

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Einfluss der schweren LVOT-Verkalkung auf peri-prozedurale
Komplikationen und Mortalität nach kathetergestütztem
Aortenklappenersatz

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von Sarah Jochheim

aus Bochum

München 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Julinda Mehilli
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann
Prof. Dr. med. Bernhard Heindl
Prof. Dr. Prof. h. c. Calin Vicol

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2021

Meinen Eltern gewidmet.

AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AVC	Aortenklappen-Komplex
BEV	Ballon-expandierbare Klappe
CABG	Bypassoperation
CF	Kalibrationsfaktor
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronische Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CVE	Zerebrovaskuläre Ereignisse
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfield Einheiten
LCA	linke Koronararterie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MDCT	Multidetector Computertomographie
NPM	Herzschrittmacher-Neuimplantation
NSCA_{LVOT}	keine schwere LVOT-Verkalkung
NYHA	New York Heart Association
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Koronarintervention
PVL	Paravalvuläre Insuffizienz
RCA	rechte Koronararterie
ROC	Receiver-operating curve statistics
SAVR	Operativer Aortenklappenersatz
SCA_{LVOT}	schwere LVOT-Verkalkung
SD	Standardabweichung
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VARC-2	Valve Academic Research Consortium-2

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS	1
2	EINLEITUNG	2
2.1	DIE AORTENKLAPPENSTENOSE.....	2
2.1.1	DEFINITION, PRÄVALENZ UND ÄTIOLOGIE	2
2.1.2	SYMPTOMATIK	3
2.1.3	DIAGNOSTIK.....	4
2.1.4	STELLENWERT DER COMPUTERTOMOGRAPHIE.....	6
2.1.5	THERAPIEOPTIONEN	6
2.1.6	DER KATHETERGESTÜTZTE AORTENKLAPPENERSATZ IM KONTEXT UNTERSCHIEDLICHER RISIKOGRUPPEN	9
2.2	ZIELE DER ARBEIT	12
3	METHODIK	13
3.1	PATIENTENPOPULATION UND STUDIENDESIGN	13
3.2	PROZEDUR.....	13
3.3	PRÄ-INTERVENTIONELLE BILDAQUISITION	14
3.4	QUANTIFIZIERUNG DES KALKVOLUMENS	14
3.5	ENDPUNKTE	17
3.6	STATISTIK	17
4	ERGEBNISSE	19
4.1	QUANTIFIZIERUNG DER AORTENKLAPPEN- UND LVOT-VERKALKUNG	22
4.2	OUTCOME	22
4.3	UNABHÄNGIGE PRÄDIKTOREN FÜR DAS DEVICE-VERSAGEN	24
5	DISKUSSION	27
6	ZUSAMMENFASSUNG	30
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	31
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	39
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	40
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	41
11	DANKSAGUNG	42

2 Einleitung

2.1 Die Aortenklappenstenose

2.1.1 Definition, Prävalenz und Ätiologie

Bei der Aortenklappenstenose (AS) handelt es sich um eine hämodynamisch relevante Einengung des Aortenklappenapparates unterschiedlicher Genese. Die AS ist das häufigste Herzklappenvitium weltweit. Die Prävalenz steigt exponentiell mit zunehmendem Alter (Daniel et al. 2006). Mit einer Prävalenz von 2-8% bei den über 65-Jährigen ist die AS nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit, die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt (Nkomo et al. 2006, Osnabrugge et al. 2013, Lindroos et al. 1993, Stewart et al. 1997). Es leiden 9,8% der über 80-Jährigen an einer AS (Eveborn et al. 2013). Sobald eine hochgradige AS symptomatisch wird, ist diese mit einer 2-Jahres-Mortalität von rund 50% assoziiert (Otto et al. 2000). Die häufigste Ursache einer AS (81.9%), ist laut der "Euro Heart Survey on Valvular Heart disease" die degenerative Veränderung des Klappenapparates, gefolgt von der AS rheumatischer Genese (11.2%) sowie der kongenitalen bikuspiden Klappe (5.4%) (**Abbildung 1**) (Iung et al. 2003). Die übrigen Ursachen bilden die Endokarditiden und andere seltene Erkrankungen (Olszowska et al. 2011). Im Hinblick auf die steigende Lebenserwartung und der aktuellen Entwicklung des demographischen Wandels und der Altersstruktur der Bevölkerung wird vermutlich die Inzidenz und Prävalenz der degenerativ verursachten Form der AS noch weiter ansteigen und an Bedeutung stetig zunehmen.

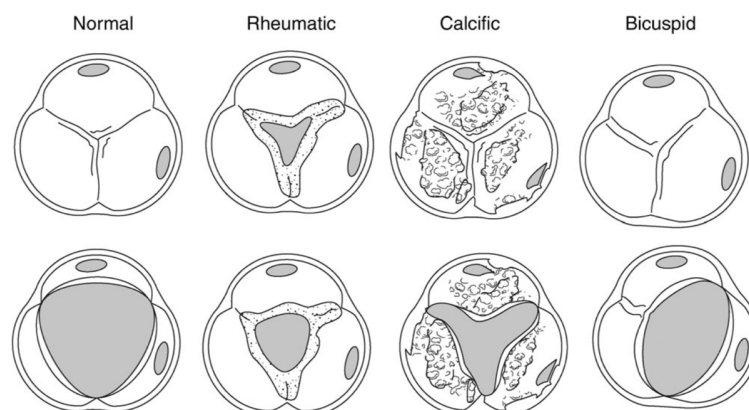


Abbildung 1. Ätiologie der AS - Morphologie der rheumatischen AS, kalkifizierenden AS und bikuspiden AS (Baumgartner et al. 2009)

2.1.2 Symptomatik

Die hochgradige AS verläuft häufig asymptomatisch. Im weiteren Verlauf kommt es zur zunehmenden Druckbelastung im Bereich des linken Ventrikels. Unbehandelt ist die hochgradige AS mit einer mittleren Überlebensrate von 50% nach 2 Jahren und nur ca. 12-20% nach 5 Jahren mit einem schlechten Outcome assoziiert (Clark et al. 2012, Otto et al. 2000).

Typische Symptome der hochgradigen AS sind:

- Dyspnoe
- Angina pectoris (AP)
- Schwindel bzw. Synkope

Das häufigste Symptom der AS ist die Dyspnoe. Über zwei Drittel der Patienten leiden an einer Dyspnoe-Symptomatik, welche typischerweise bei Belastung auftritt. Das Auftreten von Angina pectoris (AP) unter Belastung ist ebenfalls ein typisches Symptom. Auch in Abwesenheit einer relevanten koronaren Herzerkrankung kann es im Rahmen der Erkrankung zu einer myokardialen Ischämie kommen. Die Pathogenese beruht hierbei auf einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf, der verursacht wird durch eine kompensatorische LV-Hypertrophie und daraus resultierender reduzierter koronarer Flussreserve (Otto et al. 2014). Ca. 10% aller Patienten mit hochgradiger AS klagen über Schwindel oder Synkopen. Diese sind ebenfalls belastungsinduziert und Ausdruck einer verminderten Durchblutung des Gehirns. Die Herzinsuffizienz tritt meist erst als Spätfolge der hochgradigen AS auf und ist mit einer tendentiell schlechteren Prognose vergesellschaftet (**Abbildung 2.**) (Ross and Braunwald et al. 1968).

Die linksventrikuläre Hypertrophie führt zu einem erhöhten enddiastolischen Druck, der sich über den linken Vorhof und die pulmonalen Gefäße auf das rechte Herz überträgt. Dieser erhöhte rechtsventrikuläre Druck kann sich klinisch als Belastungsdyspnoe und Beinödeme manifestieren. Zusätzlich kommt es durch die zunehmende Hypertrophie zu einer linksventrikulären, systolischen Dysfunktion, die ebenfalls zu Ruhe- und Belastungsdyspnoe führen kann (Czarny et al. 2014).

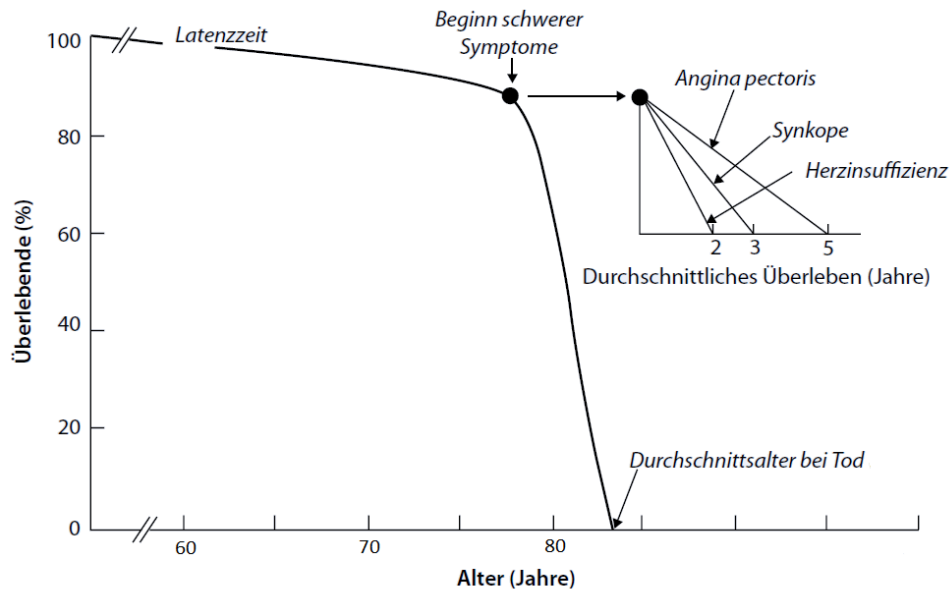


Abbildung 2. Krankheitsverlauf bei AS mit durchschnittlicher Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten von Symptomen (Adaptiert nach Ross and Braunwald 1968)

2.1.3 Diagnostik

In der Auskultation kann man meist ein spindelförmiges Holosystolikum mit *Punctum maximum* über dem 2. Intercostalraum rechts ableiten. Häufig wird dieses zusätzlich noch auf beiden Seiten in die supraaortalen Gefäße fortgeleitet. Eine kleine Puls-Amplitude mit langsamer Zunahme ist ebenfalls typisch für eine fortgeschrittene AS (*Pulsus parvus et tardus*). Wichtigster Bestandteil im Rahmen der Diagnosefindung stellt die transthorakale Echokardiographie (TTE) dar. Basierend auf den Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften verbleibt die TTE der diagnostische Goldstandard zur Diagnose der AS (Baumgartner et al. 2017, Nishimura et al. 2017).

Neben der anatomischen und morphologischen Beurteilung des Aortenklappenapparates, können hier auch hämodynamische Parameter und Verkalkungen evaluiert werden. Darüberhinaus kann die Aortenklappenöffnungsfläche mittels bestimmter messtechnischer Verfahren errechnet werden. Zudem kann der Verkalkungsgrad semiquantitativ beschrieben werden (Baumgartner et al. 2017):

- leichtgradig: wenige echoreiche Areale mit wenig Schallschatten
- mittelgradig: viele größere Areale mit hoher Echogenität
- hochgradig: ausgeprägte Verdickung und Verkalkung mit deutlichen Schallschatten

Für die genaue Verifizierung und Quantifizierung sollen nach der morphologischen Beurteilung auch dopplerechokardiographische Messungen durchgeführt werden. Hierfür sehen die europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften stufenweises Vorgehen vor (**Abbildung 3**).

