) und eine Genauigkeit von 53% (100/190). Daraus berechnet sich ein positiver Likelihoodquotient von 2,1 und ein negativer Likelihoodquotient von 0 für

das Graduierungsverfahren mittels ARI. Der negativ prädiktive Wert des ARI liegt bei 100% (98/98), der positiv prädiktive Wert hingegen bei 2% (2/92).

4 Diskussion

Grundlage der vorliegenden Dissertation ist die Graduierung von paravalvulären Insuffizienzen nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz im *minimalist setting*. Bei der hier vorgestellten Durchführung der TAVI im *minimalist setting* wurde unter Verzicht auf die transösophageale Echokardiographie die Aortenprothese unter alleiniger angiographisch-fluoroskopischer Steuerung in leichter Analgosedierung (*conscious sedation*) implantiert.

Ziel der vorliegenden Studie war die Validierung verschiedener Verfahren zur Beurteilung einer Protheseninsuffizienz. Der Grad der Aortenprotheseninsuffizienz wurde in der standardisierten Angiographie und mittels hämodynamischer Daten in Form des ARI mit der postoperativen transthorakalen Echokardiographie als diagnostischem Goldstandard verglichen.

In der vorliegenden Studie zeigte die Implantation der *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*) in Aortenklappenposition exzellente Ergebnisse bei der Durchführung einer TAVI im *minimalist setting*. Nach Implantation zeigte sich bei keinem Patienten in der Echokardiographie eine schwere AI (Grad >2). Überhaupt wiesen nur sechs der 394 Patienten (2%) des Studienkollektivs eine relevante Protheseninsuffizienz (Grad >1) nach TAVI auf. Bei keinem der Patienten des Studienkollektivs wurde eine erneute Intervention aufgrund einer Klappenundichtigkeit durchgeführt.

Die Durchführung der rein angiographisch geleiteten TAVI im *minimalist setting* ohne intraoperative transösophageale Echokardiographie erwies sich insgesamt als sicheres Verfahren. Insbesondere verdeutlicht die hohe Spezifität von 95%, dass mit diesem Verfahren eine behandlungsbedürftige AI zuverlässig ausgeschlossen werden kann. Die genutzte Angiographie zeigt im Vergleich zu den Ergebnissen der Echokardiographie nur eine geringe Sensitivität von 50% und einen positiv prädiktiven Wert von 14% in der Erfassung von relevanten Protheseninsuffizienzen. Damit erscheint die Angiographie allerdings nur geeignet, eine relevante Insuffizienz nach transkatheter Aortenklappenimplantation auszuschließen. Es war diesbezüglich zu berücksichtigen, dass einerseits die angiographische Beurteilung semiquantitativ und untersucherabhängig war und andererseits in dieser Studie nur eine kleine Fallzahl von sechs Patienten mit relevanter Insuffizienz beobachtet wurde, wodurch eine Verzerrung möglich war und Zufälle möglicherweise mehr an Bedeutung gewinnen konnten. Wenn man die gesamten Ergebnisse der Echokardiographie und Angiographie miteinander

vergleicht und die Genauigkeit (*accuracy*) des Verfahrens von 95% sowie als prävalenzunabhängige Größe den positiven Likelihoodquotient von 10 betrachtet, zeigt sich, dass die Ergebnisse der Echokardiographie und der Angiographie zum größten Teil übereinstimmen.

Hämodynamische Daten erwiesen sich zum Nachweis von relevanten Protheseninsuffizienzen als wenig präzise. Sinning et al. beschrieben eine enge Korrelation des ARI mit dem Grad der AI [4]. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine solche Korrelation nicht. Bei 48% der Patienten der Hämodynamik-Untergruppe (n=190) fand sich ein niedriger ARI (<25), jedoch wies die Mehrzahl dieser Fälle keine signifikante Protheseninsuffizienz auf; die Echokardiographie ergab lediglich bei zwei Patienten eine relevante Insuffizienz. Hämodynamische Messungen der Druckverhältnisse in dem linken Ventrikel und der Aorta sind zeitaufwendig, bei nicht simultaner Druckmessung fehlerbehaftet und nach den vorliegenden Ergebnissen zu ungenau, um eine relevante Insuffizienz nachzuweisen. Es fand sich ein positiver Likelihoodquotient von nur 2,1.

