

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**The REBOOT - Trial**  
**Transfemoraler Aortenklappenersatz**  
**mittels Ballon-expandierbarer versus repositionierbarer**  
**Bioprothese zur Behandlung der hochgradigen symptomatischen**  
**Aortenklappenstenose – Ein randomisierter Vergleich**



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Patricia-Chiara Grötz

aus Wien

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Julinda Mehilli

Mitberichterstatter: PD Dr. med Sven Peterß

Prof. Dr. med. Nawid Khaladj

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. David Jochheim

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

Tag der mündlichen  
Prüfung: 06.05.2021

# I. Inhaltsverzeichnis

<b>I. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>II. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung und Hintergrund</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Die Aortenklappenstenose</b>	<b>8</b>
1.1.1 Definition, Prävalenz und Ätiologie	8
1.1.2 Pathogenese und Symptomatik	9
1.1.3 Therapiemöglichkeiten: konservativ versus Aortenklappenersatz	12
<b>1.2 Der kathetergestützte Aortenklappenersatz</b>	<b>14</b>
1.2.1 Indikationsstellung	18
1.2.2 Zugangswege	21
1.2.3 Durchführung/Operationstechnik	22
1.2.4 Verschiedene Klappentypen: Lotus und Sapien	24
1.2.5 Postoperative Nachsorge	27
1.2.6 Mögliche Komplikationen	27
<b>2 The REBOOT Trial – Ziele der Studie</b>	<b>33</b>
<b>3 Methodik</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Patientenpopulation und Studiendesign</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Präinterventionelle Beurteilung</b>	<b>37</b>
3.2.1 Patienten Screening	37
3.2.2 Anamnese und klinische Untersuchung	38
3.2.3 Labor	40
3.2.4 12-Kanal-EKG	40
3.2.5 Echokardiogramm	41
3.2.6 Computertomographie von Thorax und Abdomen	42
<b>3.3 Prozedur</b>	<b>45</b>

<b>3.4</b>	<b>Patientennachsorge .....</b>	<b>45</b>
<b>3.5</b>	<b>Endpunkte .....</b>	<b>46</b>
3.5.1	Schrittmacherimplantation .....	46
3.5.2	Prothesenregurgitation .....	47
3.5.3	Leitungsstörungen und Arrhythmien.....	47
3.5.4	Mortalität nach 30 Tagen/ 1 Jahr/ 2 Jahren.....	47
3.5.5	Prothesen – Erfolg nach VARC-2-Kriterien .....	48
3.5.6	Frühe 30-Tage Sicherheit nach VARC-2-Kriterien .....	48
3.5.7	Zwei-Jahres Effizienz nach VARC-2-Kriterien.....	52
<b>4</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>53</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>65</b>
6.1	Limitationen .....	68
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>69</b>
<b>III.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>
<b>IV.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>V.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>VI.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>78</b>
<b>VII.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>79</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure (Asprin®)
AV	Atrioventrikulär
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BAV	Balloon Aortic Valvoplasty
BEV	Ballon expandable valve
BNP/proBNP	Brain Natriuretic Peptide
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CK	Creatinin-Kinase
CK-MB	Creatinin-Kinase vom Untertyp MB
CMR	Cardiovascular magnetic resonance
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DAPT	Dual Anti Platelet Therapy
EKG	Elektrokardiographie
Engl.	Englisch
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
GCP	Good Clinical Practices

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICH	International Conference of Harmonization
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
LP	Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MDCT	Multislice Detector Computed Tomography
MEV	Mechanically expanding valve
M-Mode	Motion Mode
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MSCT	Multislice-Computertomographie
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PM	Pacemaker
PPI	Permanent Pacemaker Implantation
PVL	Paravalvular Leakage
QOL	Quality of Life
RV	Rechter Ventrikel
SAPT	Single Anti Platelet Therapy

STS	Society for Thoracic Surgeons
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAVI	Transfemoral Aortic Valve Implantation
TEE	Transoesophageale Echokardiografie
TIA	Transiente Ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiografie
VARC-2	Valve Academic Research Consortium 2
vs.	Versus

# 1 Einleitung und Hintergrund

## 1.1 Die Aortenklappenstenose

### 1.1.1 Definition, Prävalenz und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) beschreibt eine hämodynamisch relevante Einengung des Aortenklappen-Apparates dem eine Vielzahl möglicher Ursachen zu Grunde liegen kann.

Die Aortensklerose auf der anderen Seite ist eine verdickende Kalzifizierung der Aortenklappe, die noch keine Obstruktion der Klappe bedingt. Die Prävalenz der valvulären AS liegt bei über 65-Jährigen bei ungefähr 2%, die Aortensklerose kommt mit 25-30% in derselben Bevölkerungsgruppe deutlich häufiger vor. (Czarny & Resar, 2014)

Die häufigste Ursache einer AS, mit einem Anteil von 81.9%, ist laut "Euro Heart Survey on Valvular Heart disease" die degenerative Veränderung, gefolgt von AS rheumatischen Ursprungs (11.2%) und AS aufgrund einer kongenital bikuspid veränderten Klappe (5.4%; Abbildung 1) (Baumgartner et al., 2009), (Olszowska, 2011). Neben der AS auf dem Boden von Endokarditiden gibt es noch weitere seltene Ursachen, die hier nicht im Detail aufgeführt werden. (Olszowska, 2011)

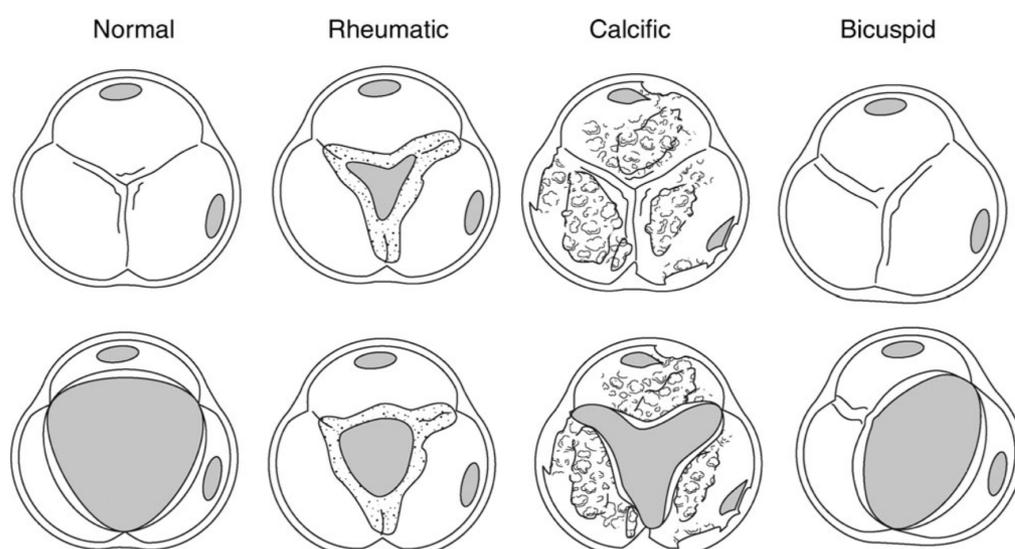
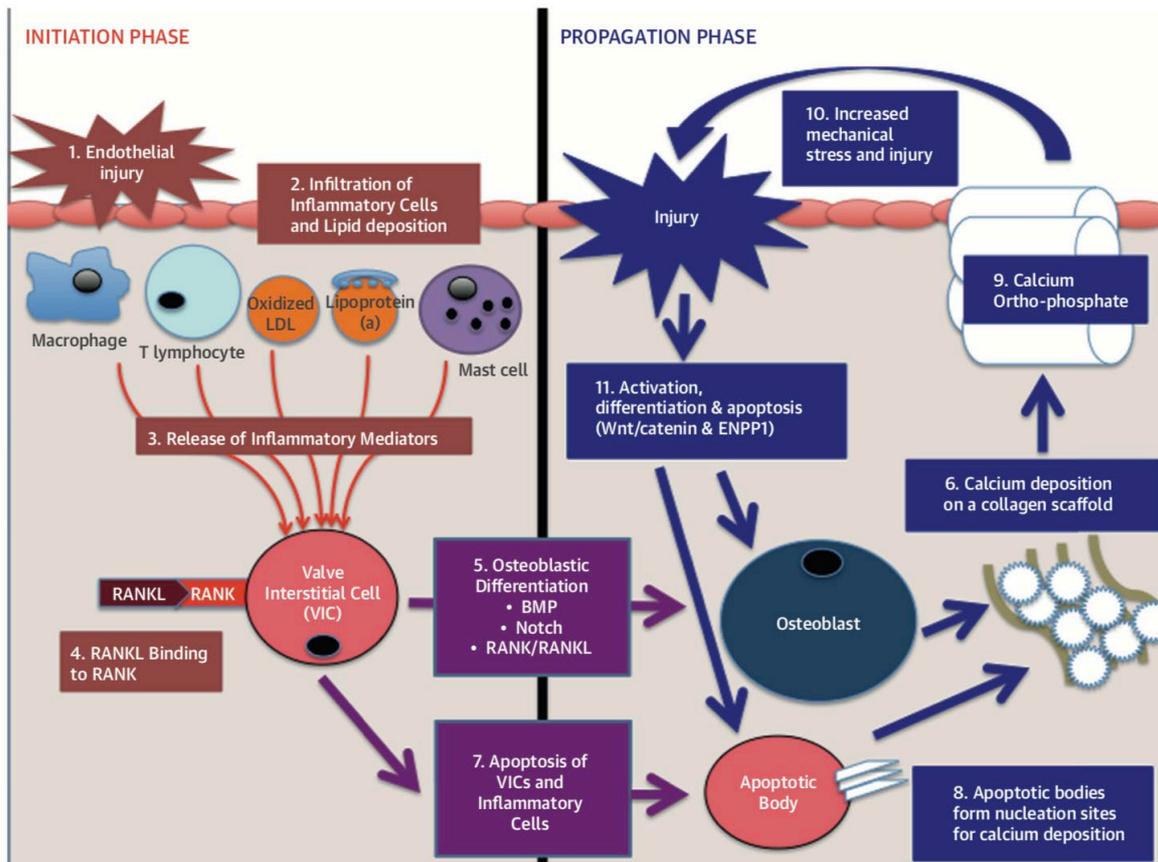


Abbildung 1: Ätiologie der AS - Morphologie der rheumatischen AS, kalzifizierenden AS und bikuspiden AS (Baumgartner, Hung et al. 2009)

Obwohl die Inzidenz degenerativer Aortenklappenerkrankungen im Alter zunimmt, besteht der Verdacht, dass es sich dabei nicht ausschließlich um eine natürliche Konsequenz des Alterns handelt. Aortenklappenerkrankungen sind nicht allgemein bei älteren Menschen vorhanden und bei 25-45% der über Achtzigjährigen lässt sich echokardiographisch kein Hinweis für eine Kalzifikation der Aortenklappe finden. Vielmehr wird die Entstehung einer AS durch eine Vielzahl von (Risiko-) Faktoren mitbeeinflusst. (Stewart et al., 1997)

### 1.1.2 Pathogenese und Symptomatik

Die Pathogenese der AS lässt sich in zwei klare Phasen unterteilen: zum einen die frühe Initiationsphase (engl.: initiation-phase), welche dominiert wird von Lipideinlagerungen in die Klappensegel (vor allem Apo B, ApoE und Apo(a)), Infiltration durch Makrophagen und lokaler Inflammation – diese Phase weist deutliche Ähnlichkeit zur Arteriosklerose auf. Zum anderen die spätere Ausbreitungsphase (engl.: propagation-phase), in der die Ausschüttung kalzifizierender und osteogenetischer Faktoren überhandnimmt und das Fortschreiten der Erkrankung bedingt (Abbildung 2). (Pawade, Newby, & Dweck, 2015; Stewart et al., 1997)



Initiation phase: endothelial injury (1) facilitates the infiltration of oxidized lipids and inflammatory cells (2) into the valve and the release of proinflammatory mediators (3). These trigger the very early stages of valve calcification. The propagation phase: these proinflammatory processes subsequently induce VICs to undergo osteogenic differentiation (5) via several different mechanisms, including the binding of RANKL to RANK (4). Differentiated cells within the aortic valve first lay down a collagen matrix and other bone-related proteins causing valvular thickening and stiffening before producing calcium (6). Additionally, apoptotic remnants of some VICs and inflammatory cells (7) create a nidus for apoptosis-mediated calcification (8). Calcification of the valve (9) induces compliance mismatch, resulting in increased mechanical stress and injury (10). This results in further calcification via osteogenic differentiation and apoptosis (11). Hence, a self-perpetuating cycle of calcification, valve injury, apoptosis, and osteogenic activation is established that drives the propagation phase of the disease. BMP = bone morphogenetic protein; ENPP1 = ectonucleotide pyrophosphate 1; LDL = low-density lipoprotein; RANK = receptor activator of nuclear kappa B; RANKL = receptor activator of nuclear kappa B ligand; RAS = renin-angiotensin system; VIC = valvular interstitial cell.

Abbildung 2: die Pathophysiologie der Aortenstenose (Pawade, Newby et al. 2015)

Im Gegensatz zur Arteriosklerose, bei der es letztendlich durch die Ruptur eines solchen Plaques zur Eskalation des Krankheitsbildes kommt, steht bei der AS die fortschreitende Versteifung der Klappensegel bis hin zur Ossifikation im Vordergrund. (Mohler et al., 2001)

Auch die Risikofaktoren für die Entstehung der AS sind denen der Arteriosklerose sehr ähnlich: bisher wurden neben hohem Alter und männlichem Geschlecht Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes als Risikofaktoren identifiziert. (Olszowska, 2011)

Die physiologische Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) beträgt ungefähr 3-4 cm<sup>2</sup>, symptomatisch wird eine AS meist ab einer Klappenöffnungsfläche von 1 cm<sup>2</sup> oder weniger. Klinisch manifestiert sich die AS typischerweise mit Angina pectoris (AP), Belastungsdyspnoe, Synkopen oder Symptomen der Herzinsuffizienz (Kodali et al.). Tatsächlich können die Symptome aber je nach Ausprägungsgrad der AS variieren und eine Vielzahl an Patienten stellt sich primär mit einer Abnahme der Belastbarkeit oder isolierter Dyspnoe vor.