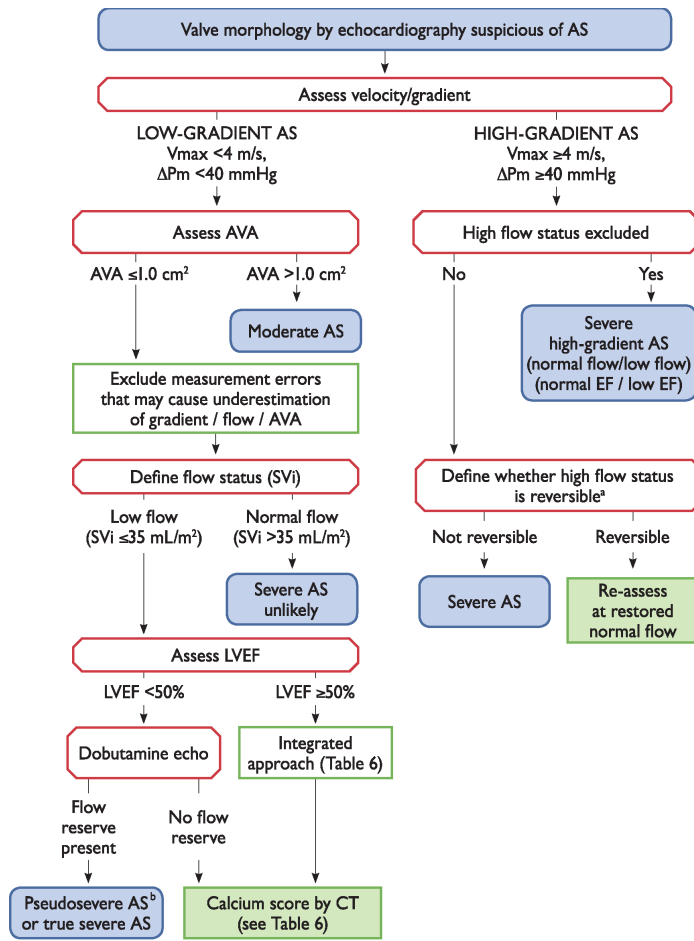


Abbildung 3. Stufenweises Vorgehen bei Verdacht auf eine AS (Baumgartner, Falk, Bax, De Bonis, Hamm, Holm, Iung, Lancellotti, Lansac, Muñoz, et al. 2017)

Folgende Parameter sind zur genauen Quantifizierung der AS notwendig:

- Maximale Geschwindigkeit (V max)
- Mittlerer Druckgradient über der Klappe (p mean)
- Aortenklappenöffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung (AÖF)

2.1.4 Stellenwert der Computertomographie

Die Kontrastmittel-gestützte Computertomographie (CTA) ist ein zentrales bildgebendes Verfahren, das sowohl zur prä-prozeduralen Diagnostik und Planung, als auch zur Identifikation von Risikofaktoren vor TAVI eingesetzt wird. Die CTA ist der trans-ösophagealen Echokardiographie (TEE) hinsichtlich der genaueren Beurteilung der Aortenwurzel überlegen (Jilaihawi et al. 2013). Darüber hinaus erlaubt die CTA eine genaue Beurteilung der peripheren Zugangswege und die Verteilung, Lokalisation und Quantifizierung von valvulären und sub-valvulären Verkalkungen. Durch die Quantifizierung der valvulären Kalklast mittels Kalkscore konnte der Schweregrad und die Relevanz einer Low-flow Low-Gradient AS bestimmt werden. Hierdurch kann die therapeutische Entscheidung zusammen mit wichtigen klinischen Aspekten bei diesen Patienten vereinfacht werden (**Abbildung 3**) (Clavel et al. 2014).

In einer Vielzahl von Studien konnte die valvuläre Verkalkung als Prädiktor für das Outcome nach TAVI identifiziert werden (Leber et al. 2013, Clavel et al. 2014, Barbanti et al. 2013, Khalique et al. 2014). Neben einem erhöhten Risiko für peri-prozedurale Komplikationen, Reizleitungsstörungen, para-valvulären Aortenklappeninsuffizienzen oder Prothesenmalposition, erscheint ein gewisser Verkalkungsgrad zur adäquaten Verankerung der Prothese notwendig zu sein. Der Einfluss subvalvulärer Verkalkungen ist bisweilen nicht systematisch erforscht worden und ist Bestandteil dieser Arbeit.

2.1.5 Therapieoptionen

2.1.5.1 Konservative Therapie

Die medikamentös konservative Therapie der AS spielt eher eine untergeordnete Rolle. Bleibt die AS jedoch unbehandelt, führt sie innerhalb weniger Jahre nach Beginn der Beschwerdesymptomatik zum Tode. Bisher konnte keine medikamentös konservative Therapie den Progress der Erkrankung verhindern oder das Überleben verlängern, weshalb die Therapie der Wahl der Aortenklappenersatz ist (Makkar et al. 2012). Bei symptomatischen Patienten mit Diagnose einer AS sollte der Patient zeitnah einem/r Klappenersatz/Implantation zugeführt werden (**Abbildung 4.**) (Baumgartner et al. 2017). Ausgenommen sind hierbei Patienten, die aufgrund schwerer Komorbiditäten eine limitierte Lebenserwartung von unter einem Jahr haben und somit wahrscheinlich von einem Klappenersatz nicht profitieren. Hiernach sollte dann eine bestmögliche medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Die antihypertensive Therapie wird aktuell sowohl von der

amerikanischen als auch von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfohlen (Nishimura et al. 2017, Baumgartner et al. 2017). Grund hierfür ist, dass nachgewiesen werden konnte, dass ein erhöhter systemischer Druck die stenosierte Klappe noch zusätzlich belastet und zudem die Nachlast weiter erhöht, was die Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie beschleunigt. Neben der antihypertensiven Therapie sollte ebenfalls streng auf die Modifikation der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren geachtet werden aufgrund der Ähnlichkeit der Entstehung der AS mit der Arteriosklerose.

2.1.5.2 Chirurgische Therapie

Der operative Aortenklappenersatz (engl.: surgical aortic valve replacement; SAVR) ist ein bewährtes Verfahren, welches die Symptome einer AS signifikant verbessert und die Mortalität senkt (Smith et al. 2011). Wenn keine erheblichen Kontraindikationen vorhanden sind, ist der Eingriff mit einer niedrigen Mortalität assoziiert. Allerdings sind etwa ein Drittel der Patienten mit hochgradiger AS aufgrund verschiedener Faktoren (fortgeschrittenes Alter, linksventrikuläre Dysfunktion, Multimorbidität) nicht für den operativen Klappenersatz geeignet und werden von den Chirurgen abgelehnt (Iung et al. 2003).

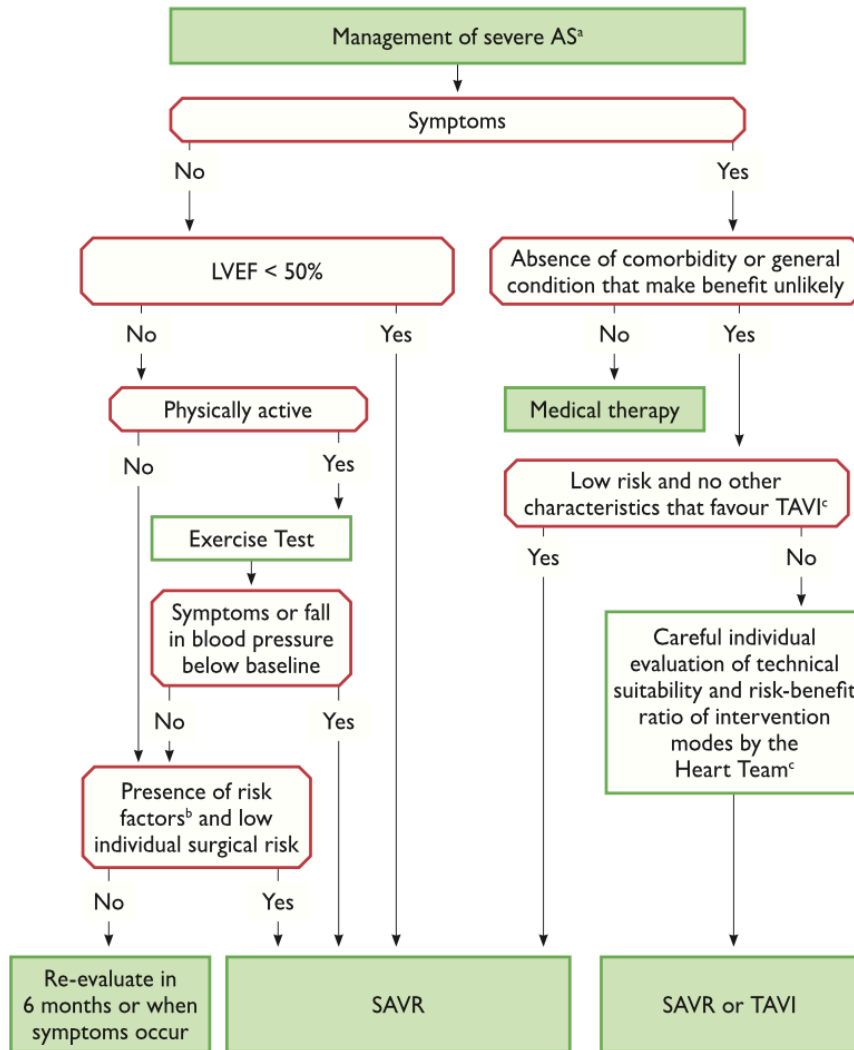


Abbildung 4. Management der hochgradigen AS (Baumgartner, Falk, Bax, De Bonis, Hamm, Holm, Iung, Lancellotti, Lansac, Muñoz, et al. 2017)

2.1.6 Der kathetergestützte Aortenklappenersatz im Kontext unterschiedlicher Risikogruppen

Lange Zeit bestand die einzige kurative Therapie der hochgradigen AS in der chirurgischen Behandlung. Die erste kathetergestützte Behandlung der AS mittels Ballonvalvuloplastie wurde im Jahre 1983 durchgeführt (Lababidi 1983). Es zeigte sich jedoch schnell, dass die Langzeitergebnisse nicht zufriedenstellend waren und der chirurgischen Therapie deutlich unterlegen waren. Im Jahre 2002 konnten Cribier und Kollegen erfolgreich die erste kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) durchführen (Cribier et al. 2002). Mittlerweile hat sich dieses Verfahren rapide weiterentwickelt und die weltweiten Implantationszahlen sind weiter steigend (Reinöhl et al. 2015).

Die Ergebnisse multizentrischer Register (Gilard et al. 2012, Rodés-Cabau et al. 2010, Tamburino et al. 2011, Thomas et al. 2010) und der prospektiven randomisierten PARTNER und U.S. CoreValve High Risk Studie konnten zeigen, dass die TAVI als adäquate Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz für inoperable und Hochrisikopatienten zu werten ist (Smith et al. 2011, Leon et al. 2010, Adams et al. 2014). Darüber hinaus untermauern die Ergebnisse aktueller Studien die Nichtunterlegenheit der TAVI im Vergleich zum operativen Aortenklappenersatz auch bei Patienten mit mittlerem Risiko (Reardon et al. 2017, Leon et al. 2016) und seit diesem Jahr auch bei Patienten mit niedrigem Risiko (Mack et al. 2019).

2.1.6.1 TAVI bei Patienten mit hohem Operationsrisiko oder Operationsablehnung

Die randomisierte PARTNER-Studie bestand aus zwei Kohorten: Der PARTNER A und der PARTNER B. Die PARTNER B Kohorte bestand aus Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS ein, die für den chirurgischen Klappenersatz abgelehnt wurden (Leon et al. 2010). Die Patienten wurden entweder für eine konservative oder eine minimal-invasive Therapie (TAVI) randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität nach einem Jahr. Insgesamt wurden 358 Patienten in 21 Zentren eingeschlossen (mittleres Alter $83,1 \pm 8,6$, mittlerer STS Score $11,6 \pm 6,0$). Ein Jahr nach Beginn war sowohl die Mortalität jeglicher als auch kardiovaskulärer Ursache sowie die Rehospitalisierungsrate signifikant niedriger in der TAVI-Gruppe als in der Standardtherapie-Gruppe (Mortalität 30,7% vs. 49,7%, $p < 0,01$). Im Langzeit-Verlauf nach jeweils 2 und 5 Jahren war der Benefit der TAVI noch deutlicher zu erkennen (3-Jahressterblichkeit: 43,3% vs. 68,0%, $p < 0,001$; 5-Jahressterblichkeit: 71,8% vs. 93,6%, $p > 0,001$) (Kodali et al. 2012, Kapadia et al. 2015). Auf der Grundlage dieser

eindeutigen Ergebnisse konnte demonstriert werden, dass die TAVI der konservativen Therapie bei inoperablen Patienten überlegen ist.

Im PARTNER A-Studienarm wurden Hochrisikopatienten eingeschlossen und randomisiert für SAVR oder TAVI (Smith et al. 2011). Beide Gruppen präsentierten sich mit einem vergleichbaren STS-Score (11,8% vs. 11,7%, $p=0,6$). Hinsichtlich der 1-Jahres Gesamtmortalität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen TAVI und SAVR. Dennoch zeigte sich beim kombinierten Endpunkt bestehend aus ischämischen Ereignissen (Apoplex oder TIA) eine höhere Rate in der TAVI-Gruppe (8,3% vs. 4,3%, $p=0,04$). Zudem zeigten sich höhere Raten vaskulärer Komplikationen in der TAVI-Gruppe und häufiger Blutungskomplikationen und neu aufgetretenes Vorhofflimmern in der SAVR-Gruppe (25,7% vs. 14,7%, $p<0,001$). Mittel- bis höhergradige paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienzen wurden nach einem Jahr häufiger in der TAVI- als in der SAVR-Gruppe beobachtet (6,8% vs. 1,9%, $p<0,001$). Auch die Langzeitergebnisse nach 5-Jahren zeigten in beiden Gruppen eine ähnliche Mortalitätsrate (67% vs. 62,4%, $p=0,76$) (Mack et al. 2015) und auch die Schlaganfallraten haben sich im Verlauf weiter angeglichen. Zusammenfassend konnte die PARTNER A-Studie zeigen, dass die TAVI als eine Alternative zum SAVR bei Hochrisikopatienten angesehen werden kann.