Insgesamt stellt die angiographisch geführte TAVI mit der *SAPIEN* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*) in einem *minimalist setting* ein sicheres und valides Behandlungsverfahren für eine hochgradige Aortenklappenstenose dar. Eine Graduierung in mehrere Schweregrade der Protheseninsuffizienzen nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz durch die standardisierte Angiographie ist zur Entscheidungsfindung, ob eine Nachbehandlung notwendig ist, von untergeordneter Bedeutung. Die ausgezeichneten Ergebnisse der Intervention im *minimalist setting* zeigen eindrucksvoll, dass auf die mit Risiken behaftete Vollnarkose im Rahmen der Intervention häufig verzichtet werden kann [5, 44].

Die Ergebnisse der Studie wurden durch einige Faktoren limitiert:

Die Echokardiographie ergab nur wenige Fälle von relevanter Protheseninsuffizienz nach dem kathetergestützten Aortenklappenersatz. Diese geringe Rate von 2% der Patienten des Studienkollektivs (*low-event rate*) kann andererseits auch als *selection bias* gewertet werden. Der retrospektive Charakter der Studie verursacht naturgemäß systematische und nicht systematische Fehler bei der Auswertung der Daten, die sich nicht kontrollieren lassen. Hierzu zählen insbesondere die Beschränkung der Beurteilung auf eine einzelne angiographische Projektion sowie die nicht-zeitgleiche Messung der Druckkurven in linkem Ventrikel und Aorta. Als weitere Limitation der Studie ist die monozentrische Durchführung am DHM

hervorzuheben. Weitere prospektive und multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen sind erforderlich, um diesen neuen Ansatz bei der Durchführung der TAVI weiter zu validieren.

5 Zusammenfassung

Als Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose kommt ein offen-chirurgischer Aortenklappenersatz und ein kathetergestützter Aortenklappenersatz (TAVI) in Frage. Mittlerweile werden mehr Patienten kathetergestützt behandelt als offen operiert. Die gute Studienlage und die neuen amerikanischen und europäischen Guidelines unterstützen diesen Trend. Der kathetergestützte Aortenklappenersatz wurde klassischerweise mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie durchgeführt. In unserer Studie wurde hingegen für die TAVI ein Vorgehen im *minimalist setting* gewählt, welches sich dadurch auszeichnet, dass die Implantation in Analgosedierung rein angiographisch-fluoroskopisch und ohne transösophageale Echokardiographie durchgeführt wird. Dadurch kann auf eine Vollnarkose und die damit einhergehenden Risiken verzichtet werden.

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz ist mittlerweile ein sehr sicheres Behandlungsverfahren, jedoch ist er wie jeder Eingriff mit gewissen Risiken und Komplikationen verbunden. Eine häufige Komplikation nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz ist eine Undichtigkeit (AI) der implantierten Prothese. Dabei wird zwischen paravalvulären und den selteneren valvulären Insuffizienzen unterschieden, bei denen ein Rückfluss an der Klappe vorbei bzw. zentral durch die Klappe hindurch stattfindet.

Eine Graduierung von Insuffizienzen nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz kann anhand verschiedener Verfahren durchgeführt werden. In der vorliegenden Studie wurde eine Graduierung einer möglichen Insuffizienz der implantierten *SAPIEN 3* transkatheter Herzklappe (*Edwards Lifesciences*) mittels drei verschiedener Verfahren vorgenommen: 1. die intraoperative Angiographie, 2. der Rückzuggradient zur Berechnung des ARI und 3. die postoperative Echokardiographie. Beim Vergleich der Verfahrensergebnisse wurde zwischen zwei Szenarien, einer relevanten AI (>1) und einer nicht relevanten AI (≤ 1), unterschieden.