Angina pectoris beschreibt einen plötzlichen, thorakalen Schmerz, einen Druck auf der Brust oder ein Engegefühl. Sie resultiert aus einer Dysbalance zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf. Sie kann sowohl aufgrund einer begleitenden koronaren Herzkrankheit (KHK) auftreten, als auch primär im Rahmen der AS. Die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und die dadurch vergrößerte Nachlast führen über Jahre hinweg zu einer linksventrikulären Hypertrophie, wodurch der myokardiale Sauerstoffbedarf steigt. Gleichzeitig ist das Sauerstoffangebot aufgrund des im Mittel niedrigeren arteriellen Drucks und einer verminderten koronaren Durchblutung verringert (Relative Koronarinsuffizienz). Je weiter die Obstruktion voranschreitet, umso länger wird die systolische Austreibungsphase, was konsekutiv zu einer Verkürzung der Diastole führt. Da die koronare Durchblutung zum Großteil in der Diastole stattfindet, nimmt hier der Blutfluss immer weiter ab. Die Kombination aus vermehrtem Sauerstoffbedarf bei linksventrikulärer Hypertrophie und verringertem Sauerstoffangebot durch eine verkürzte Diastole sowie im Mittel niedrigerem arteriellen Druck führt zu den typischen Beschwerden einer AP. (Czarny & Resar, 2014)

Die Synkope, ein kurzzeitiger, reversibler Bewusstseinsverlust, verursacht durch zerebrale Minderperfusion, tritt auf, wenn das Herz den kardialen Auswurf aufgrund der AS nicht weiter steigern und so dem Bedarf des Körpers nicht mehr gerecht werden kann. Häufig synkopieren Patienten beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen, wenn zudem die Vorlast durch mangelnde Kontraktion des venösen Kompartments in den Beinen erniedrigt ist, was den kardialen Auswurf weiter senkt und so zu einer verminderten Durchblutung des Gehirns führt. Nach dem gleichen Prinzip tritt die Synkope bei körperlicher Anstrengung auf; hier kann das Herz die

vermehrte Vasodilatation zur Versorgung der Skelettmuskulatur nicht kompensieren. (Czarny & Resar, 2014)

Herzinsuffizienz tritt meist erst als Spätfolge der schweren AS auf und ist mit der schlechtesten Prognose assoziiert. Die linksventrikuläre Hypertrophie führt zu einem erhöhten enddiastolischen Druck (erhöhte Wandspannung), der sich über den linken Vorhof und die pulmonalen Gefäße auf das rechte Herz überträgt. Dieser erhöhte Druck im rechten Herzen manifestiert sich klinisch mit Belastungsdyspnoe und Beinödemen. Zusätzlich kommt es durch die progressive Hypertrophie zu einer linksventrikulären, systolischen Dysfunktion, die ebenfalls zu Ruhe- und Belastungsdyspnoe führen kann. (Czarny & Resar, 2014)

### 1.1.3 Therapiemöglichkeiten: konservativ versus Aortenklappenersatz

Bleibt die AS unbehandelt, führt sie meist binnen weniger Jahre nach Symptombeginn zum Tod. Bisher konnte keine konservative, medikamentöse Therapie das Fortschreiten der Erkrankung verhindern oder die Überlebensrate verbessern, weshalb die Therapie der Wahl der Aortenklappenersatz ist. (Makkar et al., 2012)

Wie oben beschrieben findet die Pathophysiologie der AS auf molekularer, zellulärer und Gewebe-Ebene statt. Jede dieser Ebenen kann theoretisch das Ziel einer medikamentösen Therapie sein.

Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen AS und Arteriosklerose hat man versucht, die Relevanz einer Statin-Therapie, die für die Behandlung der Arteriosklerose in verschiedenen Studien effektiv war, auch für die AS nachzuweisen. In Experimenten senkt eine Statin-Therapie die Osteoblasten-Aktivität und die Ablagerung von Cholesterin in den Klappensegeln. In anschließenden klinischen Studien konnte LDL-Serum-Cholesterin zwar erfolgreich gesenkt werden, es zeigten sich aber keine signifikanten Auswirkungen auf die Klappenkalzifikationsrate, die Hämodynamik oder das klinische Outcome der Patienten. (Marquis-Gravel, Redfors, Leon, & Genereux, 2016)

Ein weiterer möglicher Ansatz wäre die Senkung von Lipoprotein (a) durch Non-Statine, nachdem durch Arsenault et al. (Arsenault et al., 2014) und Kamstrup et al. (Kamstrup, Tybjaerg-Hansen, & Nordestgaard, 2014) eine Assoziation zwischen AS und einem Single-Nukleotid-Polymorphismus im LPA-Gen entdeckt wurde. Geeignete Wirkstoffe, die eine Senkung von LP(a) bewirken sollen, sind Thema aktueller Forschungen.

Ursprünglich kontraindiziert, wird eine antihypertensive Therapie aktuell sowohl von der American Heart Association (Baumgartner et al., 2018) als auch der European Society of Cardiology empfohlen. Grund hierfür ist, dass nachgewiesen werden konnte, dass ein erhöhter systemischer Druck die stenotische Klappe noch zusätzlich belastet und zudem die Nachlast weiter erhöht. Hierdurch wird die Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie beschleunigt.

Hyder et al. (Hyder et al., 2009) konnte zeigen, dass eine verminderte Knochendichte mit vaskulärer Kalzifikation assoziiert ist. Der genaue Mechanismus ist zwar noch unklar, allerdings könnte dies im Umkehrschluss bedeuten, dass Pharmaka, die die Knochendichte erhöhen, einer Kalzifikation der Aortenklappe vorbeugen könnten (Abbildung 3). (Marquis-Gravel et al., 2016)

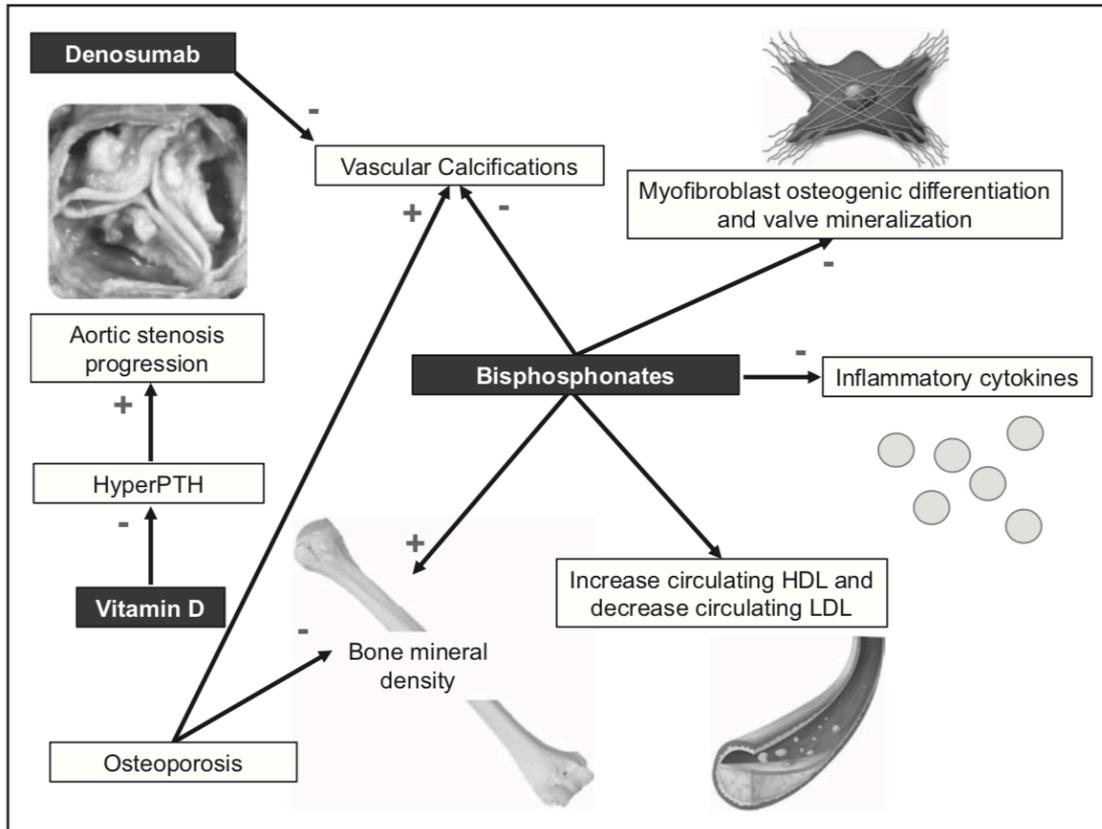


Abbildung 3: die therapeutische Rolle von Wirkstoffen, die in den Calcium-Phosphat-Metabolismus eingreifen (Marquis-Gravel et al. 2016)

## 1.2 Der kathetergestützte Aortenklappenersatz

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 relativ niedrigen Sterblichkeitsrate assoziiert. Allerdings sind im klinischen Alltag mindestens 30% der Patienten mit hochgradiger AS aufgrund verschiedener Faktoren (hohes Alter, linksventrikuläre Dysfunktion, Multimorbidität) nicht für den operativen Klappenersatz geeignet. (Leon et al., 2010)

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (engl.: transcatheter aortic valve implantation (TAVI)) ist eine, erstmals von Cribier et al. im Jahr 2002 durchgeführte,

minimal-invasive Methode, die einen Aortenklappenersatz auch bei sogenannten Hochrisiko-Patienten ermöglicht. (Cribier et al., 2002) Mehrere große randomisierte Studien konnten seither zeigen, dass TAVI in verschiedenen Patientenkollektiven effektiv ist. Eine der ersten Studien dieser Art war die PARTNER-Studie, in welche initial nur Patienten eingeschlossen wurden, die von Operateuren interdisziplinär als ungeeignet für einen herzchirurgischen Eingriff eingestuft wurden (mittleres Alter  $83,1 \pm 8,6$ , mittlerer STS Score  $11,6 \pm 6,0$ ). Es erfolgte die 1:1 Randomisierung in zwei Gruppen, die entweder die bis dahin angewandte konservative Standardtherapie (BAV, medikamentöse Therapie) erhielten oder den Aortenklappenersatz mittels TAVI. Leon et al. konnten zeigen, dass TAVI der Standardtherapie überlegen ist, indem sowohl die Mortalität als auch die Rehospitalisierungsrate nach einem Jahr signifikant reduziert werden konnten (Mortalität TAVI 30,7% vs. Standardtherapie 49,7%,  $p < 0.001$ ). (Leon et al., 2010)

In dem im Jahr 2011 veröffentlichten 2. Teil der PARTNER-Studie wurde anschließend TAVI mit SAVR bei sogenannten Hochrisiko-Patienten verglichen (mittleres Alter TAVI  $83.6 \pm 6.8$  vs. SAVR  $84.5 \pm 6.4$ , mittlerer STS-Score  $11,8 \pm 3.3$ ). Auch hier wurden SAPIEN Prothesen der 1. Generation verwendet, der Eingriff erfolgte transfemorale oder transapikal. Es konnte belegt werden, dass TAVI dem chirurgischen Klappenersatz nach einem Jahr bei Hochrisiko-Patienten im Hinblick auf Mortalität nicht unterlegen ist; die Gruppen unterschieden sich bzgl. ihrer Mortalitätsrate nach einem Jahr nicht signifikant voneinander (TAVI 24,2% vs. SAVR 26,8%, p-Wert: 0,44). Allerdings fiel auf, dass die Rate an vaskulären Komplikationen und neurologischen Ereignissen (TIA, Apoplex) in der TAVI Gruppe signifikant höher war (18,0% vs. 4,8%, p-Wert  $<0,001$  bzw. 8,3% vs. 4,3%, p-Wert 0,04), wohingegen Blutungskomplikationen und neu auftretendes Vorhofflimmern nach SAVR signifikant häufiger zu finden waren (14,7% vs. 25,7%, p-Wert  $<0.001$  bzw. 12,1% vs. 17,1%, p-Wert 0,07). (Smith et al., 2011)

Bedingt durch die technischen Weiterentwicklungen der TAVI-Prothesen und ihrer Implantationssysteme sowie durch die zunehmende Erfahrung der Operateure selbst, hat sich mittlerweile die TAVI auch bei Patienten mit intermediärem oder sogar niedrigem herzchirurgischen Operationsrisiko etabliert. Leon et al. konnten 2016 in der PARTNER II - Studie zeigen, dass TAVI auch bei Patienten mit intermediärem Operationsrisiko (mittleres Alter  $81,5 \pm 6,7$  vs.  $81,7 \pm 6,7$ , mittlerer STS-Score  $5,8 \pm$

2,1) SAVR in Bezug auf die Mortalitäts- und Schlaganfallrate nach zwei Jahren nicht unterlegen ist (TAVI 19,3% vs. SAVR 21,1%, p-Wert 0.33). Speziell der transfemorale Aortenklappenersatz mit Klappen der 2. Generation führte sogar zu einer niedrigeren Mortalitätsrate bzw. Rate an Schlaganfällen (16,3% vs. 20,0%, p-Wert 0.04). Auch in den sekundären Endpunkten der PARTNER II Studie war TAVI dem chirurgischen Klappenersatz in Hinblick auf Blutungskomplikationen, Niereninsuffizienz, neu auftretendem Vorhofflimmern und Genesungszeit überlegen. Die Schlaganfallrate, die in der ersten PARTNER-Studie bei TAVI noch signifikant höher war, konnte ebenfalls reduziert werden, sodass sich die Gruppen in der PARTNER II - Studie bzgl. der Rate an neurologischen Events nun nicht mehr signifikant voneinander unterschieden (TAVI 12,7% vs. SAVR 11,0%, p-Wert 0.25). (Leon et al., 2016)

Auch Reardon et al. belegten in der 2017 veröffentlichten SURTAVI-Studie, dass TAVI dem chirurgischen Klappenersatz bzgl. Mortalitäts- und Schlaganfallrate nach einem Jahr nicht unterlegen war (TAVI 12,6% vs. SAVR 14,0%, 95% CI -5,2 bis 2,3). Wie in der PARTNER II-Studie erfolgte der Vergleich an Patienten mit intermediärem Operationsrisiko (mittleres Alter TAVI  $79,9 \pm 6,2$  vs. SAVR  $79,9 \pm 6,1$ , mittlerer STS-Score  $4,4 \pm 1,6$ ); im Unterschied zu allen PARTNER-Studien wurde allerdings statt einer Ballon-expandierbaren Edwards SAPIEN-Prothese die selbst-expandierende Medtronic COREVALVE verwendet. Wie schon die PARTNER II-Studie, zeigte auch die SURTAVI-Studie keinen signifikanten Unterschied in der Schlaganfallrate (TAVI 10,0% vs. SAVR 11,0%, 95% CI -4,2 bis 2,2). (Reardon et al., 2017)

Erst kürzlich erfolgte die Veröffentlichung der PARTNER III - Studie, die den Einsatz von TAVI mit Prothesen der 3. Generation in einem Niedrigrisiko-Patientenkollektiv untersuchte (mittleres Alter  $73,3 \pm 5,8$  vs.  $73,6 \pm 6,1$ , mittlerer STS-Score  $1,9 \pm 0,7$ ). Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der TAVI gegenüber SAVR hinsichtlich des kombinierten Endpunktes bestehend aus Mortalität, Schlaganfall und Rehospitalisierung nach einem Jahr (TAVI 8,5% vs. SAVR 15,1%, p-Wert: 0.001). (Mack et al., 2019)

Laut aktuellen Leitlinien soll das TAVI Verfahren insbesondere bei Patienten angewendet werden,

- 1) für die das Risiko eines herzchirurgischen Eingriffs aufgrund des Alters und/oder aufgrund von Multimorbidität zu hoch wäre und für die gleichzeitig eine

Überlebenszeit länger als 12 Monate nach TAVI anzunehmen ist (Klasse I Indikation, Evidenzlevel B) (Tabelle 1).