2.1.6.2 TAVI bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko

Aber auch bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko sind innerhalb der letzten Jahre große randomisierte Studien durchgeführt worden. In der 2016 veröffentlichten PARTNER II-Studie konnten Leon et al. zeigen, dass TAVI auch bei Patienten mit nur intermediärem Operationsrisiko (mittleres Alter $81,5 \pm 6,7$ vs. $81,7 \pm 6,7$, mittlerer STS-Score $5,8 \pm 2,1$) SAVR im Hinblick auf die Mortalität und Schlaganfallrate nach zwei Jahren nicht unterlegen ist (TAVI 19,3% vs. SAVR 21,1%, $p=0,33$). Insbesondere die Klappenprothesen der zweiten Generation führten zu einer niedrigeren Mortalitäts- und Schlaganfallrate (16,3% vs. 20,0%, $p=0,04$). Auch bei den sekundären Endpunkten der PARTNER II-Studie war TAVI dem SAVR in Bezug auf Blutungskomplikationen, Niereninsuffizienz, neu aufgetretenem Vorhofflimmern und der Rekonvaleszenzzeit überlegen. Auch die Rate an Schlaganfällen konnte reduziert werden, sodass sich die Kohorten bezüglich neurologischer Ereignisse nicht mehr signifikant unterschieden (TAVI 12,7% vs. SAVR 11,0%, $p=0,25$) (Leon et al. 2016). In der SURTAVI-Studie belegten Reardon et al. 2017, dass TAVI SAVR im Hinblick auf Mortalität und neurologische Ereignisse nach einem Jahr nicht unterlegen war (TAVI 12,6% vs. SAVR 14,0%, 95% CI -5,2 bis 2,3).

Auch in dieser Studie wurden Patienten mit intermediärem Operationsrisiko verglichen (mittleres Alter TAVI $79,9 \pm 6,2$ vs. SAVR $79,9 \pm 6,1$, mittlerer STS-Score $4,4 \pm 1,6$). Es wurde jedoch die selbst-expandierende Medtronic COREVALVE Prothese verwendet und nicht wie in den PARTNER-Studien die Ballon-expandierbare Edwards SAPIEN-Prothese. Auch die SURTAVI-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Schlaganfallrate zwischen beiden Behandlungsstrategien (TAVI 10,0% vs. SAVR 11,0%, 95% CI -4,2 bis 2,2) (Reardon et al. 2017).

2.1.6.3 TAVI bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko

Im März dieses Jahres wurde die PARTNER III-Studie publiziert, die den Einsatz von TAVI-Prothesen der dritten Generation an Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko untersuchte (mittleres Alter $73,3 \pm 5,8$ vs. $73,6 \pm 6,1$, mittlerer STS-Score $1,9 \pm 0,7$).

Trotz hervorragender Ergebnisse in der SAVR-Gruppe, zeigte sich in Bezug auf den primären Endpunkt aus Mortalität, Schlaganfall- und Rehospitalisierungsrate nach einem Jahr eine signifikante Überlegenheit der TAVI gegenüber SAVR (TAVI 8,5% vs. SAVR 15,1%, $p < 0,001$) (Mack et al. 2019).

Ebenfalls in diesem Jahr veröffentlicht wurde die EVOLUT Low Risk Trial-Studie. Auch in dieser Studie wurde TAVI bei Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko untersucht (mittleres Alter 74, mittlerer STS-Score 1,9). Die Patienten der TAVI-Gruppe erhielten selbstexpandierende Klappenprothesen. Nach einem Jahr wurde der primäre Endpunkt bestehend aus Mortalität oder schwerem Schlaganfall analysiert. Unter Verwendung einer bayesianischen Statistikmethode zeigte sich eine höhere Inzidenz des primären Endpunktes nach 24 Monaten in der TAVI verglichen zur SAVR-Gruppe (5,3% vs. 6,7%). Die 2-Jahres-Mortalität war in beiden Gruppen identisch niedrig (4,5%). Interessanterweise zeigten sich sehr niedrige Raten schwerer Schlaganfälle (0,5% vs. 1,7% TAVI vs. SAVR), major Blutungskomplikationen (2,4% vs. 7,5%) und Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern (7,7% vs. 35,4%). Nichtsdestotrotz kam es in der TAVI-Gruppe häufiger zu moderaten oder schweren paravalvulären Klappeninsuffizienzen (3,5% vs. 0,5% bei SAVR) (Popma et al. 2019).

2.2 Ziele der Arbeit

Die fortgeschrittene Verkalkung des Aortenklappenapparates ist ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus der degenerativen hochgradigen AS. Das Vorliegen eines bestimmten Verkalkungsgrades, welchen man in der prä-prozeduralen CTA messen kann, wurde als neuer Parameter zur Einteilung des Schweregrades der AS bei *Low gradient* AS empfohlen. Der Stellenwert der Verkalkung des Aortenklappenapparates ist bereits bekannt. Einerseits zur besseren Verankerung der Prothese, aber auch als möglicher Risikofaktor für mechanische Komplikationen während der TAVI Prozedur. So konnten insbesondere valvuläre Verkalkungen als wichtiger Prädiktor für peri-interventionelle Komplikationen und erhöhte Mortalität identifiziert werden. Darüber hinaus beeinflusst der Mangel oder das ausgeprägte Vorhandensein der Aortenklappenverkalkung die Wahl der richtigen TAVI Prothese. Zwischen 10% und 30% der TAVI Patienten haben neben valvulären Verkalkungen gleichzeitig eine schwere Verkalkung im Bereich der subvalvulären LVOT Region. Die Auswirkungen der schweren Verkalkung des LVOT auf das Patienten Outcome nach TAVI ist bislang wenig verstanden und Daten großer Studien fehlen. Somit ist das Ziel dieser Studie die Auswirkungen der schweren Verkalkung des LVOTs (SCA_{LVOT}) auf peri-prozedurale Komplikationen und Mortalität bei einem großen konsekutiven Patientenkollektiv mit hochgradiger symptomatischer AS, die eine transfemorale TAVI erhielten, zu untersuchen.

3 Methodik

3.1 Patientenpopulation und Studiendesign

Insgesamt wurden 690 Patienten, die eine transfemorale TAVI im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2015 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht (**Abbildung 5.**). Alle Daten (demografisch, klinisch und prozedural) wurden prospektiv gesammelt und in der Datenbank unserer Klinik nach nationalen Qualitätsvorgaben erfasst und gespeichert. Die Daten wurden nach Einverständnis des Patienten in das TAVI-Register gespeichert (ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT02289339). Die Eignung der jeweiligen Patienten wurde gemeinsam im Heart-Team, bestehend aus erfahrenen Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten, evaluiert. Das klinische Follow-Up wurde telefonisch, durch Klinikaufenthalte- und besuche, sowie ambulant nach 30 Tagen und einem Jahr erhoben.

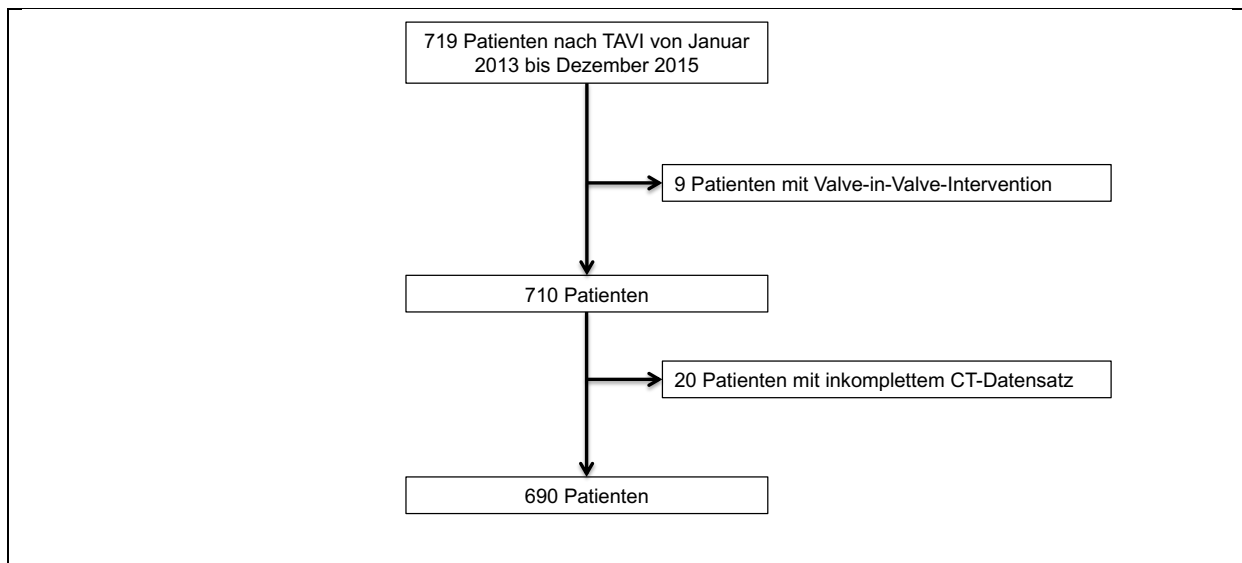


Abbildung 5. Studienpopulation

3.2 Prozedur

Alle TAVI Eingriffe wurden über einen transfemoralen Zugang und in Lokalanästhesie durchgeführt. Die peri-interventionelle Antikoagulation bestand aus unfraktioniertem Heparin (als Bolus von 50-70 IU/kg KG) oder Bivalirudin. Zum Verschluss der Punktionsstelle wurden nahtvermittelte Verschlussysteme angewandt. Die post-interventionelle antithrombozytäre Begleitmedikation bestand aus ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg täglich

über 3 Monate und anschließend ASS 100 mg als Monotherapie lebenslang. Bei Patienten mit Indikation für eine orale Antikoagulation wurde diese entweder als Monotherapie fortgeführt oder in Kombination mit Clopidogrel oder ASS fortgesetzt. Die Entscheidung über die Notwendigkeit eine Vordilatation oder Nachdilatation wurde dem jeweiligen verantwortlichen Operateur überlassen.

3.3 Prä-interventionelle Bildaquisition

Alle Patienten erhielten prä-interventionell ein Ganzkörper-Mehrschicht-CT (Somatom Definition Flash oder Somatom Force, Siemens AG, Forchheim, Deutschland). Die Datenerfassung erfolgte hochauflösend und EKG-getriggert vom Lungenapex bis zu den Femoralarterien zur Beurteilung des Zugangsweges. Zu Referenzzwecken wurden die bildgebenden Konstanten folgendermaßen eingestellt: Röntgenröhrenstrom mit 320 mAs, Referenzspannung 120 kVp und der Referenz *pitch* Wert war 3,4. Das CTA Protokoll bestand aus der intravenösen Gabe von 60 ml Kontrastmittel Iomeron 350 (Bracco, Mailand, Italien), welches 350mg Iod/ml enthält und mit einer Geschwindigkeit von 4ml/s appliziert wurde. Direkt im Anschluss folgte ein Bolus von 100 ml Kochsalzlösung (Biphasisches Injektionsprotokoll). Die Aufnahme des Datensatzes erfolgte über Bolus Tracking über 10 Sekunden nachdem in der Aorta ascendens 100 Hounsfield Einheiten (HU) oder mehr gemessen wurden. Die Schichtdicke für die Kontrast-verstärkten Aufnahmen betrug 0,6 mm und wurden mittels 126f Kernel (Siemens Healthcare) rekonstruiert. Ein Teil der Patienten erhielten zudem ein natives CT ohne Kontrast-verstärkte Aufnahmen. Hierbei betrug die Schichtdicke zur Kalk-Quantifizierung 3,0 mm und die Rekonstruktion erfolgte mit dem B36f Kernel (Siemens Healthcare).

3.4 Quantifizierung des Kalkvolumens

Die Vermessung der Aortenwurzel und der Kalklast erfolgten in den prä-interventionellen CT-Datensätzen. Für eine detaillierte Kalk-Quantifizierung wurde die Aortenwurzel in zwei Regionen aufgeteilt: (1) den Aortenklappen-Komplex (AVC) und die (2) LVOT-Region. Der AVC wird gebildet vom unteren Koronarostium und der virtuellen Basis der Aortenklappensegel. Die LVOT-Region wurde als Region zwischen Aortenklappenannulus und 15 mm inferior in den linken Ventrikel definiert. Sowohl der AVC, als auch die LVOT-

Region wurden unterteilt nach Lokalisation der Aortenklappensegel (links, rechts und akoronar) (**Abbildung 6**).