In diese Studie wurden 401 konsekutiv behandelte Patienten eingeschlossen, denen aufgrund einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose im Zeitraum Februar 2014 bis Januar 2017 eine *SAPIEN 3* Aortenprothese (*Edwards Lifesciences*) im *Deutschen Herzzentrum München* kathetergestützt im *minimalist setting* implantiert wurde.

Für die Graduierung der AI durch die Angiographie wurde ein standardisiertes, vereinfachtes Vorgehen gewählt, welches sich an einem Verfahren der angiographischen Beurteilung der

Aortenklappeninsuffizienz nach Sandler et al. orientiert. In der vorliegenden Studie wurde eine visuelle Beurteilung des Kontrastmittelrückflusses durchgeführt und eine Graduierung lediglich in eine nicht relevante AI, Grad ≤ 1 , und in eine relevante AI, Grad > 1 , vorgenommen.

Die Graduierung der AI mittels hämodynamischer Daten wurde anhand des *Aortic Regurgitation Index* (ARI) vorgenommen. Nach Implantation der Prothese wurden bei 190 nicht selektionierten Patienten aus dem Studienkollektiv mittels Rückzug hämodynamische Daten gesammelt, aus welchen der ARI berechnet wurde: $(DBP - LVEDP) / SBP \times 100$, wobei *DBP = diastolischer Blutdruck; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; SBP: systolischer Blutdruck*. In Anlehnung an eine Studie von Sinning et al. von 2012, bei der eine erhöhte Einjahres-Mortalität bei Patienten mit einem ARI < 25 beschrieben wurde, bewerteten wir gleichermaßen diesen Grenzwert als Maßstab für eine signifikante Insuffizienz.

Nach dem Eingriff und vor Entlassung erfolgte eine echokardiographische Kontrolle der implantierten Prothese. Die Beurteilung der AI in der transthorakalen Echokardiographie wurde mittels gepulster Doppler- und Farbduplexsonographie in Anlehnung an die VARC-Kriterien vorgenommen und in folgende Schweregrade eingeteilt: 1 (*mild*), 2 (*moderate*), 3 (*severe*). Als signifikant wurden moderate und schwere echokardiographisch nachgewiesene Insuffizienzen (Grad > 1) bewertet.

Nachdem initial 401 Patienten für den Vergleich der drei Methoden zur Insuffizienzgraduierung nach TAVI in die Studie eingeschlossen wurden, umfasste nach Ausschluss von sieben Patienten das Studienkollektiv 394 Patienten.

Die Echokardiographie ergab bei sechs der 394 Patienten (2%) eine relevante Insuffizienz (Grad > 1). Angiographisch wiesen 21 Patienten (5%) eine relevante Insuffizienz auf (Grad > 1). In der Hämodynamik-Untergruppe (n=190) wiesen 92 Patienten (48%) anhand der hämodynamischen Werte eine signifikante Insuffizienz (ARI < 25) auf, echokardiographisch (Grad > 1) jedoch nur zwei Patienten (1%). Vorausgesetzt, dass die echokardiographische Graduierung einer Protheseninsuffizienz den aktuellen Goldstandard darstellt, weist das angiographische Graduierungsverfahren eine Spezifität von 95%, eine Sensitivität von 50%, einen negativ prädiktiven Wert von 99% und einen positiv prädiktiven Wert von 14% auf. Somit ergibt sich für die angiographische Insuffizienzgradierung insgesamt eine Genauigkeit von 95%, ein positiver Likelihoodquotient von 10 und ein negativer Likelihoodquotient von

0,5. Das hämodynamische Graduierungsverfahren anhand des ARI ergibt im Vergleich zur Echokardiographie eine Spezifität von 52%, eine Sensitivität von 100%, einen negativ prädiktiven Wert von 100% und einen positiv prädiktiven Wert von 2%. Die Genauigkeit dieses Graduierungsverfahrens mittels ARI beläuft sich somit auf 53%, der positive Likelihoodquotient auf 2,1 und der negative Likelihoodquotient auf 0.

Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit einem retrospektiven Format. Die Studie ist zudem dadurch limitiert, dass nur wenige Patienten (2%) eine relevante Protheseninsuffizienz nach TAVI aufwiesen und somit die Daten keine sichere Aussage über die Präzision der Graduierung ermöglichen.

Insgesamt zeigt sich, dass die angiographisch gesteuerte TAVI im *minimalist setting* ein valides und sicheres Therapieverfahren ist: Nur sechs der 394 Patienten (2%) wiesen nach dem Eingriff echokardiographisch eine relevante Insuffizienz auf und bei keinem dieser Patienten musste ein weiterer Eingriff durchgeführt werden. Die angiographische AI-Graduierung weist jedoch eine niedrige Sensitivität und einen niedrigen positiv prädiktiven Wert auf und eignet sich somit nur zum Ausschluss relevanter Aortenklappeninsuffizienzen. Die hämodynamische Graduierung mittels ARI ergibt eine niedrige Spezifität, einen niedrigen positiv prädiktiven Wert und eine niedrige Genauigkeit und erscheint somit wenig hilfreich in dem Aufdecken einer signifikanten Protheseninsuffizienz.

Die Studie konnte eindrucksvoll demonstrieren, dass die TAVI im *minimalist setting* mit angiographischer Graduierung einer potentiellen valvulären oder paravalvulären Insuffizienz effektiv und sicher durchgeführt werden kann. Prospektive und multizentrische Studien sind erforderlich, um dieses vielversprechende Verfahren abschließend zu validieren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] V. T. Nkomo, J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott, and M. Enriquez-Sarano, "Burden of valvular heart diseases: a population-based study," *Lancet*, vol. 368, no. 9540, pp. 1005-11, Sep 16 2006, doi: 10.1016/s0140-6736(06)69208-8.
- [2] H. Baumgartner *et al.*, "Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen," *Der Kardiologe*, vol. 12, no. 3, pp. 184-193, 2018/06/01 2018, doi: 10.1007/s12181-018-0256-3.
- [3] Edwards. *Aortenklappenstenose*. (2014). Edwards Lifesciences Corporation. Accessed: 27.01.2020.
- [4] J. M. Sinning *et al.*, "Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation," *J Am Coll Cardiol*, vol. 59, no. 13, pp. 1134-41, Mar 27 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.048.
- [5] I. Kronzon *et al.*, "Optimal imaging for guiding TAVR: transesophageal or transthoracic echocardiography, or just fluoroscopy?," *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 8, no. 3, pp. 361-70, Mar 2015, doi: 10.1016/j.jcmg.2015.01.003.
- [6] R. O. Bonow *et al.*, "2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons," *Circulation*, vol. 118, no. 15, pp. e523-661, Oct 7 2008, doi: 10.1161/circulationaha.108.190748.
- [7] B. F. Stewart *et al.*, "Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 29, no. 3, pp. 630-634, 1997/03/01/ 1997, doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00563-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3).

- [8] J. I. E. Hoffman and S. Kaplan, "The incidence of congenital heart disease," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 39, no. 12, pp. 1890-1900, 2002/06/19/2002, doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7).
- [9] D. Mathey and J. Schofer, *Invasive Kardiologie*. Springer-Verlag, 1991, pp. 148-155.
- [10] R. Zotz and S. Genth, "Herzklappenerkrankungen," in *Interventionen am Herzen*. Berlin: Springer Verlag, 1995, ch. 3.2, pp. 161-191.
- [11] P. Généreux *et al.*, "Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage," *European Heart Journal*, vol. 38, no. 45, pp. 3351-3358, 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx381.
- [12] R. Bing, J. L. Cavalcante, R. J. Everett, M.-A. Clavel, D. E. Newby, and M. R. Dweck, "Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis," *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 12, no. 2, pp. 283-296, 2019/02/01/2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.026>.
- [13] T. A. Treibel *et al.*, "Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 71, no. 8, pp. 860-871, 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.035.
- [14] T. A. Pawade, D. E. Newby, and M. R. Dweck, "Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 66, no. 5, pp. 561-577, 2015/08/04/2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.066>.
- [15] S. E. P. New and E. Aikawa, "Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification," *Circ Res*, vol. 108, no. 11, pp. 1381-1391, 2011, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
- [16] P. Harris and L. Kuppurao, "Quantitative Doppler echocardiography," *BJA Education*, vol. 16, no. 2, pp. 46-52, 2015, doi: 10.1093/bjaceaccp/mkv015.
- [17] S. Sasayama, J. Ross, D. Franklin, C. M. Bloor, S. Bishop, and R. B. Dilley, "Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload," *Circ Res*, vol. 38, no. 3, pp. 172-8, Mar 1976, doi: 10.1161/01.res.38.3.172.