2) die als Hochrisiko-Patienten eingestuft werden, als Alternative zum operativen Klappenersatz (Klasse IIa Indikation, Evidenzlevel B) (Tabelle 1).

Ein spezielles Team (Heart Team) bestehend aus Experten für Herzklappenerkrankungen und Ärzten der interventionellen Kardiologie, Radiologie, Anästhesie und Herzchirurgie sollte für jeden Patienten individuell entscheiden, ob der Klappenersatz operativ oder minimalinvasiv durchgeführt wird. (Arora, Misenheimer, & Ramaraj, 2017)

Empfehlungen	Klasse	Level of Evidence
SAVR wird für Patienten mit niedrigem und mittlerem Operationsrisiko empfohlen, sofern eine Indikation zum Aortenklappenersatz besteht	I	A
Für Hochrisiko - Patienten, bei denen TAVI oder SAVR erwogen wird, sollten die Mitglieder des Herz-Teams zur Entscheidungsfindung interdisziplinär zusammenarbeiten, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten	I	C
Sofern eine Indikation zum Aortenklappenersatz besteht wird TAVI für jene Patienten empfohlen, die bei SAVR einem untragbaren Risiko ausgesetzt wären und bei denen eine post-TAVI-Überlebensdauer von >12 Monaten anzunehmen ist.	I	B
TAVI ist eine angemessene Alternative zu SAVR bei Hochrisiko-Patienten, sofern eine Indikation zum Aortenklappenersatz besteht	IIa	B
Perkutane aortale Ballondilatation kann bei höchstgradig symptomatischen Patienten zur Überbrückung bis zu TAVI/SAVR eingesetzt werden.	IIb	C
TAVI wird nicht für Patienten empfohlen, bei denen aufgrund der Schwere der Komorbiditäten kein Einfluss auf die Lebensqualität trotz Korrektur der AS zu erwarten ist.	III: kein Benefit	B

Tabelle 1: Aktuelle Empfehlungen (Baumgartner et al., 2018)

### 1.2.1 Indikationsstellung

Aufgrund der schlechten Prognose ohne Behandlung wird Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen AS die frühestmögliche Therapie empfohlen. Als einzige Ausnahmen gelten Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten eine Lebenserwartung von unter einem Jahr haben und Patienten, bei denen aufgrund von Komorbiditäten oder ihrem Allgemeinzustand die Intervention nicht zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen würde. (Baumgartner et al., 2018)

Laut ESC/EACTS-Leitlinien wird eine hochgradige AS durch folgende Merkmale charakterisiert:

- Aortenklappenöffnungsfläche:  $< 1\text{cm}^2$
- Flussgeschwindigkeit:  $> 4,0\text{m/sec}$
- Mittlerer transvalvulärer Druckgradient:  $> 40\text{mmHg}$
- Klappenöffnungsflächenindex  $< 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$
- Geschwindigkeitsquotient:  $< 0.25$  (Edwards Life Science Corporation, 2014)

Die Echokardiographie dient hierzu als diagnostisches Mittel der Wahl und stellt neben dem Vorhandensein der AS auch den Grad der Klappenkalzifizierung, die linksventrikuläre Funktion, die Wanddicken des Herzens und weitere für die Prognose eventuell relevante Klappenerkrankungen fest. Die Doppler-Echokardiographie ist die bevorzugte Methode, um den Schweregrad der AS zu ermitteln. Zusätzliche sinnvolle Diagnoseverfahren beinhalten die Stress-Echokardiographie, TEE, MSCT, CMR und die Bestimmung der natriuretischen Peptide. (Baumgartner et al., 2018)

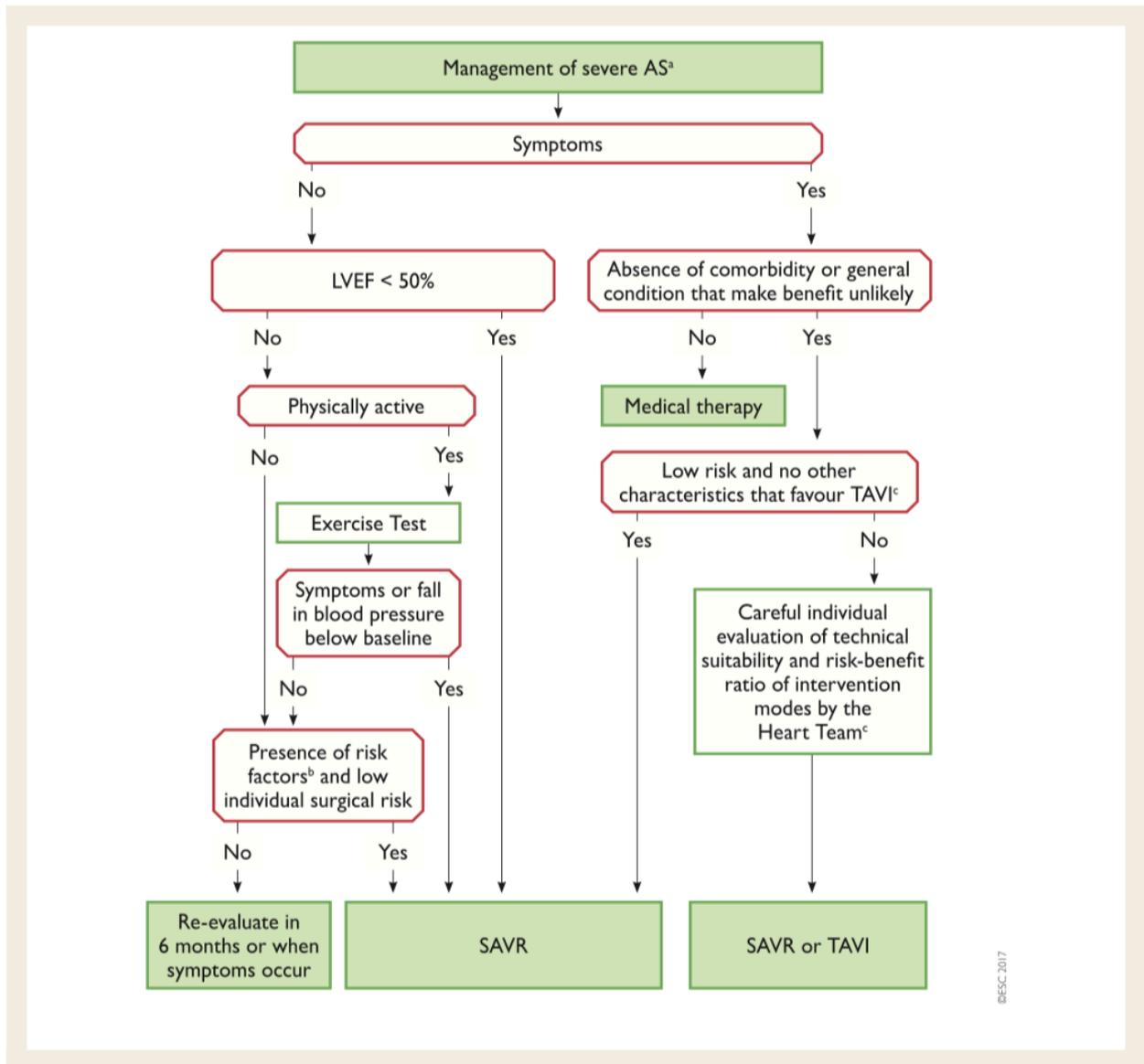


Abbildung 4: Management der hochgradigen Aortenstenose (Baumgartner, Falk et al., 2018); AS = aortic stenosis, LVEF = left ventricular ejection fraction, SAVR = surgical aortic valve replacement, TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

Zum aktuellen Zeitpunkt wird die TAVI durch die ESC-Leitlinien bei inoperablen Patienten, bis auf oben genannte Ausnahmen, somit eindeutig empfohlen. Bei sogenannten Hochrisiko-Patienten, bei denen der offene, herzchirurgische Klappenersatz noch möglich wäre, erfolgt die Indikationsstellung durch ein interdisziplinäres Herz-Team. Anhand des STS-Scores und/oder des EuroSCORE II sowie verschiedener technischer, anatomischer und klinischer Aspekte wie ‚frailty‘ (=Altersgebrechlichkeit) wird versucht, das Mortalitätsrisiko im Falle einer offenen

Herz-OP abzuschätzen. Für jeden Patienten sollte individuell entschieden werden (Abbildung 4, Tabelle 2). (Piérard, 2016)

Aspekte, die vom Herz-Team zur Entscheidungsfindung bei Patienten mit hochgradigem OP-Risiko beachtet werden sollten	Empfehlung TAVI	Empfehlung SAVR
<b>Klinische Aspekte</b>		
STS/EuroSCORE II <4%		+
STS/EuroSCORE II >4%	+	
Anwesenheit schwerer Komorbiditäten (nicht ausreichend durch Scores abgedeckt)	+	
Alter <75 Jahre		+
Alter >75 Jahre	+	
Vorangegangene Herz-OP	+	
Eingeschränkte Mobilität und andere Zustände, die eine Rehabilitation erschweren	+	
Verdacht auf Endokarditis		+
<b>Anatomische und technische Aspekte</b>		
Günstiger Zugangsweg für transfemorale TAVI	+	
Ungünstiger Zugangswegsweg für jedwede TAVI		+
Spätfolgen nach Thoraxbestrahlung	+	
Porzellan-Aorta	+	
Vorhandensein intakter Bypässe, die durch Sternotomie einem Risiko ausgesetzt wären	+	
Zu erwartendes Patient-Prothesen-Missverhältnis	+	
Hochgradige Thoraxdeformität oder Skoliose	+	
Zu geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappenannulus		+
Größe des Aortenklappenannulus für TAVI ungeeignet		+
Morphologie der Aortenwurzel für TAVI ungünstig		+

Morphologie der Klappe (bikuspid, Kalzifikationsgrad, Kalzifikationsmuster) für TAVI ungünstig		+
Anwesenheit von Thromben in Aorta oder linken Ventrikel		+
<b>Kardiale Erkrankungen zusätzlich zur Aortenstenose, die einen begleitenden Eingriff eventuell notwendig machen</b>		
Hochgradige KHK mit Notwendigkeit einer Bypass-OP		+
Hochgradige primäre Mitralklappenerkrankung, die operativ behandelt werden kann		+
Hochgradige Trikuspidalklappenerkrankung		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Septale Hypertrophie, die eine Myektomie notwendig macht		+

Tabelle 2: Aspekte, die vom Herz-Team zur Entscheidungsfindung bei Patienten mit hochgradigem OP-Risiko beachtet werden sollten. (Baumgartner, Falk et al. 2018)

### 1.2.2 Zugangswege

Bei der ersten erfolgreichen Implantation einer TAVI-Prothese durch Cribier et al. 2002 wurde ein antegrader Zugangsweg über die Vena femoralis gewählt und transseptal implantiert. (Cribier et al., 2002)

Der gängigste und sicherste Zugangsweg ist aufgrund der niedrigsten Blutungs- und Vaskulären- Komplikationsraten der arterielle retrograde transfemorale Zugang. Alternativ kann auch eine subclaviculäre oder transapikale Herangehensweise sinnvoll sein, wenn ein transfemorale Zugang anatomisch oder technisch nicht möglich ist oder ein simultaner Eingriff an anderen Klappen erfolgen soll. Seit kurzem ist außerdem der transaortale Zugang Gegenstand aktueller Forschungen (Abbildung 5). (Metaxa, Ioannou, & Missouris, 2017)

Der transfemorale Zugangsweg hat gegenüber anderen Zugangswegen einige Vorteile. Hierzu zählen vor allem der Verzicht auf Allgemeinanästhesie, kurze Operationszeiten, schnellere Patientengenesung und bessere Resultate im Vergleich zum transapikalen Zugangsweg. Durch die Entwicklung kleinerer Prothesenhüllen konnten die Ergebnisse hier weiter verbessert werden. (Ruparelia & Prendergast, 2016)

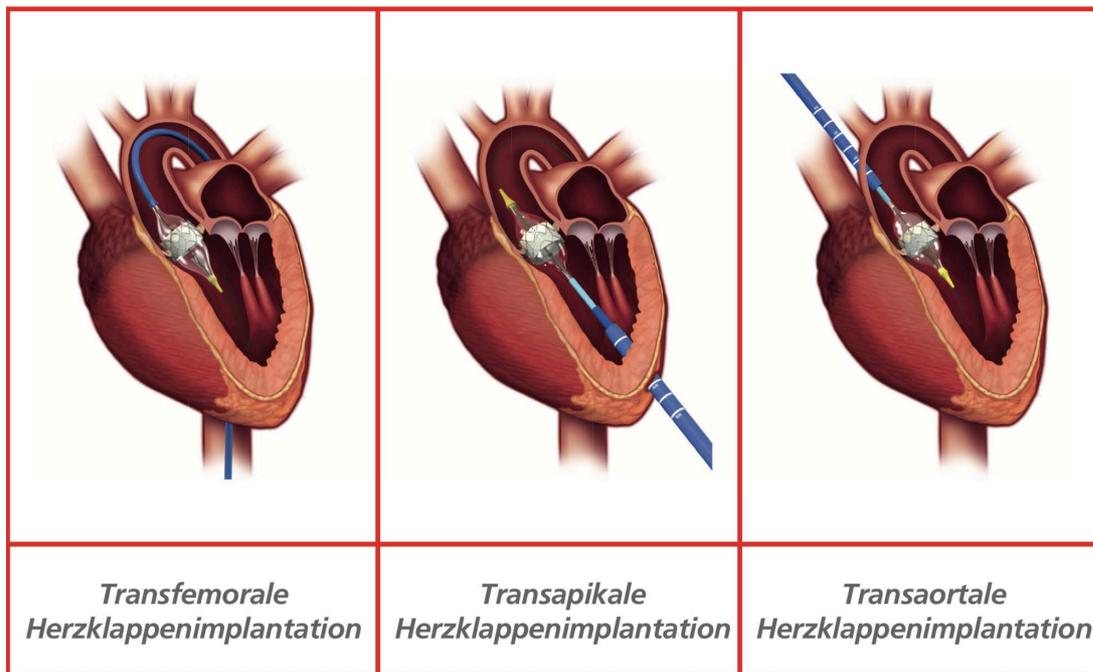


Abbildung 5: Verschiedene Zugangswege (Edwards Lifesciences Corporation, 2014)

### 1.2.3 Durchführung/Operationstechnik

Bei der TAVI wird eine biologische Herzklappe mittels Katheter in die native, erkrankte Aortenklappe implantiert. Primär muss jedoch festgestellt werden, ob für den jeweiligen Patienten absolute oder relative Kontraindikationen bestehen, die ihn für die TAVI-Prozedur ungeeignet machen würden. (Metaxa et al., 2017) Die folgende Tabelle soll einen groben Überblick über absolute und relative Kontraindikationen geben.