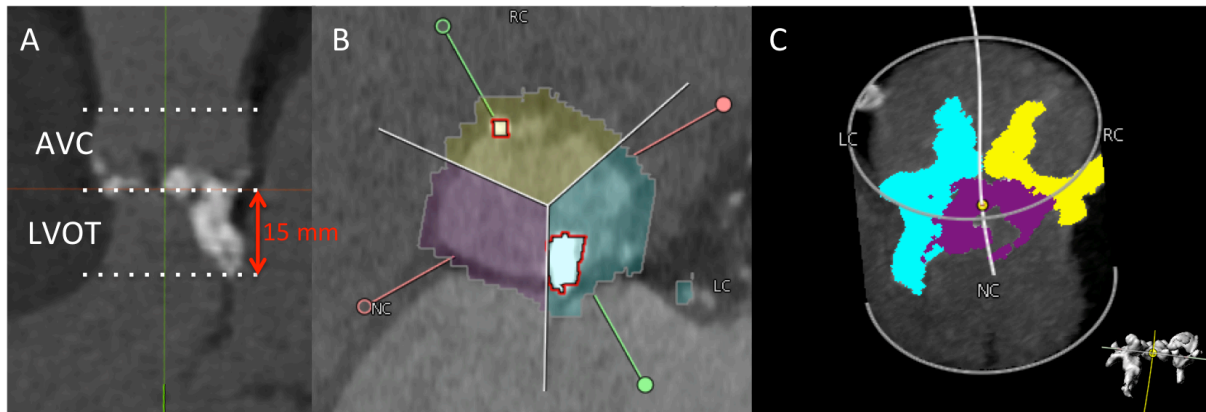


Abbildung 6. Quantifizierung der schweren LVOT-Verkalkung; (A) Aufteilung der Aortenwurzel in zwei Regionen: Aortenklappenkomplex (AVC) und LVOT-Region; (B and C) Unterteilung des AVC und der LVOT-Region nach Lokalisation der Aortenklappensegel (links, rechts und akoronar)

Die Kalk-Quantifizierung erfolgte mittels der 3mensio Medical Software (Version 8.1, Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande).

Um den höheren HU-Schwellenwert für die Kalkquantifizierung in den kontrastverstärkten Aufnahmen und die interindividuellen Unterschiede der Kontrastmittelaufnahme zu berücksichtigen, wurde eine kürzlich entwickelte, validierte und publizierte Methode angewendet (Jochheim et al. 2019). Zudem wurde ebenfalls der identische Cut-off von ≥ 609 mm³ Kalkvolumen verwendet.

Um den optimalen HU-Schwellenwert zu bestimmen, wurden die Datensätze von 110 Patienten, die sowohl ein natives CT als auch eine CTA erhielten, ausgewertet. Zuerst wurde die Kalk-Quantifizierung in den nativen CT-Aufnahmen durchgeführt. Im Anschluss wurde der durchschnittliche Dichtewert (HU) im Bereich der Aorta ascendens in der CTA bestimmt. Als optimaler HU-Schwellenwert für die Kalk-Quantifizierung in der CTA konnte ein Schwellenwert der jeweiligen Aortendichte +100% identifiziert werden. Hier interpretierte die automatische Software das Kalkvolumen am genauesten, ohne das Kontrastmittel fälschlicherweise als Kalk zu identifizieren. Unter Verwendung dieses Algorithmus konnte in

Abhängigkeit der Kontrastmitteldichte in der Aorta ascendens für jeden Patienten ein individueller HU-Schwellenwert bestimmt werden.

In diesem Datensatz (n=110) wurde in Abhängigkeit des individuellen Dichte-Schwellenwertes und des Quotienten aus Kalkvolumen in der CTA und in den nativen Aufnahmen ein lineares Regressionsmodell angewendet. Die errechnete Regressionslinie zeigte ein Gefälle von 0,0003 und einen Schnittpunkt mit der Y-Achse bei 0,4065. Somit errechnete sich der Kalibrationsfaktor (CF) für die Kalk-Quantifizierung in den kontrastverstärkten Aufnahmen folgendermaßen:

$$\text{Kalibrationsfaktor} = \frac{1}{(\text{individueller HU Schwellenwert} \times \text{Gefälle}) + \text{Schnittpunkt}} \\ \text{Y-Achse}$$

Die daraus abgeleiteten Kalkvolumina der CTA, unter Anwendung des +100% Dichte Schwellenwert über die intravaskuläre Dichte, wurden dann mit dem Kalibrationsfaktor multipliziert. Zur weiteren Validierung wurde diese Methodik bei 100 konsekutiven Patienten angewandt die sich einem TAVI Planungs CT unterzogen haben (**Abbildung 7**).

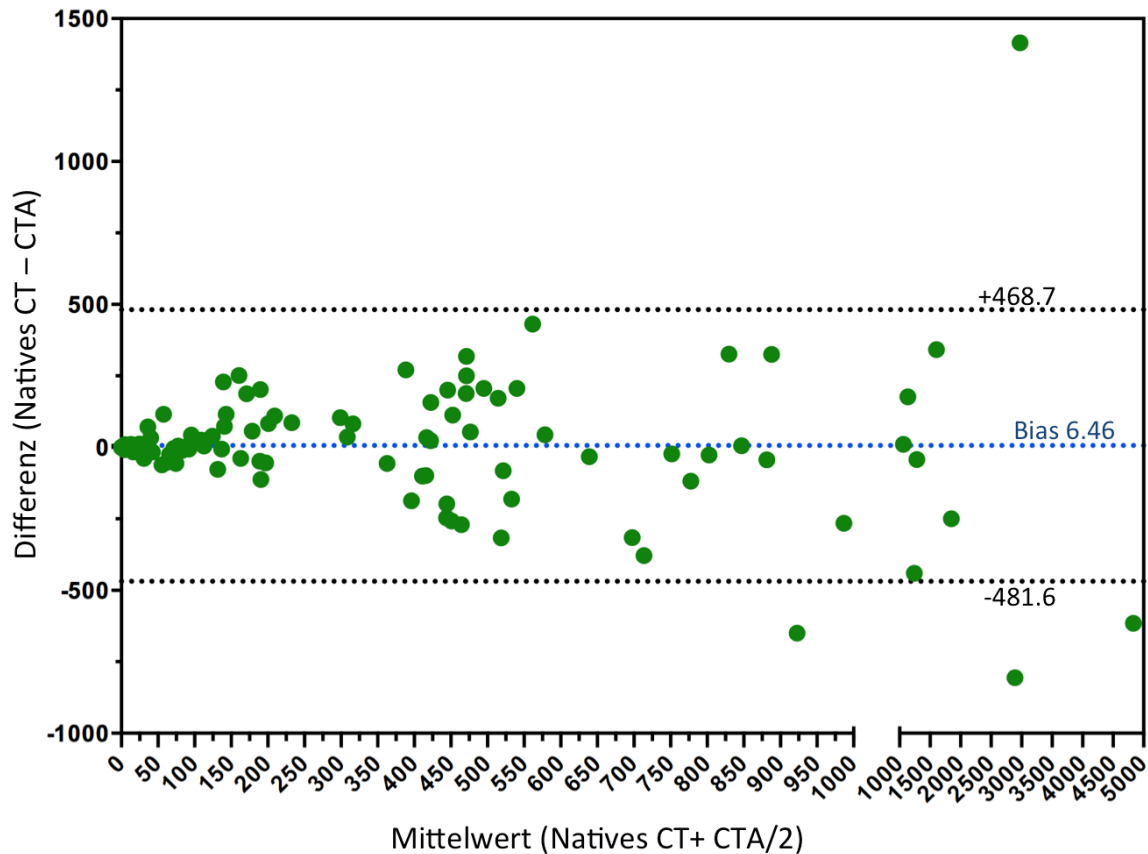


Abbildung 7. Bland-Altman Plot zur Veranschaulichung der Übereinstimmung zwischen dem gemessenen Kalkvolumen in der nativen CT und den kalibrierten Kalkvolumina in der Kontrastmittel-gestützten CT (Validierung)

3.5 Endpunkte

Der primäre Endpunkt (Device-Versagen) war ein kombinierter nicht hierarchischer Endpunkt aus Mortalität (1), Prothesendislokation (2), Anulusruptur (3) sowie (4) signifikante paravalvuläre Insuffizienz. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die 30-Tages und 1-Jahres Mortalität jeglicher Ursache. Alle klinischen Ereignisse wurden nach VARC-2-Kriterien definiert (Kappetein et al. 2012).

3.6 Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Kategorische Variablen wurden in Prozent (%) oder als Anzahl (n) angegeben. Die Datenverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalität getestet. Ein zuvor angewandter und validierter Cut-off von $\geq 609 \text{ mm}^3$ LVOT-Kalklast wurde zur Einteilung der

Patienten in eine schwere und nicht schwere LVOT-Verkalkung unter Beachtung des kombinierten klinischen Endpunktes (Device-Versagen) verwendet (Jochheim et al. 2019). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mittels Student's T-Test oder Wilcoxon-Rangsummentest auf Signifikanz überprüft (kontinuierliche Daten). Wenn die erwartete Anzahl < 5 betrug (kategorische Variablen) wurde mittels Chi-Quadrat oder Fischer-Exakt-Test ausgewertet. Überlebensraten wurden anhand der Kaplan-Meier-Kurven-Methode ausgewertet und dargestellt. Zusätzlich wurden Ereigniszeitanalysen verwendet, um besser den Einfluss der schweren LVOT-Verkalkung auf die 1-Jahres-Mortalität einschätzen zu können. Hazard Ratio (HR), Konfidenzintervalle (CI) und p-Werte wurden unter Verwendung des kombinierten Endpunktes (Device-Versagen) als abhängige Variablen berechnet. In die multivariable Analyse wurden Faktoren wie Alter, männliches Geschlecht, die Verwendung Ballon-expandierbarer Prothesen und SCA_{LVOT} eingeschlossen, da diese einen statistischen Zusammenhang mit der abhängigen Variable (p-Wert $< 0,10$) zeigten. Ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung der Software R (Version 3.2.2).

4 Ergebnisse

Von den insgesamt 719 konsekutiven Patienten, die einen transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI) in unserer Klinik erhielten, wurden 9 Patienten aufgrund einer Valve-in-Valve-Intervention und 20 aufgrund eines inkompletten CT-Datensatzes ausgeschlossen. Letztlich blieben 690 Patienten für die Auswertung übrig (**Abbildung 5**). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 80.8 ± 7.2 Jahre, der mittlere STS Score betrug 5.7 ± 4.6 und 50.6% der Patienten waren weiblich. Patienten mit SCA_{LVOT} hatten verglichen zu Patienten mit $NSCA_{LVOT}$ signifikant weniger häufig einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte erlitten (21.5% vs. 12.2%, $p=0.043$) und hatten echokardiographisch eine kleinere Klappenöffnungsfläche (0.73 vs. 0.66 cm^2 , $p=0.04$) (**Tabelle 1**).