- [18] J. J. Bax *et al.*, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., Ed. *Management von Herzklappenerkrankungen* (ESC/ EACTS Pocket Guidelines). Börm Bruckmeier Verlag GmbH, 2017, p. 67.
- [19] H. Baumgartner *et al.*, "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease," *Eur Heart J*, vol. 38, no. 36, pp. 2739-2791, Sep 21 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- [20] D.-H. Kang *et al.*, "Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 2, pp. 111-119, 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1912846.
- [21] EuroSCORE. "euroSCORE interactive calculator." EuroSCORE Study Group. <http://www.euroscore.org/calc.html> (accessed 23.03.20).
- [22] STS-Score. "STS Short-Term Risk Calculator." The Society of Thoracic Surgeons. <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> (accessed 17.05.20).
- [23] M. B. Leon *et al.*, "Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 17, pp. 1597-1607, 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
- [24] J. Aumiller, "10 Jahre CE-Zulassung für TAVI," *CardioVasc*, vol. 18, no. 1, pp. 14-14, 2018/02/01 2018, doi: 10.1007/s15027-018-1297-z.
- [25] A. Cribier *et al.*, "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description," *Circulation*, vol. 106, no. 24, pp. 3006-8, Dec 10 2002, doi: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
- [26] H. Eggebrecht and R. H. Mehta, "Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly," *EuroIntervention*, vol. 14, no. 15, pp. e1549-e1552, Feb 8 2019, doi: 10.4244/eij-d-18-01010.

- [27] C. R. Smith *et al.*, "Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients," *N Engl J Med*, vol. 364, no. 23, pp. 2187-98, Jun 9 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
- [28] M. B. Leon *et al.*, "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients," *New England Journal of Medicine*, vol. 374, no. 17, pp. 1609-1620, 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
- [29] M. J. Mack *et al.*, "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients," *New England Journal of Medicine*, vol. 380, no. 18, pp. 1695-1705, 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
- [30] J. L. Zamorano *et al.*, "EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease," *Eur Heart J*, vol. 32, no. 17, pp. 2189-2194, Sep 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr259.
- [31] Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen - IQTIG. "Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2018, Aortenklappenchirurgie, isoliert (Kathetergestützt), Qualitätsindikatoren und Kennzahlen." https://iqtig.org/downloads/auswertung/2018/hchaortkath/QSKH_HCH-AORT-KATH_2018_BUAW_V02_2019-07-23.pdf (accessed 06.02.2019).
- [32] R. Zahn *et al.*, "Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry," *European Heart Journal*, vol. 32, no. 2, pp. 198-204, 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehq339.
- [33] H. Eggebrecht, "Transkatheter-Aortenklappenersatz: Notfalloperationen rückläufig," *Deutsches Ärzteblatt*, vol. 115, no. 44, pp. 27-30, November 2, 2018 2018, doi: 10.3238/PersKardio.2018.11.02.05.
- [34] M. B. Leon *et al.*, "Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium," *J Am Coll Cardiol*, vol. 57, no. 3, pp. 253-69, Jan 18 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.005.