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebenserwartung &lt; 1 Jahr</li> <li>• Schwerwiegende Komorbiditäten, aufgrund derer nur eine geringe Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten ist</li> <li>• Andere Klappenvitien, die einer operativen Versorgung bedürfen</li> <li>• Inadäquate Annulusgröße (&lt;18/&gt;29mm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bikuspidale Klappe</li> <li>• Nicht-kalzifizierte Klappe</li> <li>• KHK mit Revaskularisierungsbedarf</li> <li>• Hämodynamische Instabilität</li> <li>• LVEF &lt; 20%</li> <li>• Betrifft nur transapikalen Zugangsweg: Hochgradige COPD oder andere schwerwiegende Lungenerkrankung, linke Ventrikelspitze nicht erreichbar</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein eines Thrombus im linken Ventrikel</li> <li>• Aktive Endokarditis</li> <li>• Erhöhtes Risiko für eine Obstruktion der Koronarostien aufgrund von anatomischen Gegebenheiten</li> <li>• Plaques mit mobilen Thromben in der Aorta ascendens oder dem Aortenbogen</li> <li>• Betrifft nur transfemorale/subclaviculären Zugangsweg: Inadäquate Gefäßzugänge (Größe, Kalzifikation, Gewundenheit)</li> </ul>	
--	--

Tabelle 3: TAVI Kontraindikationen nach Metaxa, Ioannou et al. 2017

Obwohl die Komplikationsrate in den letzten Jahren immer weiter reduziert werden konnte, bleibt die TAVI eine anspruchsvolle Prozedur, die vorwiegend bei einem bejahrten Teil der Bevölkerung zum Einsatz kommt. Deshalb wird in den aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology empfohlen, dass TAVI-Prozeduren optimalerweise in einem Hybrid-Katheterlabor/Operationssaal stattfinden sollten, um im Komplikationsfall einen herzchirurgischen Eingriff zu ermöglichen. Ist kein Hybridlabor vorhanden, können TAVI-Prozeduren unter bestimmten Bedingungen auch im Herzkatheterlabor durchgeführt werden. Hierzu muss dieses allerdings für einen potentiellen herzchirurgischen Eingriff vollständig ausgestattet sein, oder der Patient muss in einen OP-Saal in räumlicher Nähe verlegt werden können. (Ruparelia & Prendergast, 2016)

Abhängig vom Zugangsweg kann der Eingriff in Allgemeinanästhesie (transapikaler/transaortaler Zugang) oder in Lokalanästhesie (transfemorale Zugang) stattfinden. Letzteres wurde vor allem durch ein verbessertes prä-prozedurales Assessment (verbesserte Bildgebung der Aorta und der peripheren Gefäße mittels CT und Echokardiographie) und technische Verbesserungen der Prothesen (kleinere Prothesenhüllen) möglich gemacht. Der Vorteil hierbei liegt in

kürzeren OP-Zeiten, der Elimination von Risiken aufgrund der Allgemeinanästhesie und schnellerer Patientengenesung. (Wiegerinck et al., 2014)

Bei dem am häufigsten angewandten transfemorale Verfahren wird die in einem Metall-Stent verankerte Klappe mittels Katheter retrograd in Position gebracht. Als visuelle Hilfe hierzu dient die simultane Angiographie. Abhängig vom Klappentyp erfolgt bei ballonexpandierbaren Klappen ein sogenanntes rapid pacing auf 180-220 Schläge pro Minute um das Herz zu immobilisieren und anschließend die Prothese in der korrekten Position einsetzen zu können. Bei neueren, selbstexpandierbaren und repositionierbaren Prothesen ist dies nicht mehr zwingend notwendig, aber manchmal sinnvoll.

Bei Prothesen der ersten Generation musste vor Prothesenimplantation eine Ballondilatation der nativen Klappe (BAV) durchgeführt werden. Aufgrund von Weiterentwicklungen der Klappen als auch der wachsenden Expertise der Operateure ist die BAV vor Implantation dieser neueren Prothesen nun nicht mehr verpflichtend. (Ruparelia & Prendergast, 2016)

Um eventuelle vaskuläre Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, ist eine Angiographie vor Verschluss der Punktionsstelle sinnvoll. Besonders bei selbstexpandierenden Klappen muss auf AV- und intraventrikuläre Leitungsverzögerungen geachtet werden. Die Indikation zur temporären Schrittmacherimplantation ist großzügig zu stellen, da auch späte AV-Blockierungen durch septale Irritationen auftreten können. Eine anschließende 24-stündige Überwachung auf der Intensivstation ist in jedem Fall zu empfehlen, da es zu multiplen Komplikationen wie beispielsweise zu Nachblutungen im Bereich der Punktionsstelle in der Inguinalregion oder wie oben erwähnt neu auftretenden Herzrhythmusstörungen kommen kann. (Figulla et al., 2009)

#### 1.2.4 Verschiedene Klappentypen: Lotus und Sapien

Der steigende Einsatz der TAVI-Prozedur in einem stetig wachsenden Patientenkollektiv in Kombination mit verbessertem Verständnis der Anforderungen an eine ideale Prothese machten eine rasche technische Weiterentwicklung der TAVI-Prothesen und ihrer Implantationssysteme notwendig. Insbesondere die

Auswahl der vorhandenen Prothesengrößen wurde deutlich erweitert. Darüber hinaus konnte auch durch die Anwendung kleinerer Einführschleusen und Katheter die Rate vaskulärer Komplikationen gesenkt werden. Zudem besteht die Möglichkeit, die Prothesen periprozedural zu repositionieren: (Ruparelia & Prendergast, 2016)

Da im Rahmen der Reboot-Studie die repositionierbare Lotus-Prothese (Boston Scientific Corp., Marlborough, Massachusetts, USA) und die ballonexpandierbare Sapien-3-Prothese (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) randomisiert verglichen werden, soll hier kurz auf die Unterschiede in Material, Aufbau und Implantationstechnik beider Systeme eingegangen werden.

Das Lotus-Aortenklappen-System besteht aus einer, auf einem Katheter aufsitzenden, stentbasierten Klappenprothese, die perkutan eingeführt und platziert wird. Die Prothese selbst ist aus einem geflochtenem Nitinol Rahmen gefertigt, in den eine trikuspidale Klappe aus Rinderperikard eingearbeitet ist. Die Klappe ist in 3 Größen erhältlich (23, 25, 27mm), weitere Größen (21, 29mm) wurden 2017 erwartet.

Laut Hersteller ist es das erste System seiner Art, welches durch kontrollierte mechanische Expansion gewährleisten soll, dass die Klappe exakt angesetzt, kontrolliert und freigegeben werden kann. Die Klappe kann, falls notwendig, vor der Freigabe jederzeit repositioniert werden. Um paravalvuläre Insuffizienzen zu reduzieren, verwendet die Lotus-Prothese die sogenannte Adaptive-Seal™-Technologie, die sich an verschiedene Anatomien anpassen soll. Das neue, in seiner Größe reduzierte, Kathetersystem soll flexibler und besser verfolgbar sein und die herstellereigene Depth Guard™-Technologie soll LVOT-Interaktionen und Schrittmacherrate reduzieren. (Boston Scientific Corporation, 2016)

Die Sapien-3-Prothese besteht aus einem ballonexpandierbaren, röntgendichten, Kobalt-Chrom-Rahmen in dem eine trikuspidale Klappe aus Rinderperikard verankert ist. Die Klappe ist in vier möglichen Durchmesser (20, 23, 26, 29 mm) erhältlich. (Edwards Lifesciences Corporation)

Um eine bessere Anpassung der Klappe an die Annulusebene zu erreichen und um paravalvuläre Insuffizienzen zu reduzieren, hat die Edwards LifeSciences Corporation bei ihrer neuesten Klappengeneration einen Dichtungsrahmen aus

Polyethylenterephthalat (Leon et al.) hinzugefügt und das Design des Rahmens so verändert, dass eine stabilere Kreisform entsteht. (Terre, George, & Smith, 2017)

Ein schmaleres Profil soll für eine geringere Anzahl an vaskulären Komplikationen sorgen. Des Weiteren wird die Herzanatomie durch die niedrige Gerüsthöhe und offene Zellgeometrie berücksichtigt. Das Edwards Commander Delivery System soll durch duale Gliederung Koaxialität auch bei schwierigen anatomischen Verhältnissen ermöglichen und eine Feinsteuerung zur Klappenpositionierung bieten. (Edwards Lifesciences Corporation)

Eine kurze Gegenüberstellung soll Tabelle 4 bieten.

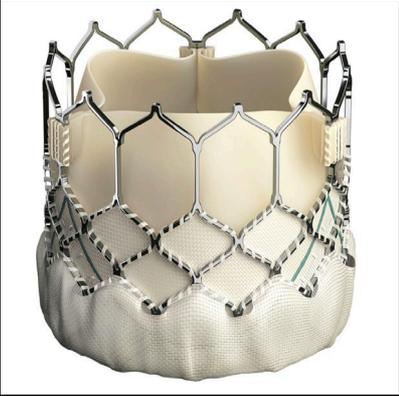
	Lotus Prothese	Sapien 3 Prothese
		
Hersteller	Boston Scientific Corporation	Edwards Lifesciences Corporation
CE Zulassungsjahr	2016	2014
Aktuelle Verfügbarkeit	Nein	Ja
Größen (mm)	23, 25 und 27	20, 23, 26 und 29
Zugangsweg	transfemoral	transfemoral, transapikal
Repositionierbarkeit	Ja	Nein
Katheter French	18F	14-16F (16-18F)
Material Rahmen	geflochtenes Nitinol	Kobalt-Chrom
Material Segel	Rinderperikard	Rinderperikard

Tabelle 4: Vergleich Lotus-Prothese und Sapien-Prothese

### 1.2.5 Postoperative Nachsorge

Im Anschluss an die Intensivmedizinische Überwachung über 24 Stunden, sollte die zügige Mobilisation der Patienten auf Normalstation erfolgen. Für gewöhnlich können die Patienten, abhängig von Allgemeinzustand und zu behandelnden Begleiterkrankungen nach 5 Tagen nach Hause oder in eine Anschlussheilbehandlung entlassen werden. (Ruparelia & Prendergast, 2016)

Aufgrund Ermangelung randomisierter Studiendaten wird hinsichtlich der antithrombotischen Begleitmedikation weiterhin die duale Antiplättchen-Therapie (DAPT) für 3-6 Monate empfohlen. Ungefähr 40% der TAVI Patienten haben zum Zeitpunkt der Entlassung eine Indikation zur oralen Antikoagulation meist aufgrund von Vorhofflimmern. Bei einer zusätzlichen Indikation zur oralen Antikoagulation sollte diese nach TAVI als Monotherapie fortgesetzt werden. Wenn auch die Wahl der optimalen oralen Antikoagulation bisweilen unklar ist, so konnte in Registerdaten gezeigt werden, dass die Wahl der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAC) verglichen zu Vitamin-K Antagonisten (VKA) mit einer erhöhten Rate ischämischer Ereignisse ein Jahr nach TAVI assoziiert ist. (Jochheim et al., 2019; Lynch, Dantzer, Robbins, & Zhao, 2013) Die Erforschung der optimalen antithrombotischen Begleitmedikation ist Bestandteil aktueller randomisierter Studien. Erste Daten aus der GALILEO Studie wurden im Januar 2020 publiziert und zeigen, dass ein Einsatz von Rivaroxaban zur Prävention von Klappenthrombose mit einer höheren Rate an thrombembolischen Komplikationen und einer höheren Rate an Blutungen einhergeht als der Einsatz eines Plättchen hemmenden Regimes mit Aspirin und Clopidogrel. Ein Einsatz von Rivaroxaban sollte daher vermieden werden. (Dangas et al., 2020) Daten zu anderen NOAC werden folgen (z.B. ATLANTIS/Apixaban und ENVISAGE/Edoxaban). (Collet et al., 2018) (Van Mieghem et al., 2018)

### 1.2.6 Mögliche Komplikationen

Die Komplikationen nach einem TAVI-Eingriff sind vielfältig und umfassen einerseits unmittelbare und potentiell vital bedrohliche Komplikationen wie beispielsweise eine Annulusruptur oder Herzbeutelamponade, Dissektion der Femoralarterien oder der

Aorta und arterielle Blutungen aus der Zugangsstelle, zerebrale (Mikro)Insulte, sowie andererseits Langzeitkomplikationen wie unter anderem verzögert auftretende und potentiell eine Schrittmacherimplantation notwendig machende Blockbilder oder die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (engl.: paravalvular leakage (PVL)). Diese trat insbesondere bei den frühen Generationen der TAVI Prothesen vermehrt auf. In unterschiedlicher Ausprägung ist PVL weiterhin bei bis zu 70% der Patienten zu finden. Die Ausprägung kann in Schweregrade von 0-IV eingeteilt werden; in den meisten postinterventionellen Fällen handelt es sich um PVL Grad I und II. Höhergradige Klappeninsuffizienzen paravalvulärer Art sind selten (3,6- 6,5 % der Fälle). (Gozdek et al., 2020; Wilczek, Bujak, Regula, Chodor, & Osadnik, 2015) (Arnold et al., 2020)