Tabelle 1. Demographische Charakteristika und CT-Messungen

	Keine schwere LVOT-Verkalkung (n=600)	Schwere LVOT-Verkalkung (n=90)	P-Wert
Demographische Daten			
Alter	80.8±7.1	80.7±7.2	0.86
Body Mass Index	26.2±4.9	25.7±4.6	0.41
Weibliches Geschlecht	299 (49.8)	49 (54.4)	0.43
STS-Score	5.2±4.2	5.3±4.8	0.83
Arterielle Hypertonie	555 (92.5)	80 (88.9)	0.23
Insulinpflichtiger mellitus	Diabetes 54 (9.0)	5 (5.6)	0.41
Hyperlipoproteinämie	393 (65.5)	52 (57.8)	0.15
pAVK	91 (15.2)	14 (15.6)	0.55
COPD	82 (13.7)	14 (15.6)	0.62
CVE in der Vorgeschichte	92 (15.3)	10 (11.1)	0.42
Z.n. Myokardinfarkt	129 (21.5)	11 (12.2)	0.043
Z.n. Bypass-OP	69 (11.5)	7 (7.8)	0.29
Z.n. PCI	231 (38.5)	28 (31.1)	0.18
Niereninsuffizienz	279 (46.5)	39 (43.3)	0.57
- Dialysepflichtig	27 (4.5)	5 (5.6)	

Ergebnisse

NYHA Klasse \geq II	485 (80.8)	74 (82.2)	0.75
Vorhofflimmern	240 (40.0)	30 (33.3)	0.46
Koronare Mehrgefäßerkrankung	286 (47.7)	35 (38.9)	0.12
AÖF, cm ²	0.73 \pm 0.57	0.66 \pm 0.19	0.04
Linksventrikuläre Pumpfunktion			0.75
- leichtgradig eingeschränkt	71 (11.8)	11 (12.2)	
- mittelgradig eingeschränkt	129 (21.5)	15 (16.7)	
- hochgradig eingeschränkt	49 (8.2)	7 (7.8)	
Leitungsstörungen			
AV-Block I°	39 (6.5)	3 (3.3)	0.24
Linksschenkelblock	55 (9.2)	8 (8.9)	0.93
Rechtsschenkelblock	24 (4.0)	7 (7.8)	0.10
CT Messungen			
Anulus Fläche, mm ²	475.8 \pm 95.5	464.3 \pm 92.1	0.33
Area cover index, %*	10.3 (4.0 – 17.0)	8.2 (1.0-14.5)	0.06
Effektiver Annulus Diameter, mm†	24.4 \pm 3.1	24.1 \pm 2.4	0.36
Anulus Umfang, mm	77.6 \pm 14.2	76.3 \pm 13.9	0.46
Abstand zum LCA Ostium, mm	12.9 \pm 3.1	12.5 \pm 1.9	0.12
Abstand zum RCA Ostium, mm	14.2 \pm 3.5	13.5 \pm 3.1	0.13
Kalk-Volumina			
Aortenklappenkomplex, mm ³	1667 (774 - 3047)	2177 (1289 - 4206)	<0.001
- Linkskoronares Segel, mm ³	390 (143 - 853)	696 (244 - 1645)	<0.001
- Rechtskoronares Segel, mm ³	429 (131 - 874)	516 (218 - 1262)	0.017
- Akoronares Segel, mm ³	722 (282 - 1371)	975 (435 - 1642)	0.014
LVOT Kalk-Volumen, mm ³	6 (0 - 104)	1185 (811 - 1778)	<0.001
- Linkskoronares Segel, mm ³	0 (0 - 28)	730 (208 - 1128)	<0.001
- Rechtskoronares Segel, mm ³	0 (0 - 0)	0 (0 - 31)	<0.001
- Akoronares Segel, mm ³	0 (0 - 14)	493 (54 - 833)	<0.001

Werte als Prozent (%), Mittelwert \pm Standardabweichung, median (interquartile range);

*definiert als = 100 x (Prothesenfläche – CT Anulus Fläche) / Prothesenfläche; †definiert als = (1 - Anulus Diameter Minimum/ Annulus Diameter Maximum) x 100;

Tabelle 2. Prozedurdaten, peri-prozedurale Komplikationen und Mortalität

	Keine schwere LVOT-Verkalkung (n=600)	Schwere LVOT-Verkalkung (n=90)	P-Wert
Prozedurdaten			
Prothesentyp			0.55
- Sapien S3	396 (66.0)	59 (65.6)	
- Sapien XT	113 (18.8)	19 (21.1)	
- Corevalve E	42 (7.0)	8 (8.9)	
- Lotus	49 (8.2)	4 (4.4)	
Prothesengröße			0.29
- 23 mm	191 (31.8)	36 (40.0)	
- 25 mm	15 (2.5)	0 (0)	
- 26 mm	212 (35.3)	34 (37.8)	
- 27 mm	18 (3.0)	3 (3.3)	
- 29 mm	155 (25.8)	16 (17.8)	
- 31 mm	9 (1.5)	1 (1.1)	
Vordilatation durchgeführt	523 (87.2)	83 (92.2)	0.17
Nachdilataion durchgeführt	51 (8.5)	14 (15.6)	0.032
Prozedurdauer, Minuten	52.0±23.1	62.5±34.6	0.021
Outcome			
Kombinierter Endpunkt*	23 (3.8)	9 (10.0)	0.009
Signifikantes paravalvuläres Leck†	15 (2.5)	7 (7.8)	0.007
CVE	14 (2.3)	4 (4.4)	0.24
- Major Stroke	7 (1.2)	2 (2.2)	0.66
- Minor Stroke	5 (0.8)	1 (1.1)	0.79
- Transitorisch ischämische Attacke	2 (0.3)	1 (1.1)	0.29
Prothesendislokation	5 (0.8)	1 (1.1)	0.79
Anulusruptur	2 (0.3)	1 (1.1)	0.29
Koronarobstruktion	3 (0.5)	0 (0)	0.50
Nicht schwerwiegende Blutung	76 (12.7)	8 (8.9)	0.30
Schwerwiegende Blutung	58 (9.7)	8 (8.9)	0.81

Lebensbedrohliche Blutung	20 (3.3)	6 (6.7)	0.12
Geringe Gefäßkomplikation	76 (12.7)	8 (8.9)	0.81
Schwere Gefäßkomplikation	39 (6.5)	7 (7.8)	0.65
Kumulative 30-Tages Mortalität jeglicher Ursache	17 (2.8)	9 (10.0)	<0.001
Neu aufgetretene Leitungsstörungen			
AV-Block I°	54 (9.0)	8 (8.8)	0.97
AV-Block II°	6 (1.0)	1 (1.1)	0.92
AV-Block III°	51 (8.5)	16 (17.7)	0.005
Linksschenkelblock	155 (25.8)	12 (13.3)	0.009
Temporärer Linksschenkelblock	49 (8.2)	10 (11.1)	0.35
Rechtschenkelblock	3 (0.5)	1 (1.1)	0.47
Herzschrittmacher-Neuimplantation‡	116 (21.0)	20 (24.6)	0.46

Werte als Prozent (%), Mittelwert \pm Standardabweichung *definiert als prozeduraler Tod jeglicher Ursache, Prothesendislokation, Anulusruptur oder signifikantes paravalvuläres Leck; †paravalvuläres Leck \geq 2. bis 4. Grades; ‡bezieht sich auf Patienten ohne Herzschrittmacher vor TAVI - 550 Patienten in der NSCA_{LVOT}-Gruppe und 81 Patienten in der SCA_{LVOT}-Gruppe.

4.1 Quantifizierung der Aortenklappen- und LVOT-Verkalkung

Die Messungen der Kalklast und deren Verteilung zeigt Tabelle 1. Verglichen mit den Patienten ohne schwere LVOT-Verkalkung, zeigte sich bei den Patienten mit schwerer LVOT-Verkalkung eine signifikant höhere Kalklast sowohl im Aortenklappenkomplex (1667 mm³ vs. 2177 mm³, p<0.001), als auch in der LVOT-Region (6 mm³ vs. 1185 mm³, p<0.001). Die Kalklast der LVOT-Region war überwiegend im linken (730 mm³) und im akoronaren (493 mm³) Aortenklappensegel lokalisiert.

4.2 Outcome

Insgesamt betrug das durchschnittliche Follow-Up 310.1 \pm 109.5 Tage. Der kombinierte klinische Endpunkt trat bei Patienten mit SCA_{LVOT} häufiger auf (10.0% vs. 3.8%, p=0.009) (**Abbildung 8**).

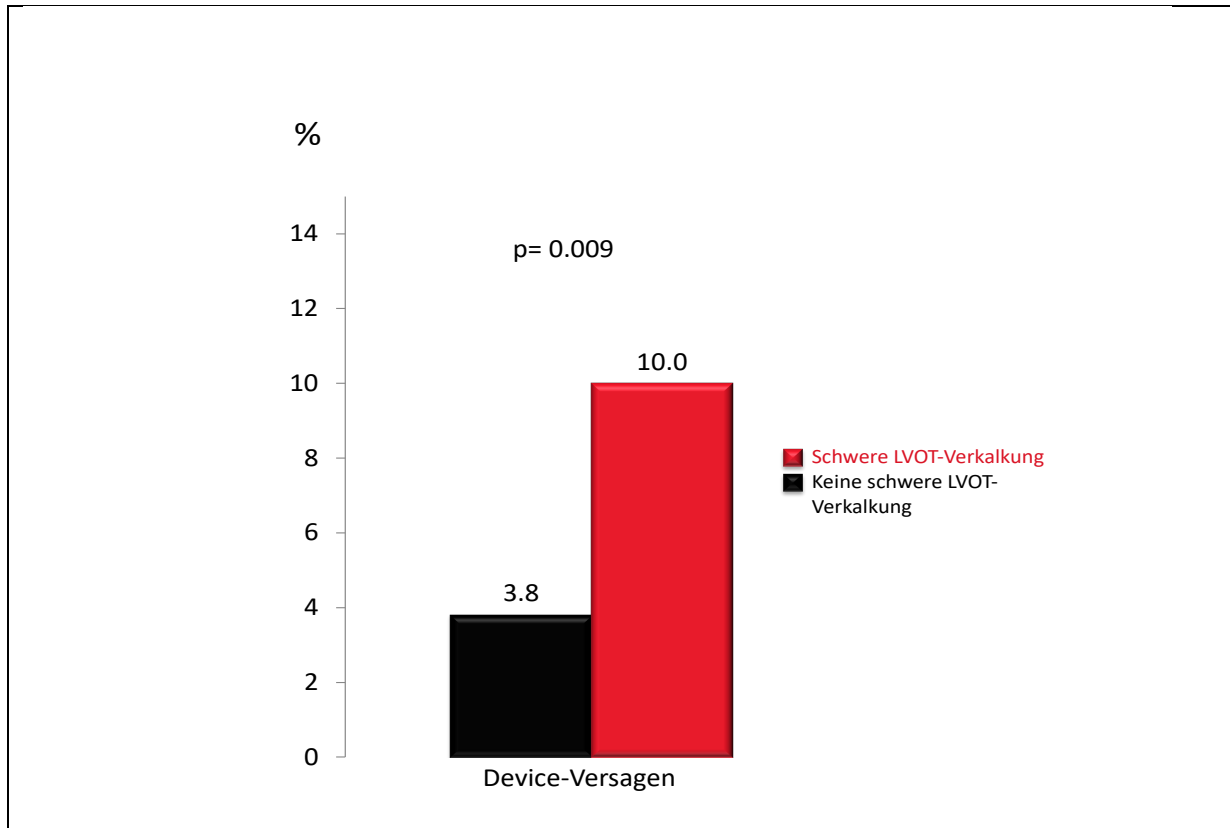


Abbildung 8. Inzidenz des klinischen kombinierten Endpunktes (Device Versagen) in Abhängigkeit der Schwere der LVOT-Verkalkung

Patienten der SCA_{LVOT} Gruppe benötigten häufiger eine Nachdilatation (15.6% vs. 8.5%, $p=0.032$) und die Prozedurdauer war signifikant länger (52.0 vs. 62.5 min, $p=0.021$). Es zeigte sich in dieser Gruppe zusätzlich eine höhere Inzidenz eines signifikanten paravalvulären Lecks (PVL) (7.8% vs. 2.5%, $p=0.007$) und eine höhere Rate an zerebrovaskulären Ereignissen (4.4% vs. 2.3%, $p=0.24$) nach 30 Tagen (**Tabelle 2**). Obwohl die Patienten der SCA_{LVOT} Gruppe signifikant häufiger einen AV-Block III° erlitten (17.7% vs. 8.5%, $p=0.005$), konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Notwendigkeit einer permanenten Herzschrittmacher-Implantation ($p=0.46$) nach 30 Tagen beobachtet werden. Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen war in der SCA_{LVOT} Gruppe signifikant höher (**Abbildung 9A**), wobei diese nach einem Jahr keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen mehr zeigte (**Abbildung 9B**).