- [35] A. P. Kappetein *et al.*, "Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2)," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 42, no. 5, pp. S45-S60, 2012, doi: 10.1093/ejcts/ezs533.
- [36] J. G. Webb *et al.*, "Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis," *Circulation*, vol. 116, no. 7, pp. 755-63, Aug 14 2007, doi: 10.1161/circulationaha.107.698258.
- [37] J. Rodés-Cabau *et al.*, "Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk: Acute and Late Outcomes of the Multicenter Canadian Experience," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 11, pp. 1080-1090, 2010/03/16/ 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.014>.
- [38] C. Tamburino *et al.*, "Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis," *Circulation*, vol. 123, no. 3, pp. 299-308, Jan 25 2011, doi: 10.1161/circulationaha.110.946533.
- [39] K. Goel and M. F. Eleid, "Paravalvular Leak in Structural Heart Disease," *Current Cardiology Reports*, vol. 20, no. 3, p. 18, 2018/03/06 2018, doi: 10.1007/s11886-018-0959-x.
- [40] M. Haensig *et al.*, "Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 41, no. 6, pp. 1234-1241, 2012, doi: 10.1093/ejcts/ezr244.
- [41] M. Eleid, "Interventional management of paravalvular leak," *Heart*, vol. 104, no. 21, pp. 1797-1802, Nov 2018, doi: 10.1136/heartjnl-2017-312454.
- [42] H. G. H. Thyregod *et al.*, "Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk,"

- Circulation*, vol. 139, no. 24, pp. 2714-2723, 2019, doi:
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036606.
- [43] A. Shivaraju *et al.*, "Overexpansion of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve: A Feasibility Study," *JACC Cardiovasc Interv*, vol. 8, no. 15, pp. 2041-2043, Dec 28 2015, doi: 10.1016/j.jcin.2015.10.006.
- [44] A. M. Kasel *et al.*, "Standardized methodology for transfemoral transcatheter aortic valve replacement with the Edwards Sapien XT valve under fluoroscopy guidance," *J Invasive Cardiol*, vol. 26, no. 9, pp. 451-61, Sep 2014.
- [45] O. Husser *et al.*, "Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry," *JACC: Cardiovascular Interventions*, vol. 11, no. 6, pp. 567-578, 2018/03/26/ 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.12.019>.
- [46] R. D. Sellers, M. J. Levy, K. Amplatz, and C. W. Lillehei, "Left Retrograde Cardioangiography in Acquired Cardiac Disease: Technique, Indications and Interpretations in 700 Cases," *Am J Cardiol*, vol. 14, pp. 437-47, Oct 1964, doi: 10.1016/0002-9149(64)90027-x.
- [47] A. M. Kasel *et al.*, "Standardized imaging for aortic annular sizing: implications for transcatheter valve selection," *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 6, no. 2, pp. 249-62, Feb 2013, doi: 10.1016/j.jcmg.2012.12.005.
- [48] H. Sandler, H. T. Dodge, R. E. Hay, and C. E. Rackley, "Quantitation of valvular insufficiency in man by angiocardiography," *Am Heart J*, vol. 65, pp. 501-13, Apr 1963.
- [49] W. A. Zoghbi *et al.*, "Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch

of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography," *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 22, no. 9, pp. 975-1014, Sep 2009, doi: 10.1016/j.echo.2009.07.013.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen tiefen Dank aussprechen, die mich unterstützt haben und zum Gelingen der Promotionsarbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. med. M. Kasel danke ich für die Vergabe dieses interessanten Forschungsthemas, die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Betreuung während der Promotionsdauer.

Herrn Dr. med. J. Michel danke ich für die umfassende Einarbeitung, die gute Zusammenarbeit und die stetige Unterstützung durch wertvolle Ratschläge.

Frau Prof. I. Ott danke ich für die Unterstützung des Promotionsprojektes und die hilfreichen Anregungen.

Ich danke meiner Arbeitsgruppe für ihren wichtigen Beitrag zu diesem Forschungsprojekt.

Und schließlich möchte ich meinen besonderen Dank meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld und Unterstützung und kontinuierliche Ermutigung während meiner gesamten Ausbildung und meiner Promotion aussprechen.