Die Rate des Auftretens, sowie der Grad der PVL sind neben der Anatomie des Patienten sowohl vom Klappentyp wie auch vom Klappendesign abhängig. So konnte die randomisierte CHOICE Studie im Vergleich selbstexpandierender Klappenprothesen (CoreValve) zu ballonexpandierbarer Klappenprothesen (SapienXT) zeigen, dass PVL bei selbsexpandierenden Klappenprothesen insbesondere in Patienten mit großem Aortenklappenannulus häufiger vorkommen. (Abdelghani et al., 2018)

PVL von Grad I und II sind nicht signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert (Abdel-Wahab et al., 2011), jedoch konnte die PARTNER-Studie zeigen, dass auch eine geringgradige PVL Auswirkungen auf die Langzeit-Prognose zu haben scheint. Höhergradige PVL (Grad III und IV) ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren für Mortalität. Die von der paravalvulären Insuffizienz zu unterscheidende transvalvuläre Insuffizienz kommt deutlich seltener vor und hat einen anderen Pathomechanismus. (Wilczek et al., 2015)

Wichtige Prädiktoren für die Entstehung der PVL beinhalten die Verwendung einer zu kleinen Klappenprothese, Prothesen-Malposition, starke valvuläre und sub-valvuläre Verkalkungen oder eine zu geringe Entfaltung der Klappenprothese. Mittels TTE/TEE oder MRT kann die genaue Lokalisation und Ausprägung der Insuffizienz bestimmt werden. Bei höhergradigen Insuffizienzen sollte versucht werden, die Schwere der Insuffizienz zu reduzieren. Bei repositionierbaren Klappen kann dies durch

Neupositionierung der Klappe erreicht werden, alternativ kann oft auch eine Nachdilatation ausreichend sein, um die Klappe besser an den Annulus anzupassen. (Ruparelia & Prendergast, 2016)

Ischämische Ereignisse während und nach der TAVI Prozedur sind weiterhin selten. In der Hochrisiko-Patientenkohorte der PARTNER-Studie (2011), war die Schlaganfallrate nach TAVI im Vergleich zu SAVR signifikant höher (5.4% vs. 2.4% im 30 Tage Follow-Up bzw. 8.3% vs. 4,3% im 1-Jahres-Follow-Up). In aktuelleren Studien, bei intermediär Risikopatienten wie der PARTNER-IIA (2016) oder der SURTAVI-Studie (2017), zeigte sich ein Rückgang der Schlaganfallraten (Schlaganfallrate nach TAVI 3,4% vs. 5,3% nach SAVR im 30-Tage-Follow-Up).

Durch Schlaganfälle erhöht sich zum einen die Mortalitätsrate, zum anderen sinkt die Lebensqualität (engl.: Quality of Life (QOL)) und der Grad der Behinderung nimmt zu. Verschiedene Faktoren tragen zur Entstehung eines Schlaganfalls bei. So ist etwa die Klappendislokation ebenso wie eine Ballonnachdilatation des Annulus mit einem erhöhten Schlaganfallsrisiko assoziiert. (Terre et al., 2017)

Weitere und periprozedural nicht veränderliche Risikofaktoren sind unter Anderem Vorhofflimmern, Alter, KHK sowie Apoplex, TIA oder pAVK in der Krankengeschichte. (Jochheim et al., 2017; Terre et al., 2017)

Maßnahmen, die das Verschleppen eines Embolus in die Strombahn der Karotiden verhindern sollen (engl.: cerebral protection devices (CPSs)), sind Gegenstand aktueller Forschung. Die Reduktion harter Klinischer Endpunkte wie beispielsweise eine Reduktion von major Strokes konnte bisher nicht nachgewiesen werden, daher bleibt die klinische Relevanz von CPSs unklar und Gegenstand weiterer Forschung. (Ruparelia & Prendergast, 2016)

Insbesondere das postinterventionelle antithrombotische Regime beeinflusst neben der Rate der Prothesenthrombosen sowie Blutungen die Schlaganfallrate. Die aktuellen Empfehlungen zur Prophylaxe sind im Moment noch unzureichend evidenzbasiert. Verschiedene klinische Studien (z.B. the ARTE Trial) befassen sich deshalb aktuell mit der Fragestellung: SAPT vs. DAPT nach TAVI bzw. deren Kombination mit neuen oralen Antikoagulantien.

Weiters konnte gezeigt werden, dass subakute und späte Schlaganfälle nach SAVR in mehr als 90% der Fälle durch Thrombenbildung im linken Herzohr (engl.: left atrial appendage (LAA)) bei chronischem oder neuauftretendem Vorhofflimmern verursacht wurden. Daraufhin wurden verschiedene Verfahren zum Vorhofohrverschluss entwickelt, die eine lebenslange Antikoagulation vermeiden und die Schlaganfallrate senken sollen. In Bezug auf TAVI beurteilt die WATCH-Studie zurzeit die simultane LAA-Okklusion im Rahmen des TAVI-Eingriffs zur Schlaganfallprävention. (Terre et al., 2017)

Eine weitere wichtige Komplikation die sowohl peri-prozedural als auch nach Entlassung auftreten kann, ist die Entstehung von Blockbildern und Rhythmusstörungen, die die Implantation eines permanenten Schrittmachers (engl.: permanent pacemaker implantation (PPI)) notwendig machen. Die PPI Rate wird hierbei wesentlich durch den Klappentyp beeinflusst: In der PARTNER- und PARTNER-IIb-Studie (SAPIEN/SAPIEN XT-Prothese) lag die PPI-Rate noch bei 7%, in der darauffolgenden PARTNER-IIa-Studie (SAPIEN-XT-Prothese) schon bei 8%. (Smith et al., 2011) Die aktuelle SAPIEN-3-Prothese, mit verbessertem Design hat aktuell eine PPI-Rate von ca. 13%. (Kodali et al., 2016)

Risikofaktoren, die die Notwendigkeit einer PPI beeinflussen können, lassen sich in drei wesentliche Gruppen unterteilen (Terre et al., 2017) (Urena et al., 2014) :

Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer PPI	
EKG-Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsschenkelblock</li> <li>• linksanteriorer Hemiblock</li> <li>• verlängerte QRS-Zeit in der Vorgeschichte</li> </ul>
Anatomische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad und Lokalisation der Klappenkalzifikation</li> <li>• linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser</li> </ul>
Prozedurale Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implantationstiefe der Klappe</li> <li>• Verwendung zu großer Prothesen</li> <li>• BAV</li> </ul>

	• Klappentyp
--	--------------

Tabelle 5: Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer PPI

Außerdem konnten Urena et al. neben oben genannten das weibliche Geschlecht als weiteren Risikofaktor identifizieren.

Wenn auch die Mortalität durch die Implantation eines neuen Schrittmachers bei TAVI Patienten nicht beeinflusst wird, verlängert sich hierdurch der Krankenhausaufenthalt und das Risiko für Rehospitalisierungen nimmt zu. Die durch die Schrittmacherimplantation selbst entstehenden möglichen Komplikationen (Pneumothorax, Hämatombildung, Infektionen, etc.) sollten ebenfalls bedacht werden. Ein weiterer Aspekt ist, dass Schrittmacher eine begrenzte Lebensdauer aufweisen und so vor allem für jüngere Patienten potentiell weitere Eingriffe zum Austausch des Aggregats nach sich ziehen. Daher ist es von zentraler Bedeutung, Strategien zu entwickeln und Risikofaktoren zu identifizieren, um die Rate der PPI weiter zu reduzieren. (Terre et al., 2017)

Im Rahmen der Evolution der Prothesen zeigte sich jedoch durch immer bessere Abdichtung eine steigende Rate an PPI. Die randomisierte CHOICE-Studie zeigte beispielsweise, dass die ballonexpandierbare Sapien-XT-Prothese (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) der selbstexpandierenden CoreValve-Prothese (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) bezüglich Prothesen-Regurgitation und – Prozedur-Erfolg überlegen ist. (Abdel-Wahab et al., 2014) Diese Ergebnisse wurden durch die Entwicklung der neueren Sapien-3-Prothese weiter verbessert. Im Moment liegt die Inzidenz signifikanter Regurgitationen nach Implantation einer Sapien-3-Prothese bei 2-3% bei einer Prothesen-Erfolgsrate von fast 100%. (Jochheim et al., 2015)

Eine weitere häufig verwendete Klappe ist die repositionierbare Lotus-Prothese (Boston Scientific Corp., Marlborough, Massachusetts, USA). Hier liegt die Inzidenz signifikanter Regurgitationen in der REPRISE-II-Studie bei unter 1% bei einer Prothesen-Erfolgsrate von annähernd 100%. (Meredith Am et al., 2014)

Allerdings ist die zunehmende Dichtigkeit der Prothesen wie bereits oben erwähnt unter anderem mit zunehmenden Überleitungsstörung und dem damit verbundenen vermehrten Bedarf an permanenten Schrittmachern assoziiert. (Meredith Am et al., 2014) (Tarantini et al., 2015)

## 2 The REBOOT Trial – Ziele der Studie

Die deutliche Senkung der relevanten PVL-Rate durch neuere Prothesen ging mit einer höheren Rate an PPI einher. Die gegenwärtige Datenlage zur Rate an PPI in Abhängigkeit der verwendeten Klappenprothesentypen (ballon- vs. selbstexpandierender Prothese) ist zum Teil widersprüchlich. (Vergleich hierzu (Tarantini et al., 2015), (Jochheim et al., 2015), (Meredith Am et al., 2014), (D'Errigo et al., 2013), (Di Mario et al., 2013), (Smith et al., 2011), (Wenaweser et al., 2013))

Es ist unklar ob die gegenwärtige Studienlage durch prozedurale Aspekte, die unterschiedlichen Prothesentypen in verschiedenen Studien oder eine Stichprobenverzerrung bedingt ist.

Der primäre Endpunkt der randomisierten REBOOT-Studie war der Vergleich der ballonexpandierbaren Sapien-3-Prothese (engl.: balloon expandable valve (BEV)) mit der repositionierbaren Lotus-Edge-Prothese (engl.: mechanically expanding valve (MEV)) hinsichtlich der Inzidenz neu implantierter Schrittmacher innerhalb von 30 Tagen nach TAVI.

Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Inzidenz jeglicher PVL, Herzrhythmus- und Leitungsstörungen, der prozedurale Erfolg sowie die 30-Tage/1-/2-Jahres Mortalität.

## 3 Methodik

### 3.1 Patientenpopulation und Studiendesign

In der randomisierten multizentrischen REBOOT-Studie wurden konsekutive Patienten eingeschlossen, die aufgrund hochgradiger symptomatischer AS mittels TAVI behandelt wurden. Hierbei wurden diese entweder mittels BEV oder MEV behandelt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Vorschriften der Deklaration von Helsinki und den ICH-/ GCP-Leitlinien durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission aller drei Zentren begutachtet und akzeptiert. Das Studiendesign sah einen Einschluss von bis zu 240 Patienten (120 Patienten pro Studienarm) über einen Zeitraum von 18 Monaten vor. Die Patientennachsorge sollte mittels regelmäßigen Follow-Ups bis 2 Jahre nach Einschluss erfolgen. Somit lag die vorgesehene Gesamtstudiendauer bei 44 Monaten. Da die Lotus-Edge-Prothese jedoch vor Beendigung der Patientenrekrutierung vom Markt genommen wurde, mussten wir die Studie im Februar 2017 vorzeitig beenden. Die bereits rekrutierten Patienten wurden nach Protokoll nachverfolgt (Abbildung 9).

Zwischen Januar 2016 und Februar 2017 wurden jene Patienten mit symptomatischer, nativer Aortenklappenstenose und der Indikation zum Klappenersatz rekrutiert, die vom Herzteam als geeignet für eine transfemorale TAVI angesehen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die aufgrund ihrer Aortenannulus-Größe und -Morphologie nicht für beide Prothesen geeignet waren. Zudem wurden Patienten mit permanentem Schrittmacher oder implantierbarem Kardioverter-Defibrillator, hämodynamischer Instabilität, hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF <30%), begleitender hochgradiger Mitralinsuffizienz, intrakardialen Thromben, Endokarditis in der Krankengeschichte, Demenz oder Komorbiditäten, die auf eine Lebenserwartung von unter einem Jahr schließen ließen, ausgeschlossen. Des Weiteren waren Schwangere und stillende Mütter ausgeschlossen, ebenso Patienten, die an anderen Studien teilnahmen, bei denen das primäre Endpunkt Follow-Up noch nicht abgeschlossen war. Insgesamt

wurden 116 Patienten in die Studie aufgenommen und willkürlich einem Studienarm zugeordnet, um eine MEV (n=57) oder BEV (n=59) zu erhalten.

Die 1:1 Zuteilung zum jeweiligen Studienarm erfolgte computergeneriert mit einer web-basierten Software im Katheterlabor unmittelbar vor Interventionsbeginn. Als Nullzeitpunkt wurde der Randomisierungszeitpunkt definiert, welcher wiederum kurz vor Beginn der TAVI-Prozedur lag. Zu diesem Zeitpunkt galten die Patienten als in die Studie mitaufgenommen und qualifizierten sich für die endgültige intention-to-treat-Analyse. Da die verwendeten Klappen-Prothesen sich sowohl durch die Verpackung als auch durch Design und Implantationstechnik unterscheiden, war eine Verblindung der Operateure nicht möglich.