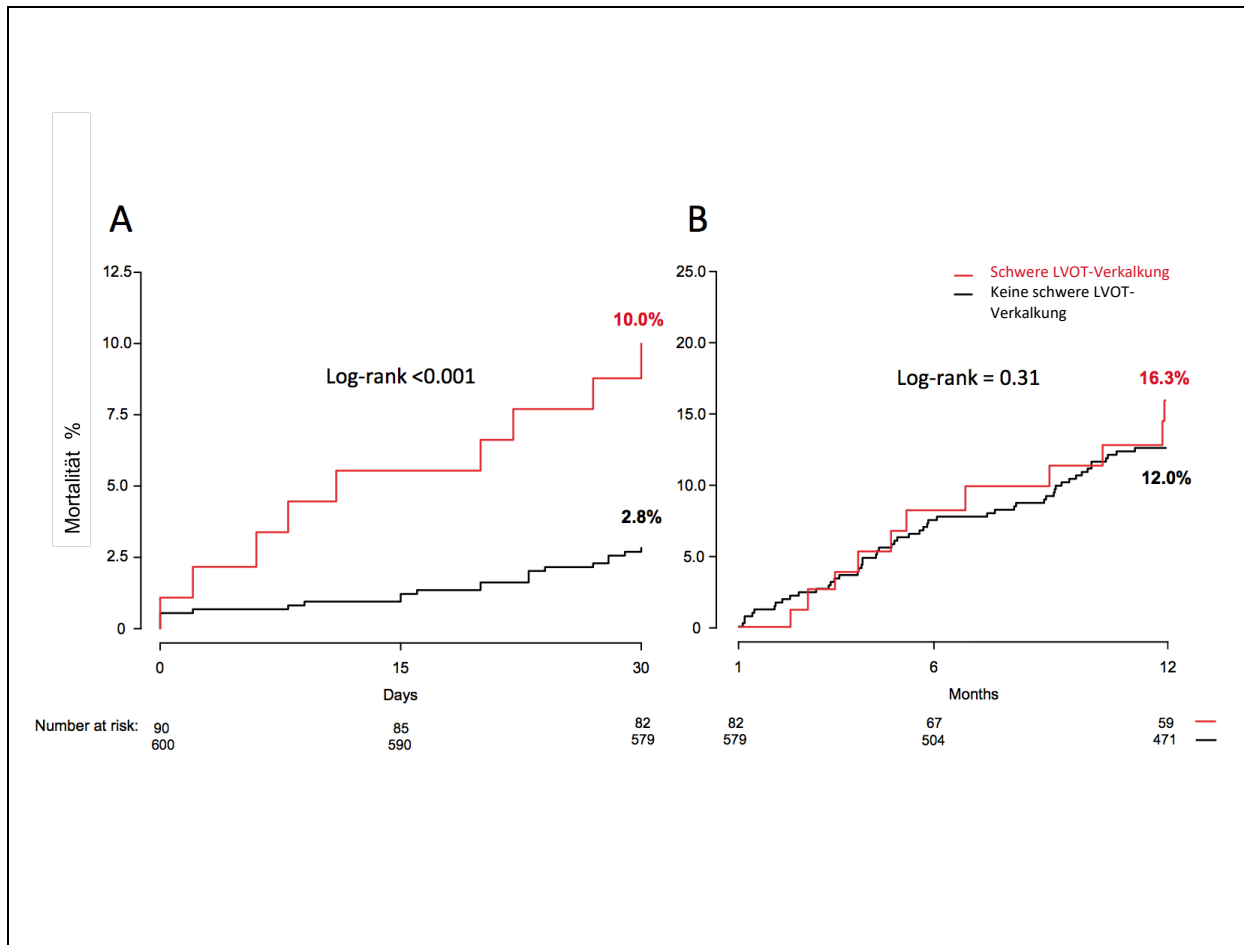


Abbildung 9. Gesamtmortalität nach 30 Tagen (A) und nach einem Jahr (B) nach TAVI

4.3 Unabhängige Prädiktoren für das Device-Versagen

In der univariaten Analyse konnten sowohl das männliche Geschlecht, als auch die schwere LVOT-Verkalkung und der Einsatz ballon-expandierbarer Klappenprothesen als unabhängiger Prädiktor für den kombinierten Endpunkt identifiziert werden (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Univariate Analyse für den kombinierten Endpunkt (Device-Versagen)

	HR	95% CI Lower Limit	95% CI Upper Limit	p-Wert
Alter	1.05	1.00	1.12	0.053
Body Mass Index	0.94	0.86	1.01	0.148
Männliches Geschlecht	2.23	1.06	4.99	0.039
STS-Score	0.99	0.89	1.07	0.897
Arterielle Hypertonie	3.10	0.64	5.75	0.269
Diabetes mellitus	0.70	0.11	2.41	0.637
Hyperlipoproteinämie	1.05	0.50	2.29	0.896
pAVK	0.54	0.14	1.37	0.283
COPD	0.62	0.14	1.81	0.453
CVE	1.37	0.64	2.54	0.349
Z.n. Myokardinfarkt	1.33	0.54	2.91	0.496
Z.n. Bypass-OP	1.50	0.49	3.73	0.412
PCI in der Vorgeschichte	1.49	0.72	3.04	0.272
Niereninsuffizienz	0.78	0.37	1.61	0.521
NYHA Klasse \geq II	0.58	0.27	1.35	0.180
Vorhofflimmern	1.64	0.82	3.41	0.166
Koronare Mehrgefäßerkrankung	1.31	0.64	2.70	0.450
Hochgradig eingeschränkte LVEF	1.81	0.27	3.47	0.788
Ballonexpandierbare Prothese	0.31	0.14	0.69	0.002
Schwere AVC Verkalkung	1.45	0.68	3.00	0.314
Schwere LVOT Verkalkung	2.78	1.18	6.04	0.012

AVC = Aortenklappenkomplex; CI = Konfidenzintervall

Nach der multivariaten Analyse konnten letztendlich SCA_{LVOT} (HR 2,87; 95% CI 1,20 bis 6,34) und der Einsatz Ballon-expandierbarer Prothesen (HR 0,32; 95% CI 0,15 bis 0,73) als unabhängiger Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt (Device-Versagen) identifiziert werden (**Abbildung 10**).

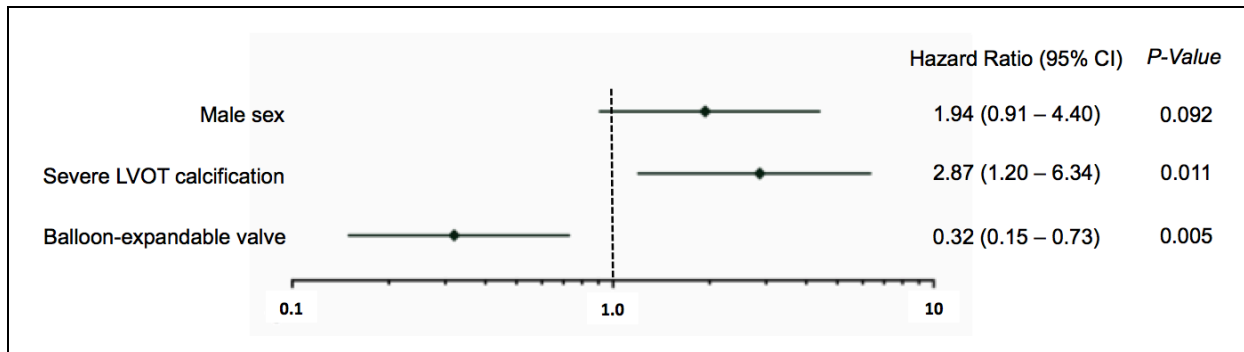


Abbildung 10. Unabhängige Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt (Device-Versagen)

5 Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind, dass Patienten mit SCA_{LVOT} , die eine transfemorale TAVI erhielten, ein deutlich erhöhtes Risiko für peri-prozedurale Komplikationen und 30-Tages Mortalität aufwiesen. Zudem konnten sowohl SCA_{LVOT} als auch die Verwendung von ballon-expandierbaren Klappenprothesen als unabhängige Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt identifiziert werden.

Die Vermeidung und Prävention schwerer peri-interventioneller Komplikationen ist insbesondere bei zunehmend jüngeren TAVI-Patienten mit geringeren Komorbiditäten und niedrigerem operativen Risiko von zentraler Bedeutung. Daher ist die Identifizierung von Hoch-Risiko-Patienten durch nicht-invasive bildgebende Verfahren ein Hauptaspekt für den prozeduralen Erfolg und wichtiger Bestandteil bei der Risikostratifizierung. Die Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit der Kalk-Quantifizierung im CT wurde bereits bestätigt (Messika-Zeitoun et al. 2004). Nichtsdestotrotz, verbleibt die Quantifizierung in der Kontrastmittel-gestützten CT weiterhin limitiert.

Das Vorliegen einer schweren Kalklast im Bereich der Aortenwurzel bei degenerativ kalzifizierter AS bleibt ein wesentlicher Faktor. Obwohl die schwere Kalklast primär den Klappenapparat befällt, sind zwischen 10% und 30% der Patienten begleitend von einer schweren Verkalkung der LVOT-Region betroffen. In unserer Studie betrug die Inzidenz der SCA_{LVOT} 13% was der aktuellen Studienlage entspricht (Maeno, Abramowitz, Jilaihawi, et al. 2017, Watanabe et al. 2015). Das Vorliegen von Verkalkungen der Aortenwurzel konnte bereits als potentieller Risikofaktor für unerwünschte Ereignisse wie PVL, Verletzungen der Aortenwurzel und Leitungsstörungen identifiziert werden (Hansson et al. 2015, Khaliq et al. 2014, Barbanti et al. 2013, Mauri et al. 2016). Watanabe et al. demonstrierte in einer kleineren Studie, dass ein Cut-off von $\geq 517.4 \text{ mm}^3$ prädiktiv für ein schlechteres Ergebnis und eine reduzierte 30-Tage-Mortalität ist (Watanabe et al. 2015). Leber und Kollegen konnten zeigen, dass ein Kalk-Score von $>750 \text{ mm}^3$ das Risiko für das Auftreten von PVL und MACCE erhöht (Leber et al. 2013). Die Aussagekraft dieser Studien verbleibt aufgrund der nur geringen Patientenzahl und der Verwendung von nur einem Klappentyp eingeschränkt. Eine weitere Limitation ist die Anwendung unterschiedlicher und unkorrigierter Methoden zur Kalkquantifizierung in der CTA.

Durch die Anwendung unserer eigens entwickelten Kalibrations-Methode sind wir in der Lage bei der Kalkquantifizierung die interindividuell unterschiedlichen HU-Dichtewerte in

der CTA zu kompensieren. Diese Methode konnte bereits validiert werden und sowohl ihre Effektivität und Genauigkeit bestätigt werden (Jochheim et al. 2019).

In dieser Studie wurde SCA_{LVOT} definiert als ein Kalkvolumen von $\geq 609 \text{ mm}^3$ und war deutlich assoziiert mit einer erhöhten Kurzzeit-Mortalität und akuten peri-interventionellen Komplikationen. Bemerkenswert war, dass Patienten mit SCA_{LVOT} ein nahezu dreifach erhöhtes Risiko hatten für den primären Endpunkt. Interessant war ebenfalls, dass der oft genutzte STS-Score zur Einschätzung des Operations-Risikos für den primären Endpunkt nicht prädiktiv war. Diese Erkenntnisse unterstreichen nochmals die wichtige klinische Rolle der exakten prä-interventionellen TAVI-Planung und Risikostratifizierung mittels CTA unter Berücksichtigung des Kalkvolumens im LVOT. Nichtsdestotrotz konnte kein Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität beobachtet werden. Der Grund hierfür könnte der stärkere Einfluß der akuten peri-interventionellen Ereignisse auf den Kurzzeit- und nicht auf den Langzeitverlauf sein.

Die Prothesenimplantation scheint die Obstruktion der nativen verkalkten Aortenklappe zu beseitigen wohingegen die Verkalkung des LVOTs unbeeinflusst bleibt. Möglicherweise begünstigt die Verkalkung der Aortenklappensegel in einigen Fällen den Prothesenhalt und sorgt somit für eine adäquate Abdichtung gegenüber der Aortenwand ohne den Erfolg der Prozedur zu beeinflussen (Staubach et al. 2013, Abramowitz et al. 2017). In dieser Studie wurde nur bei 3,2% aller Patienten eine signifikante PVL beobachtet, wenn auch die Inzidenz in der SCA_{LVOT} Gruppe signifikant höher war. Die Bedeutung für das Auftreten der PVL nach TAVI wurde bereits häufig untersucht und scheint vom Prothesentyp abhängig zu sein (Khalique et al. 2014, Seiffert et al. 2016, Abdel-Wahab et al. 2014). Bedingt durch die höhere Inzidenz der PVL in der SCA_{LVOT} Gruppe zeigt sich auch eine höhere Rate an Nachdilatationen bei Patienten mit SCA_{LVOT} . Seitdem die Durchführung der Nachdilatation als möglicher Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse identifiziert werden konnte, sollte bei diesen Patienten sowohl die Prothesenauswahl, als auch die peri-interventionelle mechanische Manipulation mit größter Vorsicht durchgeführt werden (Jochheim et al. 2017). Mit einer Risikoreduktion von 68% für den kombinierten Endpunkt scheint die Ballon-expandierbare Prothese bei Vorhandensein von SCA_{LVOT} den anderen Prothesentypen überlegen zu sein. Dies scheint mit der geringeren Rahmenhöhe und des unterschiedlichen Rahmen-Designs (offene Fassung der Sapien S3) zusammenzuhängen. Durch den Einsatz neuerer Generationen von Klappenprothesen bei SCA_{LVOT} zeigen sich bessere Ergebnisse als im Vergleich zu Prothesen der älteren Generationen (Nomura et al. 2018).

Schwere Gefäßkomplikationen wie beispielsweise die Anulusruptur stehen in Zusammenhang mit SCA_{LVOT} (Barbanti et al. 2013). Hansson et al. demonstrierten kürzlich einen starken prädiktiven Wert der LVOT-Verkalkung für das Auftreten der Anulusruptur (Hansson et al. 2015). In unserer Studie erlitten nur drei Patienten eine Anulusruptur, was die Aussagekraft dieses Ereignisses für die aktuelle Studie reduziert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Studie ist, dass SCA_{LVOT} nicht als Risikofaktor für eine Schrittmacherimplantation identifiziert werden konnte. Ein ähnliches Ergebnis konnte bereits in anderen Studien beobachtet werden (Watanabe et al. 2015, Abramowitz et al. 2017). Im Gegensatz dazu konnten andere kleinere Studien zeigen, dass eine höhere Kalklast in der LVOT-Region vergesellschaftet ist mit einer erhöhten Rate an Herzschrittmacherimplantationen (Fujita et al. 2016, Leber et al. 2013, Maeno et al. 2017). In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen SCA_{LVOT} und dem Risiko einer Herzschrittmacherimplantation gestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das breite Spektrum an Klappenprothesen, die präzisere Technik der Kalk-Quantifizierung und die breitere Indikationsstellung für eine Herzschrittmacherimplantation bei Patienten nach TAVI mit neu aufgetretenen Leitungsstörungen liefern. Nichtsdestotrotz zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz höhergradiger AV-Blockierungen in der SCA_{LVOT} Gruppe im Vergleich zur $NSCA_{LVOT}$ Gruppe.

Diese Studie hat Limitationen die zu erwähnen sind. Als erstes ist zu erwähnen, dass die Baseline-Charakteristika, die prozeduralen Daten und die Ergebnisse prospektiv erhoben wurden. Allerdings wurde die Kalk-Quantifizierung in den CT-Datensätzen retrospektiv durchgeführt. Zweitens, ist die gewählte Anzahl an Patienten nicht ausreichend groß, um seltene Ereignisse wie die Anulusruptur oder zerebrovaskuläre Ereignisse genau zu evaluieren. Drittens, sollte beachtet werden, dass alle Patienten unserer Studie über einen transfemorale Zugangsweg behandelt wurden und die Mehrheit von ihnen eine Ballon-expandierbare Klappenprothese erhielt.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass das Vorliegen von SCA_{LVOT} bei Patienten, die eine transfemorale TAVI erhielten, mit einem höheren Risiko für peri-interventionelle Komplikationen und mit einer erhöhten Kurzzeit-Mortalität vergesellschaftet ist. Darüber hinaus erscheint die Verwendung Ballon-expandierbarer Prothesen bei Patienten mit SCA_{LVOT} das Outcome der Patienten positiv zu beeinflussen.

Zusätzlich konnten wir zeigen, dass durch die Anwendung der eigens entwickelten Kalibrations-Methodik eine genaue Quantifizierung des Kalkvolumens im Bereich der Aortenwurzel in der Kontrastmittel-gestützten CT möglich ist. Daher ist die prä-prozedurale CTA sowohl zur TAVI Planung aber auch zur Identifikation von Hoch-Risiko-Patienten mit SCA_{LVOT} unverzichtbar und sollte weiterhin in der klinischen Routine verankert bleiben.

Größere Studien sollten durchgeführt werden um diese Erkenntnisse und weitere Aspekte sowie den Einfluss von Verkalkungsmustern und Volumen zu untersuchen um das Outcome dieser Patienten zukünftig zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab, M., J. Mehilli, C. Frerker, F. J. Neumann, T. Kurz, R. Tölg, D. Zachow, E. Guerra, S. Massberg, U. Schäfer, M. El-Mawardy, G. Richardt, and CHOICE investigators. 2014. "Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial." *JAMA* 311 (15):1503-14.

Abramowitz, Y., H. Jilaihawi, P. Pibarot, T. Chakravarty, M. Kashif, Y. Kazuno, Y. Maeno, H. Kawamori, G. Mangat, J. Friedman, W. Cheng, and R. R. Makkar. 2017. "Severe aortic stenosis with low aortic valve calcification: characteristics and outcome following transcatheter aortic valve implantation." *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18 (6):639-647.

Adams, D. H., J. J. Popma, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, J. S. Coselli, G. M. Deeb, T. G. Gleason, M. Buchbinder, J. Hermiller, N. S. Kleiman, S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Conte, B. Maini, M. Mumtaz, S. Chenoweth, J. K. Oh, and U.S. CoreValve Clinical Investigators. 2014. "Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis." *N Engl J Med* 370 (19):1790-8.

Barbanti, M., T. H. Yang, J. Rodès Cabau, C. Tamburino, D. A. Wood, H. Jilaihawi, P. Blanke, R. R. Makkar, A. Latib, A. Colombo, G. Tarantini, R. Raju, R. K. Binder, G. Nguyen, M. Freeman, H. B. Ribeiro, S. Kapadia, J. Min, G. Feuchtner, R. Gurtvich, F. Alqoofi, M. Pelletier, G. P. Ussia, M. Napodano, F. S. de Brito, S. Kodali, B. L. Norgaard, N. C. Hansson, G. Pache, S. J. Canovas, H. Zhang, M. B. Leon, J. G. Webb, and J. Leipsic. 2013. "Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." *Circulation* 128 (3):244-53.

Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Muñoz, R. Rosenhek, J. Sjögren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J. L. Zamorano, and ESC Scientific Document Group. 2017. "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." *Eur Heart J* 38 (36):2739-2791.

Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, P. Lancellotti, M. LeFevre, F. Miller, and C. M. Otto. 2017. "Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography." *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18 (3):254-275.

Clark, M. A., S. V. Arnold, F. G. Duhay, A. K. Thompson, M. J. Keyes, L. G. Svensson, R. O. Bonow, B. T. Stockwell, and D. J. Cohen. 2012. "Five-year clinical and economic

outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis." *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (5):697-704.

Clavel, M. A., P. Pibarot, D. Messika-Zeitoun, R. Capoulade, J. Malouf, S. Aggarwal, P. A. Araoz, H. I. Michelena, C. Cueff, E. Larose, J. D. Miller, A. Vahanian, and M. Enriquez-Sarano. 2014. "Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study." *J Am Coll Cardiol* 64 (12):1202-13.

Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde, and M. B. Leon. 2002. "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description." *Circulation* 106 (24):3006-8.

Czarny, M. J., and J. R. Resar. 2014. "Diagnosis and management of valvular aortic stenosis." *Clin Med Insights Cardiol* 8 (Suppl 1):15-24. doi: 10.4137/CMC.S15716.

Daniel, W. G., H. Baumgartner, C. Gohlke-Bärwolf, P. Hanrath, D. Horstkotte, K. C. Koch, A. Mügge, H. J. Schäfers, and F. A. Flachskampf. 2006. "[Aortic stenosis]." *Clin Res Cardiol* 95 (11):620-41.

Eveborn, G. W., H. Schirmer, G. Heggelund, P. Lunde, and K. Rasmussen. 2013. "The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study." *Heart* 99 (6):396-400.

Fujita, B., M. Kütting, M. Seiffert, S. Scholtz, S. Egron, E. Prashovikj, J. Börgermann, T. Schäfer, W. Scholtz, R. Preuss, J. Gummert, U. Steinseifer, and S. M. Ensminger. 2016. "Calcium distribution patterns of the aortic valve as a risk factor for the need of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation." *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17 (12):1385-1393.

Gilard, M., H. Eltchaninoff, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, P. Leprince, A. Leguerrier, M. Lievre, A. Prat, E. Teiger, T. Lefevre, D. Himbert, D. Tchetché, D. Carrié, B. Albat, A. Cribier, G. Rioufol, A. Sudre, D. Blanchard, F. Collet, P. Dos Santos, N. Meneveau, A. Tirouvanziam, C. Caussin, P. Guyon, J. Boschhat, H. Le Breton, F. Collart, R. Houel, S. Delpine, G. Souteyrand, X. Favereau, P. Ohlmann, V. Doisy, G. Grollier, A. Gommeaux, J. P. Claudel, F. Bourlon, B. Bertrand, E. Van Belle, M. Laskar, and FRANCE 2 Investigators. 2012. "Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients." *N Engl J Med* 366 (18):1705-15.

Hansson, N. C., B. L. Nørgaard, M. Barbanti, N. E. Nielsen, T. H. Yang, C. Tamburino, D. Dvir, H. Jilaihawi, P. Blanke, R. R. Makkar, A. Latib, A. Colombo, G. Tarantini, R. Raju, D. Wood, H. R. Andersen, H. B. Ribeiro, S. Kapadia, J. Min, G. Feuchtner, R. Gurvitch, F. Alqoofi, M. Pelletier, G. P. Ussia, M. Napodano, F. Sandoli de Brito, S. Kodali, G. Pache, S. J. Canovas, A. Berger, D. Murphy, L. G. Svensson, J. Rodés-Cabau, M. B. Leon, J. G. Webb, and J. Leipsic. 2015. "The impact of calcium volume and distribution in aortic root injury

related to balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." *J Cardiovasc Comput Tomogr* 9 (5):382-92.

Lung, B., G. Baron, E. G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Bärwolf, O. W. Levang, P. Tornos, J. L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaud, and A. Vahanian. 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):1231-43.

Jilaihawi, H., N. Doctor, M. Kashif, T. Chakravarty, A. Rafique, M. Makar, A. Furugen, M. Nakamura, J. Mirocha, M. Gheorghiu, J. Stegic, K. Okuyama, D. J. Sullivan, R. Siegel, J. K. Min, S. V. Gurudevan, G. P. Fontana, W. Cheng, G. Friede, T. Shiota, and R. R. Makkar. 2013. "Aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement using cross-sectional 3-dimensional transesophageal echocardiography." *J Am Coll Cardiol* 61 (9):908-16.

Jochheim, D., S. Deseive, B. Bischoff, M. Zadrozny, S. Hausleiter, M. Baquet, C. Tesche, H. Theiss, C. Hagl, S. Massberg, J. Mehilli, and J. Hausleiter. 2019. "Severe Left Ventricular Outflow Tract Calcification Is Associated With Poor Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Imaging* 12 (1):207-208.

Jochheim, D., S. Deseive, S. Gschwendtner, B. Bischoff, S. Jochheim, S. Hausleiter, M. Zadrozny, M. Baquet, C. Tesche, S. Massberg, J. Mehilli, and J. Hausleiter. 2019. "Impact of severe left ventricular outflow tract calcification on device failure and short-term mortality in patients undergoing TAVI." *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(1):36-41.

Jochheim, D., M. Zadrozny, I. Ricard, T. M. Sadry, H. Theiss, M. Baquet, F. Schwarz, A. Bauer, A. Khandoga, S. Sadoni, M. Pichlmaier, J. Hausleiter, C. Hagl, S. Massberg, and J. Mehilli. 2017. "Predictors of cerebrovascular events at mid-term after transcatheter aortic valve implantation - Results from EVERY-TAVI registry." *Int J Cardiol* 244:106-111.

Kapadia, S. R., M. B. Leon, R. R. Makkar, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, S. Kodali, J. G. Webb, M. J. Mack, P. S. Douglas, V. H. Thourani, V. C. Babaliaros, H. C. Herrmann, W. Y. Szeto, A. D. Pichard, M. R. Williams, G. P. Fontana, D. C. Miller, W. N. Anderson, J. J. Akin, M. J. Davidson, C. R. Smith, and PARTNER trial investigators. 2015. "5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial." *Lancet* 385 (9986):2485-91.

Kappetein, A. P., S. J. Head, P. Généreux, N. Piazza, N. M. van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G. A. van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, J. Rodés-Cabau, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys, and M. B. Leon. 2012. "Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document." *Eur Heart J* 33 (19):2403-18.

Khalique, O. K., R. T. Hahn, H. Gada, T. M. Nazif, T. P. Vahl, I. George, B. Kalesan, M. Forster, M. B. Williams, M. B. Leon, A. J. Einstein, T. C. Pulerwitz, G. D. Pearson, and S. K. Kodali. 2014. "Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." *JACC Cardiovasc Interv* 7 (8):885-94.

Kodali, S. K., M. R. Williams, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, R. R. Makkar, G. P. Fontana, T. M. Dewey, V. H. Thourani, A. D. Pichard, M. Fischbein, W. Y. Szeto, S. Lim, K. L. Greason, P. S. Teirstein, S. C. Malaisrie, P. S. Douglas, R. T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J. J. Akin, W. N. Anderson, M. B. Leon, and PARTNER Trial Investigators. 2012. "Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement." *N Engl J Med* 366 (18):1686-95.

Lababidi, Z. 1983. "Aortic balloon valvuloplasty." *Am Heart J* 106 (4 Pt 1):751-2.

Leber, A. W., M. Kasel, T. Ischinger, U. H. Ebersberger, D. Antoni, M. Schmidt, G. Riess, V. Renz, A. Huber, T. Helmberger, and E. Hoffmann. 2013. "Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system." *Int J Cardiol* 166 (3):652-7.