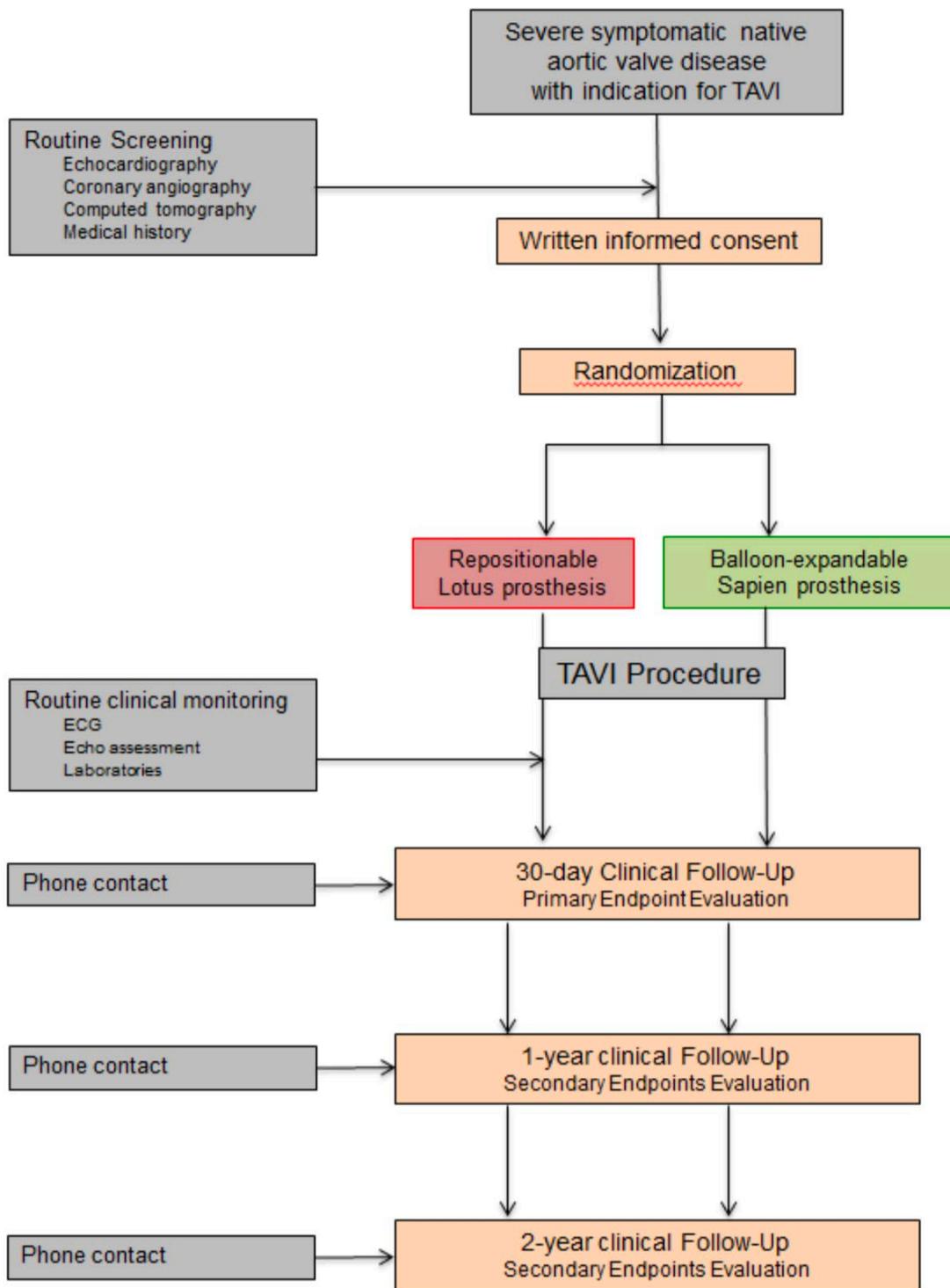


Abbildung 6: REBOOT Studiendesign Flowchart

## 3.2 Präinterventionelle Beurteilung

### 3.2.1 Patienten Screening

Zum Screening geeigneter Patienten erfolgte die stationäre Aufnahme in unsere Einrichtung, in der anschließend alle für die Intervention relevanten Voruntersuchungen durchgeführt und alle notwendigen Befunde erhoben wurden. Gemäß Leitlinie erfolgte dann die Indikationsstellung zur TAVI durch ein interdisziplinäres Herz-Team bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen sowie Anästhesisten. Hierfür wurden alle vorhandenen Befunde gemeinsam begutachtet und diskutiert, insbesondere im Hinblick auf die aktuelle Patientensituation und unter Abwägung des Risikos eines operativen Aortenklappenersatzes.

Die Einschätzung des operativen Risikos erfolgte zuvor mittels EuroSCORE II und STS-Score. Hierbei wird anhand von Patienteneigenschaften, kardialen Risikofaktoren und prozeduralen Gegebenheiten versucht, das individuelle Operationsrisiko jedes Patienten zu berechnen. In den EuroSCORE II fließen nachfolgende Patienteneigenschaften mit in die Berechnung ein: Alter (in Jahren), Geschlecht, renale Beeinträchtigung (mittels Kreatinin-Clearance gemessen), pAVK und andere Atheropathien, eingeschränkte Mobilität aufgrund von muskuloskelettalen oder neurologischen Erkrankungen, vorangegangene kardiale Eingriffe, COPD, aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Zustand, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, NYHA-Stadium, CCS-Klasse 4, linksventrikuläre Funktion, kürzlich vorangegangener Myokardinfarkt und pulmonaler Hochdruck. Prozedurale Details beinhalteten die Dringlichkeit Ausmaße der Intervention sowie die Operation an der thorakalen Aorta. Die Berechnung erfolgte online mittels EuroSCORE interactive calculator (<http://www.euroscore.org/calc.html>) (Nashef et al., 2012).

Der neuere und etwas genauere STS Score beinhaltete in der von uns verwendeten Version neben fast allen der oben genannten Faktoren zusätzlich Ethnie, Gewicht (in kg), Größe (in cm), Hb- und Kreatinin-Wert, Dialysepflichtigkeit, arterielle Hypertonie, Immunsuppression, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Symptome zum Zeitpunkt der Aufnahme, kardiale Dekompensation und Schock, VHF, KHK (inkl. Angabe der

Stenose in %), Vorhandensein von Aorten- und Mitralstenose oder Aorten-/Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz, und vorangegangene PCI.

Nach Indikationsstellung erfolgte die genaue Planung der TAVI-Prozedur durch nicht-invasive (TTE, CT) oder semiinvasive (TEE) Bildgebung. Periinterventionell erfolgten bei allen Patienten neben Blutuntersuchungen auch regelmäßige körperliche Untersuchungen.

### 3.2.2 Anamnese und klinische Untersuchung

Fokussierte Anamnesen und körperliche Untersuchungen wurden im Rahmen des stationären Aufenthalts vom zuständigen, behandelnden Arzt bei Aufnahme und täglich im Verlauf erhoben. Insbesondere fragten wir neben allgemeinen Vorerkrankungen und Voroperationen, Allergien/Unverträglichkeiten und der bei Aufnahme bestehenden Medikation spezifisch nach kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren. Auf unseren standardisierten Anamnesebögen sind die folgenden (kardiovaskulären) Vorerkrankungen und Interventionen explizit erwähnt und werden dokumentiert:

- PCI inkl. Stenting (wenn ja, welcher Gefäße)
- Bypass-Intervention (wenn ja, welcher Gefäße)
- Klappen-Eingriffe (wenn ja, welche Klappe)
- Schlaganfall oder TIA
- pAVK
- Blutungsanamnese
- Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit
- Organtransplantationen

Zusätzlich werden auch die kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese) abgefragt und dokumentiert. Anschließend erfolgt eine standardisierte, körperliche Untersuchung nach Organsystemen (Tabelle 6). Neben der üblichen,

handschriftlichen Dokumentation in der Patientenakte wurden alle erhobenen Befunde auch in unsere Datenbank übertragen.

<b>Körperliche Untersuchung</b>	
Kopf und Hals	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visuelle Befunde an Kopf und Hals</li> <li>• Schilddrüsenuntersuchung</li> <li>• Jugularvenendruck</li> </ul>
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puls</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• Auskultation des Herzens               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Herzgeräusche und deren Fortleitung</li> <li>○ Herztöne</li> <li>○ Herzspitzenstoß</li> <li>○ Perikardreiben</li> </ul> </li> <li>• Ödeme</li> </ul>
Lunge und Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemfrequenz- und muster</li> <li>• Sauerstoffsättigung</li> <li>• Perkussion und Atemverschieblichkeit</li> <li>• Auskultation der Lunge               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atemgeräusche</li> <li>○ Nebengeräusche</li> <li>○ Stridor</li> <li>○ Pleurareiben</li> </ul> </li> </ul>
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palpation und Aszitesbeurteilung</li> <li>• Druckdolenz</li> <li>• Auskultation               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Darmgeräusche</li> </ul> </li> <li>• Leber und Galleblase</li> <li>• Milz</li> <li>• Nieren</li> </ul>
Gefäßsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulsstatus (radial, inguinal, dorsalis pedis/tibialis posterior)</li> <li>• Allen-Test</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pAVK</li> </ul>
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirnnerven insb. Lichtreaktion der Pupillen</li> <li>• Reflexe</li> <li>• Motorik</li> <li>• Sensibilität</li> <li>• Glasgow-Coma Scale</li> </ul>

*Tabelle 6: Erhobene Befunde in der körperlichen Untersuchung*

### 3.2.3 Labor

Zur präinterventiellen Beurteilung und zum Vergleich wurde allen Patienten bei Aufnahme ein Basislabor abgenommen, weitere Blutentnahmen erfolgten innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI und dann je nach Befund täglich oder nur vor Entlassung. Die übliche Standardanforderung an das Labor enthielt folgende Parameter:

- Kleines Blutbild (insbesondere zur Hb-Kontrolle vor und nach Intervention)
- CRP und Leukozyten (um etwaige Entzündungen frühzeitig zu erkennen)
- Kreatinin und GFR (nur Beurteilung der Nierenfunktion vor und nach Kontrastmittelgabe in der Intervention)
- TSH (nur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion vor und nach Kontrastmittelgabe in der Intervention)
- Kardiale Biomarker Troponin T, CK, CK-MB und pro-BNP (um etwaigen Myokardschaden frühzeitig zu erkennen)

### 3.2.4 12-Kanal-EKG

Um Veränderungen im Sinne von Überleitungsstörungen oder andere rhythmologische Pathologien, welche durch die Intervention entstehen können, entsprechend zu beurteilen und zu quantifizieren, wurde für alle Patienten mindestens ein präinterventionelles Elektrokardiogramm geschrieben sowie im Verlauf ungefähr eines täglich bis zur Entlassung. Hierbei wurde vor allem auf

Veränderungen des Rhythmus, Verlängerungen der PQ-Zeit durch AV-Blockierungen oder des QRS-Komplexes durch Leitungsverzögerungen im Sinne eines Schenkelblockes geachtet. In Zusammenschau aller Befunde und des Verlaufes erfolgte bei entsprechend pathologischen Veränderungen des Elektrokardiogramms nach TAVI die Entscheidung zur Schrittmacherimplantation. Eine genaue Erläuterung dieses Vorgangs ist in Abbildung 7 im Kapitel 3.5.1 dieser Arbeit beschrieben.

### 3.2.5 Echokardiogramm

Bei allen Patienten wurde vor TAVI ein Echokardiogramm in unserer Einrichtung angefertigt oder ein erst kürzlich angefertigtes externes Echokardiogramm in die Datenbank übertragen, sofern es unseren Untersuchungskriterien entsprach und schriftlich ausreichend dokumentiert war. Für gewöhnlich erfolgte die Echokardiographie transthorakal, in seltenen Fällen wurde zusätzlich zur besseren Beurteilung eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Neben der Abschätzung der kardialen Funktion mittels linksventrikulärer Auswurffraktion (LVEF) und dem Grad der linksventrikulären Hypertrophie (durch Messung der endsystolischen und enddiastolischen Diameter und Wanddicken) erfolgte standardmäßig auch eine Beurteilung aller vier Klappen bezüglich Stenose und/oder Insuffizienz. Zudem wurde bei der erkrankten Aortenklappe die Klappenöffnungsfläche, der mittlere Druckgradient, die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe sowie ein eventuell vorhandener Insuffizienzjet gemessen und die vorhandene Verkalkung qualitativ und quantitativ eingeschätzt. Weitere Parameter finden sich in der nachfolgenden Tabelle 7.

Parameter der Echokardiographie	
Rechter Vorhof und Trikuspidalklappe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diameter des rechten Vorhofes</li> <li>• Maximaler Druckgradient über der Trikuspidalklappe</li> <li>• Trikuspidalinsuffizienz</li> <li>• Diameter der Vena cava inferior</li> </ul>
Rechter Ventrikel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diameter des rechten Ventrikels enddiastolisch</li> <li>• Wanddicke diastolisch</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RV/LV-Quotient</li> <li>• TAPSE im M-Mode</li> </ul>
Pulmonalklappe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Geschwindigkeit/ Druckgradient über der Klappe</li> <li>• Pulmonalinsuffizienz</li> </ul>
Linker Vorhof und Mitralklappe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diameter des linken Vorhofes systolisch</li> <li>• ES-Abstand</li> <li>• Dezelerationszeit der E-Welle</li> <li>• Transmitrale Einstromgeschwindigkeit</li> <li>• PISA</li> <li>• Mitralsuffizienz</li> </ul>
Linker Ventrikel im M-Mode	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diameter des linken Ventrikels endsystolisch und enddiastolisch</li> <li>• Fractional Shortening</li> <li>• LVEF</li> <li>• Dicke des intraventrikulären Septums endsystolisch und enddiastolisch</li> <li>• Dicke der linksventrikulären Hinterwand endsystolisch und enddiastolisch</li> </ul>
Aortenklappe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Geschwindigkeit/ Druckgradient über der Klappe</li> <li>• Mittlerer Druckgradient über der Klappe</li> <li>• Aortenklappen-Öffnungsfläche</li> <li>• Aorteninsuffizienz</li> <li>• Pressure-Halftime</li> <li>• Aorta descendens</li> <li>• Amplitude</li> </ul>
Perikarderguss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diastolisch</li> </ul>

Tabelle 7: Parameter der Echokardiographie

### 3.2.6 Computertomographie von Thorax und Abdomen

Ein ebenfalls wichtiger Teil der präinterventionellen Routineuntersuchungen war die bei allen Patienten durchgeführte Ganzkörper-Mehrschicht-CT, die es möglich machte, ein genaues Bild der Anatomie der Aortenklappe und der für den

transfemorale Zugänge relevanten Gefäße zu erhalten. Als Qualitätskriterium galt, dass mindestens der Bereich von den apikalen Lungenspitzen bis zu den femoralen Gefäßen abgebildet war. Während der Untersuchung erhielten alle Patienten das Kontrastmittel Iomeron 350 (Bracco, Mailand, Italien), welches 350mg Iod/ml enthält und mit einer Geschwindigkeit von 4ml/s intravenös infundiert wurde. Die Erstellung der Aufnahmen erfolgte von kranial nach kaudal, 10 Sekunden nachdem in der Aorta ascendens eine Erhöhung des Kontrastes auf 100 Hounsfield Einheiten oder mehr gemessen wurde. Die genaue Bezeichnung des verwendeten Gerätes lautet SOMATOM® Definition Flash (Siemens AG, Forchheim, Deutschland). Des Weiteren wurde ein Dual Source CT-System der zweiten Generation verwendet. Zu Referenzzwecken wurden die bildgebenden Konstanten wie folgt eingestellt:

- Röntgenröhrenstrom: 444mAs
- Spannung: 100kVp
- Anlagetisch: 3,4

Die mittels der CT gemessenen Parameter finden sich in der nachfolgenden Tabelle 8:

Parameter der Computertomographie	
Annulus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimaler und maximaler Durchmesser</li> <li>• Zirkumferenz</li> <li>• Fläche</li> </ul>
Linksventrikulärer Ausflusstrakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimaler und maximaler Durchmesser</li> <li>• Zirkumferenz</li> <li>• Fläche</li> </ul>
Aorta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchmesser auf Höhe des sinutubulären Übergangs</li> <li>• Durchmesser der Aorta ascendens</li> <li>• Verkalkungen</li> <li>• Kinking</li> </ul>
Sinus Valsalva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchmesser</li> <li>• Zirkumferenz</li> <li>• Fläche</li> </ul>

Abstand der Koronarostien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Links</li> <li>• Rechts</li> </ul>
Verkalkungen der Aortenklappe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bulky</li> <li>• CALL-Score</li> </ul>
Periphere Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diameter der Arteria iliaca communis links und rechts</li> <li>• Diameter der Arteria femoralis communis links und rechts</li> <li>• Verkalkungen der iliakalen und femoralen Gefäße</li> <li>• Kinking der iliakalen und femoralen Gefäße</li> </ul>

Tabelle 8: Parameter der Computertomographie

Diameter, Zirkumferenz und Fläche wurden sowohl auf Annulus-Ebene als auch auf Höhe des linksventrikulären Ausflusstraktes und des Sinus Valsalva gemessen. Zusätzlich erfolgte die Einschätzung des Diameters in der Aorta ascendens und am sinutubulären Übergang. Um einer späteren Verlegung der Koronarostien durch die Klappenprothese vorzubeugen, erfolgte außerdem eine Vermessung des Abstands der beiden Koronarostien von der Klappenebene.

Verkalkungen der Klappe wurden mittels CALL-Score beurteilt. Hierbei handelt es sich um ein englisches Akronym, die Buchstaben stehen für Commisure, Annulus, LVOT und Leaflet und jedes betroffene Klappensegel erhält jeweils einen Punkt von 1-3. Besonders starke Auflagerungen werden als ‚bulky‘ bezeichnet.

Die Vermessung der peripheren Gefäße erfolgt jeweils an der engsten Stelle, um den transfemorale Zugang entsprechend planen zu können.

Um festzustellen, ob ein Patient prinzipiell für das TAVI-Verfahren geeignet ist und zur Auswahl von Prothesenart und -größe erfolgt zusätzlich die Berechnung der Annulus-Exzentrizität, sowie des Area Cover Index (ACI) anhand der folgenden Formel:

$$ACI = \frac{(Prothesenfläche - Klappenfläche \text{ im mCT})}{Prothesenfläche} * 100$$

### 3.3 Prozedur

Die Klappenimplantation erfolgte nach konventionellen Methoden. Für jede der zwei verschiedenen Klappen standen insgesamt drei Klappengrößen zur Verfügung: die ballonexpandierbare Sapien-3-Prothese in 23mm, 26mm und 29 mm und die repositionierbare Lotus-Edge-Prothese in 23mm, 25mm und 27mm. Alle Interventionen wurden bei wachem Patienten und vollständig perkutan unter Verwendung eines nahtvermitteltem Verschlusssystems durchgeführt. Ob eine Vordilatation der nativen Klappe oder eine Nachdilatation erfolgte, war dem Operateur überlassen. Der Eingriff erfolgte bei allen Patienten unter Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin.

### 3.4 Patientennachsorge

Anschließend an die Intervention erfolgte die weitere antithrombotische Therapie mit Clopidogrel 75mg täglich für 3 Monate und Aspirin 100mg täglich lebenslang. War eine orale Antikoagulation indiziert, erfolgte diese als Monotherapie. Für gewöhnlich konnten die Patienten etwa 5 Tage nach dem Eingriff nach Hause oder in eine Anschlussheilbehandlung entlassen werden.

Klinische Follow-Ups wurden bei Entlassung, nach 30 Tagen sowie nach sechs und zwölf Monaten entweder telefonisch, postalisch oder ambulant durchgeführt. Hierbei wurde neben dem allgemeinen Befinden speziell nach Dyspnoe gefragt, die nach NYHA I-IV klassifiziert wurde. Des Weiteren erkundigten wir uns nach Schwindel bis hin zur Synkope, Angina pectoris Beschwerden jeglicher Art (Ziehen, Brennen, Stechen, Enge, Druck), etwaigen Rehospitalisierungen oder Komplikationen nach dem Eingriff, Veränderungen in der Medikation sowie, wenn Vorhanden, nach dem Herzschrittmacher und dessen letzter Auslesung. Alle externen Befunde und Schrittmacherauswertungen inklusive eventueller Sterbebriefe wurden angefordert und hausintern evaluiert. Die Auswerter der klinischen Events waren bzgl. der verwendeten Prothese verblindet und ein unabhängiges Komitee urteilte über große klinische Events.

### 3.5 Endpunkte

#### 3.5.1 Schrittmacherimplantation

Als primärer Endpunkt der Reboot-Studie wurde die Inzidenz neuer Schrittmacher-Implantationen nach 30 Tagen festgelegt. Die sekundären Endpunkte basierten auf den VARC-2 Kriterien und Definitionen. Der Entscheidungsprozess zur Schrittmacherimplantation erfolgte nach folgendem Protokoll:

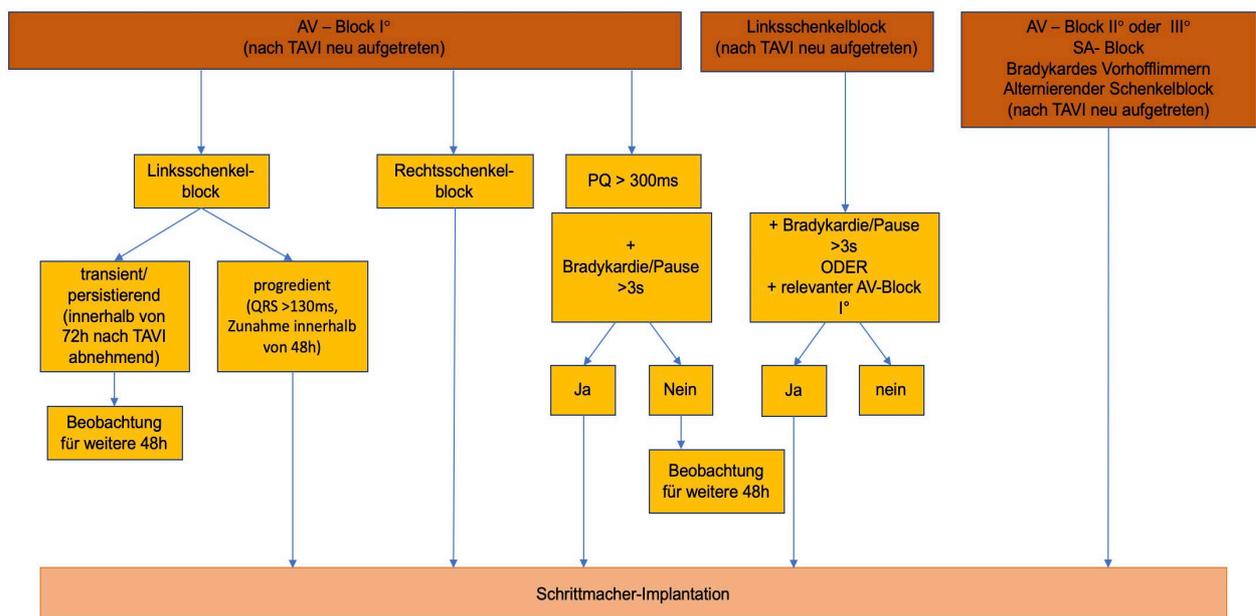


Abbildung 7: Flowchart Schrittmacherimplantation

### 3.5.2 Prothesenregurgitation

Die Evaluation von sowohl Anwesenheit als auch Ausprägungsgrad von zentralen und/oder paravalvulären Regurgitation und deren Summe erfolgt mittels (Farb-) Doppler-Echokardiographie bei Entlassung. Nach VARC-2-Kriterien lassen sich drei Schweregrade bestimmen.

	Prosthetic aortic valve regurgitation		
	Mild	Moderate	Severe
Semi-quantitative parameters			
Diastolic flow reversal in the descending aorta—PW	Absent or brief early diastolic	Intermediate	Prominent, holodiastolic
Circumferential extent of prosthetic valve paravalvular regurgitation (%)**	<10%	10%-29%	≥30%
Quantitative parameters‡			
Regurgitant volume (mL/beat)	<30 mL	30-59 mL	≥60 mL
Regurgitant fraction (%)	<30%	30-49%	≥50%
EROA (cm <sup>2</sup> )	0.10 cm <sup>2</sup>	0.10-0.29 cm <sup>2</sup>	≥0.30 cm <sup>2</sup>

PW, Pulsed wave; EROA, effective regurgitant orifice area. \*In conditions of normal or near normal stroke volume (50-70 mL). †These parameters are more affected by flow, including concomitant aortic regurgitation. ‡For LVOT >2.5 cm, significant stenosis criteria is <0.20. §Use in setting of BSA ≥1.6 cm<sup>2</sup> (note: dependent on the size of the valve and the size of the native annulus). ¶Use in setting of BSA <1.6 cm<sup>2</sup>. ¶¶Use in setting of BMI <30 kg/cm<sup>2</sup>. #Use in setting of BMI ≥30 kg/cm<sup>2</sup>. \*\*Not well-validated and may overestimate the severity compared with the quantitative Doppler.

Abbildung 8: Einteilung der Prothesenregurgitation (Kappetein et al., 2013)

### 3.5.3 Leitungsstörungen und Arrhythmien

Zu den Leitungsstörungen und Arrhythmien, die speziell für den sekundären Endpunkt relevant waren, gehörten alle nach TAVI neu aufgetretenen oder sich nach TAVI verschlechterten Leitungsstörungen. Hierzu zählten wir AV-Blöcke aller Grade, komplette und inkomplette Rechts- und Linksschenkelblöcke, linksanteriore und linksposteriore Hemiblöcke, intraventrikuläre Leitungsverzögerungen und alle Blockbilder, bei denen eine Versorgung mit einem permanenten Schrittmacher indiziert war. Des Weiteren wurde auf neu aufgetretenes Vorhofflimmern und -flattern geachtet, sowie alle anderen neuen Arrhythmien, die zu hämodynamischer Instabilität führten oder therapiert werden mussten. (Kappetein et al., 2013)

### 3.5.4 Mortalität nach 30 Tagen/ 1 Jahr/ 2 Jahren

Als Mortalität gilt die Sterblichkeit an jeglichen Ursachen (engl.: all-cause mortality). Diese lässt sich nach VARC-2-Kriterien weiter unterteilen in kardiovaskuläre

Mortalität und nicht kardiovaskuläre Mortalität. Zur kardiovaskulären Mortalität zählen Tod durch unmittelbar kardiale Ursachen (z.B. Myokardinfarkt, Herztamponade, Herzinsuffizienz), Tod durch nicht koronare, vaskuläre Events (z.B. TIA, Apoplex, pulmonale Embolien, rupturiertes Aortenaneurysma, andere vaskuläre Erkrankungen), alle prozedural bedingten Tode, einschließlich solcher, die durch inter-/postprozedurale Komplikationen oder Therapien dieser herbeigeführt wurden, durch die Klappe bedingte Tode (z.B. strukturell und nicht strukturelle Klappendysfunktion), sowie plötzliche oder unbeobachtete Tode und Tode unbekannter Ursache. Als nicht kardialer Tod wird jeder Tod bezeichnet, der offensichtlich durch andere Erkrankungen oder Zustände herbeigerufen wurde (z.B. Trauma, Karzinom, Suizid). (Kappetein et al., 2013)

### 3.5.5 Prothesen – Erfolg nach VARC-2-Kriterien

Für einen Prothesen-Erfolg müssen definitionsgemäß alle drei Kriterien gleichzeitig zutreffen:

- 1) Abwesenheit prozeduraler Mortalität
- 2) Korrekte Positionierung einer einzigen Herzklappenprothese am dafür vorgesehenen, anatomischen Ort
- 3) Gute Funktion der Herzklappenprothese (kein Patient-Prothesen-Mismatch, mittlerer Gradient über der Klappe < 20mmHg oder Spitzengeschwindigkeit < 3m/s sowie keine moderaten bis hochgradigen Klappenregurgitationen) (Kappetein et al., 2013)

### 3.5.6 Frühe 30-Tage Sicherheit nach VARC-2-Kriterien

Die frühe 30-Tage Sicherheit beinhaltet als kombinierter Endpunkt die Abwesenheit der häufigsten Komplikationen nach TAVI. Hierzu zählen neben jeglicher TIA und/oder Apoplex auch die Mortalität, lebensbedrohliche Blutungen, akutes Nierenversagen (Stadium 2-3), Koronarobstruktionen mit Interventionsbedarf, höhergradige Gefäßkomplikationen sowie Dysfunktionen der Klappe, die einen erneuten Eingriff notwendig machen (BAV, TAVI, SAVR).