Leon, M. B., C. R. Smith, M. J. Mack, R. R. Makkar, L. G. Svensson, S. K. Kodali, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, D. C. Miller, H. C. Herrmann, D. Doshi, D. J. Cohen, A. D. Pichard, S. Kapadia, T. Dewey, V. Babaliaros, W. Y. Szeto, M. R. Williams, D. Kereiakes, A. Zajarias, K. L. Greason, B. K. Whisenant, R. W. Hodson, J. W. Moses, A. Trento, D. L. Brown, W. F. Fearon, P. Pibarot, R. T. Hahn, W. A. Jaber, W. N. Anderson, M. C. Alu, J. G. Webb, and PARTNER 2 Investigators. 2016. "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* 374 (17):1609-20. d

Leon, M. B., C. R. Smith, M. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, D. L. Brown, P. C. Block, R. A. Guyton, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, P. S. Douglas, J. L. Petersen, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. Pocock, and PARTNER Trial Investigators. 2010. "Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery." *N Engl J Med* 363 (17):1597-607.

Lindroos, M., M. Kupari, J. Heikkilä, and R. Tilvis. 1993. "Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample." *J Am Coll Cardiol* 21 (5):1220-5.

Mack, M. J., M. B. Leon, C. R. Smith, D. C. Miller, J. W. Moses, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, P. S. Douglas, W. N. Anderson, E. H. Blackstone, S. K. Kodali, R. R. Makkar, G. P. Fontana, S. Kapadia, J. Bavaria, R. T. Hahn, V. H. Thourani, V. Babaliaros, A. Pichard, H. C. Herrmann, D. L. Brown, M. Williams, J. Akin, M. J. Davidson, L. G. Svensson, and PARTNER 1 trial investigators. 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):2477-84.

Mack, M. J., M. B. Leon, V. H. Thourani, R. Makkar, S. K. Kodali, M. Russo, S. R. Kapadia, S. C. Malaisrie, D. J. Cohen, P. Pibarot, J. Leipsic, R. T. Hahn, P. Blanke, M. R. Williams, J. M. McCabe, D. L. Brown, V. Babaliaros, S. Goldman, W. Y. Szeto, P. Genereux, A. Pershad, S. J. Pocock, M. C. Alu, J. G. Webb, C. R. Smith, and PARTNER 3 Investigators. 2019. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients." *N Engl J Med* 380 (18):1695-1705.

Maeno, Y., Y. Abramowitz, H. Jilaihawi, S. Israr, S. Yoon, R. P. Sharma, Y. Kazuno, H. Kawamori, M. Miyasaka, T. Rami, G. Mangat, N. Takahashi, K. Okuyama, M. Kashif, T. Chakravarty, M. Nakamura, W. Cheng, and R. R. Makkar. 2017. "Optimal sizing for SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in patients with or without left ventricular outflow tract calcification." *EuroIntervention* 12 (18):e2177-e2185.

Maeno, Y., Y. Abramowitz, H. Kawamori, Y. Kazuno, S. Kubo, N. Takahashi, G. Mangat, K. Okuyama, M. Kashif, T. Chakravarty, M. Nakamura, W. Cheng, J. Friedman, D. Berman, R. R. Makkar, and H. Jilaihawi. 2017. "A Highly Predictive Risk Model for Pacemaker Implantation After TAVR." *JACC Cardiovasc Imaging* 10 (10 Pt A):1139-1147.

Makkar, R. R., G. P. Fontana, H. Jilaihawi, S. Kapadia, A. D. Pichard, P. S. Douglas, V. H. Thourani, V. C. Babaliaros, J. G. Webb, H. C. Herrmann, J. E. Bavaria, S. Kodali, D. L. Brown, B. Bowers, T. M. Dewey, L. G. Svensson, M. Tuzcu, J. W. Moses, M. R. Williams, R. J. Siegel, J. J. Akin, W. N. Anderson, S. Pocock, C. R. Smith, M. B. Leon, and PARTNER Trial Investigators. 2012. "Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis." *N Engl J Med* 366 (18):1696-704.

Mauri, V., A. Reimann, D. Stern, M. Scherner, E. Kuhn, V. Rudolph, S. Rosenkranz, K. Eghbalzadeh, K. Friedrichs, T. Wahlers, S. Baldus, N. Madershahian, and T. K. Rudolph. 2016. "Predictors of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3." *JACC Cardiovasc Interv* 9 (21):2200-2209.

Messika-Zeitoun, D., M. C. Aubry, D. Detaint, L. F. Bielak, P. A. Peyser, P. F. Sheedy, S. T. Turner, J. F. Breen, C. Scott, A. J. Tajik, and M. Enriquez-Sarano. 2004. "Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography." *Circulation* 110 (3):356-62.

Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, L. A. Fleisher, H. Jneid, M. J. Mack, C. J. McLeod, P. T. O'Gara, V. H. Rigolin, T. M. Sundt, and A. Thompson. 2017. "2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *Circulation* 135 (25):e1159-e1195.

- Nkomo, V. T.**, J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott, and M. Enriquez-Sarano. 2006. "Burden of valvular heart diseases: a population-based study." *Lancet* 368 (9540):1005-11.
- Nomura, T.**, Y. Maeno, S. H. Yoon, Y. Abramowitz, S. Israr, M. Miyasaka, Y. Kazuno, N. Takahashi, H. Kawamori, M. Nakamura, H. Jilaihawi, and R. R. Makkar. 2018. "Early Clinical Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Left Ventricular Outflow Tract Calcification: New-Generation Device vs Early-Generation Device." *J Invasive Cardiol* 30 (11):421-427.
- Olszowska, M.** 2011. "Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults." *Pol Arch Med Wewn* 121 (11):409-13.
- Osnabrugge, R. L.**, D. Mylotte, S. J. Head, N. M. Van Mieghem, V. T. Nkomo, C. M. LeReun, A. J. Bogers, N. Piazza, and A. P. Kappetein. 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):1002-12.
- Otto, C. M.** 2000. "Timing of aortic valve surgery." *Heart* 84 (2):211-8.
- Otto, C. M.**, and B. Prendergast. 2014. "Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction." *N Engl J Med* 371 (8):744-56.
- Popma, J. J.**, G. M. Deeb, S. J. Yakubov, M. Mumtaz, H. Gada, D. O'Hair, T. Bajwa, J. C. Heiser, W. Merhi, N. S. Kleiman, J. Askew, P. Sorajja, J. Rovin, S. J. Chetcuti, D. H. Adams, P. S. Teirstein, G. L. Zorn, J. K. Forrest, D. Tchétché, J. Resar, A. Walton, N. Piazza, B. Ramlawi, N. Robinson, G. Petrossian, T. G. Gleason, J. K. Oh, M. J. Boulware, H. Qiao, A. S. Mugglin, M. J. Reardon, and Evolut Low Risk Trial Investigators. 2019. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients." *N Engl J Med* 380 (18):1706-1715.
- Reardon, M. J.**, N. M. Van Mieghem, J. J. Popma, N. S. Kleiman, L. Søndergaard, M. Mumtaz, D. H. Adams, G. M. Deeb, B. Maini, H. Gada, S. Chetcuti, T. Gleason, J. Heiser, R. Lange, W. Merhi, J. K. Oh, P. S. Olsen, N. Piazza, M. Williams, S. Windecker, S. J. Yakubov, E. Grube, R. Makkar, J. S. Lee, J. Conte, E. Vang, H. Nguyen, Y. Chang, A. S. Mugglin, P. W. Serruys, A. P. Kappetein, and SURTAVI Investigators. 2017. "Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* 376 (14):1321-1331.
- Reinöhl, J.**, K. Kaier, H. Reinecke, C. Schmoor, L. Frankenstein, W. Vach, A. Cribier, F. Beyersdorf, C. Bode, and M. Zehender. 2015. "Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice." *N Engl J Med* 373 (25):2438-47.
- Rodés-Cabau, J.**, J. G. Webb, A. Cheung, J. Ye, E. Dumont, C. M. Feindel, M. Osten, M. K. Natarajan, J. L. Velianou, G. Martucci, B. DeVarennes, R. Chisholm, M. D. Peterson, S. V.

Lichtenstein, F. Nietlispach, D. Doyle, R. DeLarochellière, K. Teoh, V. Chu, A. Dancea, K. Lachapelle, A. Cheema, D. Latter, and E. Horlick. 2010. "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." *J Am Coll Cardiol* 55 (11):1080-90.

Ross, J., and E. Braunwald. 1968. "Aortic stenosis." *Circulation* 38 (1 Suppl):61-7.

Seiffert, M., B. Fujita, M. Avanesov, C. Lunau, G. Schön, L. Conradi, E. Prashovikj, S. Scholtz, J. Börgermann, W. Scholtz, U. Schäfer, G. Lund, S. Ensminger, and H. Treede. 2016. "Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices." *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17 (5):576-84.

Smith, C. R., M. B. Leon, M. J. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V. H. Thourani, P. Corso, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. J. Pocock, and PARTNER Trial Investigators. 2011. "Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients." *N Engl J Med* 364 (23):2187-98.

Staubach, S., J. Franke, U. Gerckens, G. Schuler, R. Zahn, H. Eggebrecht, R. Hambrecht, S. Sack, G. Richardt, M. Horack, J. Senges, D. H. Steinberg, J. Ledwoch, S. Fichtlscherer, M. Doss, N. Wunderlich, H. Sievert, and German Transcatheter Aortic Valve Implantation-Registry Investigators. 2013. "Impact of aortic valve calcification on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: results from the prospective multicenter German TAVI registry." *Catheter Cardiovasc Interv* 81 (2):348-55.

Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman, and C. M. Otto. 1997. "Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study." *J Am Coll Cardiol* 29 (3):630-4.

Tamburino, C., D. Capodanno, A. Ramondo, A. S. Petronio, F. Ettori, G. Santoro, S. Klugmann, F. Bedogni, F. Maisano, A. Marzocchi, A. Poli, D. Antoniucci, M. Napodano, M. De Carlo, C. Fiorina, and G. P. Ussia. 2011. "Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis." *Circulation* 123 (3):299-308.

Thomas, M., G. Schymik, T. Walther, D. Himbert, T. Lefèvre, H. Treede, H. Eggebrecht, P. Rubino, I. Michev, R. Lange, W. N. Anderson, and O. Wendler. 2010. "Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve." *Circulation* 122 (1):62-9.

Watanabe, Y., T. Lefèvre, E. Bouvier, T. Arai, K. Hayashida, B. Chevalier, M. Romano, T. Hovasse, P. Garot, P. Donzeau-Gouge, A. Farge, B. Cormier, and M. C. Morice. 2015. "Prognostic value of aortic root calcification volume on clinical outcomes after transcatheter balloon-expandable aortic valve implantation." *Catheter Cardiovasc Interv* 86 (6):1105-13.

8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Ätiologie der AS - Morphologie der rheumatischen AS, kalzifizierenden und bikuspiden AS
- Abbildung 2** Krankheitsverlauf bei AS mit durchschnittlicher Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten von Symptomen
- Abbildung 3** Stufenweises Vorgehen bei Verdacht auf eine AS
- Abbildung 4** Management der hochgradigen AS
- Abbildung 5** Studienpopulation
- Abbildung 6** Quantifizierung der schweren LVOT-Verkalkung
- Abbildung 7** Bland-Altman Plot zur Veranschaulichung der Übereinstimmung zwischen dem gemessenen Kalkvolumen in der nativen CT und den kalibrierten Kalkvolumina in der Kontrastmittel-gestützten CT (Validierung)
- Abbildung 8** Inzidenz des klinischen Endpunktes in Abhängigkeit der Schwere der LVOT-Verkalkung
- Abbildung 9** Gesamtmortalität nach 30 Tagen (A) und nach einem Jahr (B) nach TAVI
- Abbildung 10** Unabhängige Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt (Device-Versagen)

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Demographische Charakteristika und CT-Messungen

Tabelle 2. Prozedurdaten, peri-prozedurale Komplikationen und Mortalität

Tabelle 3. Univariate Analyse für das Device-Versagen

10 Eidesstattliche Versicherung

Jochheim, Sarah

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema: **„Einfluss der schweren LVOT-Verkalkung auf prozedurale Komplikationen und Mortalität nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz“** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bochum 28.01.2021

Sarah Jochheim

Ort, Datum

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Doktormutter Frau Prof. Julinda Mehilli für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Steffen Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, der mir diese Forschungsarbeit ermöglicht hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Moritz Baquet, meinen Betreuer dieser Arbeit, der mich stets unterstützt und motiviert hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern Ulrike und Reinhard, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und die immer für mich da sind. Und meinem Ehemann Thomas für die Unterstützung und sein Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Bruder Dr. med. David Jochheim und seiner Frau Dr. med. Leonie Jochheim für den immer bereichernden und konstruktiven Austausch, die Hilfe und Unterstützung. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