Apoplex und/oder TIA müssen durch mindestens einen Neurologen/Neurochirurgen anhand von entsprechender Bildgebung (kraniales CT/MRT) oder klinischen Befunden bestätigt werden. Eine Einteilung erfolgt je nach Ausprägungsgrad in leicht (engl.: non disabling) oder schwer (engl.: disabling) anhand der modifizierten Rankin Skala. (Kappetein et al., 2013)

Rankin-Klasse	Definition
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Behinderung nach Apoplex, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden
2	Leichte Behinderung nach Apoplex (geringes funktionelles Defizit und/oder leichte Aphasie), Einschränkungen im Alltag, Patient kann sich ohne Hilfe selbst versorgen
3	Mittelschwere Behinderung nach Apoplex (deutliches Defizit aber erhaltene Gehfähigkeit und/oder mittelschwere Aphasie), hilfsbedürftig im Alltag
4	Höhergradige Behinderung nach Apoplex (Gehen nur mit Hilfe möglich, und/oder komplette Aphasie) hilfsbedürftig bei Körperpflege
5	Schwere Behinderung nach Apoplex (Patient invalide, bettlägerig oder rollstuhlpflichtig, inkontinent), ständige pflegerische Hilfe von Nöten
6	Tod durch Apoplex

Tabelle 9: Modifizierte Rankin Skala (Rankin et al. 1957)

Blutungen werden nach BARC-Kriterien in Schweregrade unterteilt; für die Sicherheit zählen vor allem höhergradige (engl. disabling/life-threatening) Blutungen:

Überbegriff	BARC-Klasse	Definition
	0	Keine Blutung
	1	Blutung, die keine Behandlung erfordert und den Patienten keine medizinische Hilfe in Anspruch nehmen lässt

Minor	2	Jegliche Blutung die einer Erwähnung bedarf, jedoch nicht die Kriterien von 3-5 erfüllt. Eventuell nichtchirurgische, medizinische Versorgung erforderlich oder zu Hospitation führend oder zu weiterer Diagnostik führend
Major	3a	Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3-5 mg/dL und/oder Transfusionsbedarf von 2-3 Einheiten oder Rehospitalisierungsbedarf oder chirurgischem Interventionsbedarf die jedoch nicht den Kriterien 3b-5 entsprechen
Life-threatening/ disabling	3b	Blutungen die einen hypovolämischen Schock oder hochgradige Hypotonie oder Perikardtamponade verursachen oder den Einsatz von Katecholaminen/ Vasopressoren oder chirurgischer Revision bedürfen, Blutungen mit einem Hb-Abfall >5g/dL oder Transfusionsbedarf von >= 4 Einheiten
	3c	Blutungen in kritischen Organen (intrakranial, intraspinal, intraokkular, intramuskulär mit Kompartment-Syndrom)
	4	CABG – assoziierte Blutungen
	5	tödliche Blutungen

Tabelle 10: BARC-Kriterien (Mehran et al., 2011)

Des Weiteren ist akutes Nierenversagen ein wichtiger Faktor zur Bestimmung der Sicherheit. Hierfür muss ein plötzlicher Kreatininanstieg innerhalb von 48 Stunden nach Intervention auftreten. Anhand des Kreatinins oder der Urinausscheidung kann weiter in Stadien unterteilt werden:

Stadium 1: Kreatinin-Anstieg auf 150-199% des Ausgangswertes oder Anstieg um >0,3mg/dL oder Urinausscheidung < 0,5mL/kg/h für 6-12 Stunden

Stadium 2: Kreatinin-Anstieg auf 200-299% des Ausgangswertes oder Urinausscheidung < 0,5mL/kg/h für 12-24 Stunden

Stadium 3: Kreatinin-Anstieg auf >300% des Ausgangswertes oder Serum-Kreatinin > 4,0 mg/dL mit einem akuten Anstieg von mindestens 0,5 mg/dL oder Urinausscheidung < 0,3mL/kg/h für >24 Stunden oder Anurie für >12 Stunden oder Einsatz von Nierenersatzverfahren

Die für die Sicherheit relevanten, neu aufgetretenen, partiellen oder totalen Koronarobstruktionen werden angiographisch oder echokardiographisch nachgewiesen. Sie können durch die Klappenprothese selbst, die nativen Klappensegel, Kalzifikationen oder Dissektionen bedingt sein und sowohl intra- als auch postprozedural auftreten. Für gewöhnlich erfolgt eine interventionelle Versorgung.

Ein weiterer Punkt zur Bestimmung der Sicherheit sind Gefäßkomplikationen die mit dem Zugangsort oder der Zugangsart in Verbindung stehen. Diese lassen sich weiter in geringgradige (minor) und höhergradige (major) vaskuläre Komplikationen unterteilen, für die Sicherheit sind nur die höhergradigen Komplikationen von Relevanz (Kappetein et al., 2013):

Minor vaskuläre Komplikationen	Major Vaskuläre Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit dem Zugangsort oder der Zugangsart in Verbindung stehende Gefäßverletzungen (Dissektionen, Stenosen, Perforationen, Rupturen, Fisteln, Pseudoaneurysmen, Hämatome, irreversible Nervenschädigungen, Kompartment-Syndrom, Versagen des Verschlusssystems), die nicht zu Tod, lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden Blutungen, Ischämien oder neurologischen Beeinträchtigungen führen</li> <li>• Distale Embolien (nicht zerebral), die mittels Thrombektomie/ Embolektomie versorgt wurden und nicht zu Amputation oder irreversiblen Endorganschäden geführt haben</li> <li>• Jegliches ungeplantes endovaskuläres Stenting oder chirurgische</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aortendissektion, Aortenruptur, Annulusruptur, Perforation des linken Ventrikels, neue apikale (Pseudo-) Aneurysmen</li> <li>• Mit dem Zugangsort oder der Zugangsart in Verbindung stehende Gefäßverletzungen (Dissektionen, Stenosen, Perforationen, Rupturen, Fisteln, Pseudoaneurysmen, Hämatome, irreversible Nervenschädigungen, Kompartment-Syndrom, Versagen des Verschlusssystems), die zu Tod, lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden Blutungen, Ischämien oder neurologischen Beeinträchtigungen führen</li> <li>• Distale Embolien (nicht zerebral), die einer operativen Versorgung bedürfen</li> </ul>

<p>Interventionen, die nicht den Kriterien der ‚major vascular complications‘ entsprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Versorgung eines Gefäßes mittels chirurgischer Maßnahmen, ultraschallgesteuerter Kompression, Transkatheter-Embolisation oder Stent-Graft</li> <li>• Versagen des Verschlusssystems im Hinblick auf Hämostase am Zugangsort, die eine alternative Behandlungen notwendig macht</li> </ul>	<p>oder zu Amputation oder irreversiblen Endorganschäden führen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedarf einer ungeplanten endovaskulären oder chirurgischen Intervention die mit Tod, hochgradigen Blutungen, Ischämien oder neurologischen Beeinträchtigungen assoziiert ist</li> <li>• Neuaufgetretene ipsilaterale Ischämie distaler Extremitäten</li> <li>• Anschließende Intervention aufgrund von (permanenten), mit dem Zugangsort in Verbindung stehenden, Nervenschädigungen</li> </ul>
--	--

Tabelle 11: Vaskuläre Komplikationen (Kappetein et al., 2013)

### 3.5.7 Zwei-Jahres Effizienz nach VARC-2-Kriterien

Die Zwei-Jahres-Effizienz beinhaltet als kombinierter Endpunkt folgende Punkte: Mortalität, jegliche Art von TIA/Apoplex, Rehospitalisierungen aufgrund von Symptomen die durch die Klappe verursacht werden oder aufgrund progredienter Herzinsuffizienz NYHA III – IV sowie Klappendysfunktion (mittlerer Gradient über der Klappe > 20mmHg, Klappenöffnungsfläche < 0.9 - 1.1cm<sup>2</sup> und/oder Spitzengeschwindigkeit < 0,35 m/s, und/oder moderate/hochgradige Klappenregurgitation). (Kappetein et al., 2013)

## 4 Statistik

Im Zuge der REBOOT-Studie galt es zu beweisen, dass die ballonexpandierbare Sapien-3-Prothese (BEV) der repositionierbaren Lotus-Prothese (MEV) im Hinblick auf die Rate an neu implantierten Schrittmachern (PPI) nach 30 Tagen überlegen ist. Die Stichprobengröße wurde anhand folgender Überlegungen berechnet: die Inzidenz neuer PPI's nach MEV-Implantation lag in der REPRISE I-Studie bei 28,6%, die aufgrund unserer eigenen Forschung anzunehmende PPI-Inzidenz nach BEV bei 12,4%, zweiseitiges Signifikanzlevel (2-sided  $\alpha$ -Level) 0,05, Power 80%. Insgesamt wäre die Rekrutierung von 220 Patienten notwendig gewesen um die Studienhypothese zu beweisen. Da die Hersteller der verwendeten repositionierbaren Lotus-Edge-Prothese die Klappe vor Beendigung der Patientenrekrutierung vom Markt nahmen, wurde die Studie vorzeitig im Februar 2017 beendet. Die Anzahl der rekrutierten Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt 116 Patienten. Die Analyse der primären und sekundären Endpunkte erfolgte sowohl auf ‚intention-to-treat‘ - als auch auf ‚as-treated‘ - Basis.

Kontinuierliche Variablen wurden entweder in der Form Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt (normalverteilte Variablen) und mittels zweiseitigem Student's T-Test verglichen oder als Median (IQR – nicht normalverteilte Variablen), wobei der Vergleich hier mittels Mann-Whitney-Test erfolgte. Kategorische Variablen wurden in Prozent (%) angegeben und mittels Chi-Quadrat oder Fischer-Exakt-Test ausgewertet. Überlebensraten wurden anhand der Kaplan-Meier-Kurven-Methode errechnet und mittels log-rank Test verglichen. Das Cox-Regressionsmodell wurde verwendet um den Effekt neuer PPI's auf die kumulative 1-Jahres-Mortalität zu bewerten. Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung der SPSS 22.0 Software für OS X. Ein zweiseitiger p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 5 Ergebnisse

Insgesamt konnten 116 Patienten in die Reboot Studie eingeschlossen werden. Die Rekrutierung musste in Folge des Marktrückzugs der MEV von Boston Scientific vorzeitig beendet werden. Die eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert und anschließend entsprechend der Randomisation eine MEV (n=57) oder BEV (n=59) implantiert. Im Verlauf der Studie haben 6 Patienten, welche in den MEV-Studienarm randomisiert wurden stattdessen eine BEV erhalten. Dies hängt hauptsächlich damit zusammen, dass die MEV-Prothese nicht konstant in allen Größen vorhanden war. Gleichzeitig hat 1 Patient, der für BEV randomisiert wurde stattdessen eine MEV erhalten.

Die Baseline-Charakteristika und weitere prozedurale Daten finden sich in Tabelle 12. Insgesamt ist zu sehen, dass sich beide Gruppen weder durch das durchschnittliche Alter (MEV  $80,8 \pm 5.7$  vs. BEV  $81,2 \pm 6.9$ ) noch durch das Geschlecht (Anzahl weiblicher Patientinnen MEV 43 vs. BEV 40 bzw. 75,4% vs. 67,8%) signifikant voneinander unterscheiden. Auch der durchschnittliche STS-Score war in beiden Gruppen vergleichbar (MEV  $5,0 \pm 4,4\%$  vs.  $4,6 \pm 3,3\%$ ), des Weiteren fanden sich keine signifikanten Unterschiede die kardiovaskulären Risikofaktoren betreffend zwischen beiden Gruppen.

Demographische Daten und Komorbiditäten	MEV (n=57)	BEV (n=59)	p-Wert
Alter (in Jahren)	80.8±5.7	81.2±6.9	0.53
Frauen	43 (75.4)	40 (67.8)	0.41
STS PROM Score (in %)	5.0±4.4	4.6±3.3	0.67
Arterieller Hypertonus	54 (94.7)	57 (96.6)	0.68
Diabetes mellitus	12 (21.1)	13 (22.0)	0.90
KHK	31 (54.4)	38 (64.4)	0.34
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	4 (7.0)	10 (16.9)	0.15
PCI in der Vorgeschichte	15 (26.3)	22 (37.3)	0.24

CABG in der Vorgeschichte	4 (7.0)	2 (3.4)	0.43
Chronische Nierenerkrankung	28 (49.1)	26 (44.1)	0.71
pAVK	6 (10.5)	6 (10.2)	0.95
COPD	8 (14.0)	13 (22.0)	0.34
Malignom	9 (15.8)	14 (23.7)	0.35
NYHA Klasse $\geq 2$	47 (82.4)	46 (77.9)	0.54
LVEF < 50%	13 (22.8)	12 (20.3)	0.82
Aortenklappenöffnungsfläche (in cm <sup>2</sup> )	0.7±0.2	0.7±0.2	0.97
Vorhofflimmern/-flattern	14 (24.6)	15 (25.4)	0.91
<b>CT Messungen</b>			
Bulky-Kalzifikationen	13 (23.6)	14 (23.7)	0.91
Aortenannulus – Ebene (in mm <sup>2</sup> )	425.3 ± 64.0	426.0±57.7	0.79
Aortenannulus – Umfang (in mm)	74.6±5.4	74.7±5.1	0.77
Aortenannulus – Durchmesser (in mm)	23.5±1.8	23.3±1.7	0.91
LVOT – Ebene (in mm <sup>2</sup> )	405.1±75.9	398.3±78.3	0.69
LVOT – Umfang (in mm)	74.3±7.0	73.2±6.8	0.47
LVOT – Durchmesser (in mm)	22.9±2.3	22.6±2.1	0.54

Tabelle 12: Baseline Charakteristika [n±Standardabweichung, (%)]

Unterschiede in der Größe der implantierten Prothesen und Einführschleusen leiten sich von den jeweiligen speziellen technischen Eigenschaften der Prothesen ab.

<b>Prozedurale Charakteristika und Komplikationen</b>	<b>MEV (n=57)</b>	<b>BEV (n=59)</b>	<b>p- Wert</b>
Schaft-Größe (in mm)	20.4±2.5	14.2±0.9	<0.001

Vordilatation durchgeführt	54 (94.7)	57 (96.6)	0.68
Implantierte Prothesengröße:			<0.001
-23mm	18 (31.6)	29 (49.2)	
-25mm	21 (36.8)	0 (0.0)	
-26mm	4 (7.0)	28 (47.5)	
-27mm	14 (24.6)	0 (0.0)	
-29mm	0 (0.0)	2 (3.4)	
Nachdilataion durchgeführt	0 (0.0)	0 (0.0)	
Implantationstiefe (in mm)	7.39±2.06	6.80±2.15	0.16
Überdimensioniert auf Annulus – Ebene (in %)	16.4±10.8	12.9±11.0	0.06
Überdimensioniert auf Annulus – Durchmesser (in %)	5.2±4.5	3.7±5.2	0.07
Überdimensioniert auf LVOT – Ebene (in %)	23.4±16.2	23.0±20.8	0.80
Überdimensioniert auf LVOT – Durchmesser (in %)	6.0±7.0	6.2±8.7	0.88
Interventionserfolg*	55 (96.5)	58 (98.3)	0.61
Übergang zur offenen Operation	1 (1.7)	1 (1.7)	0.67
Herztamponade	0 (0.0)	1 (1.7)	-
TAVI in TAVI	1 (1.7)	0 (0.0)	-

Tabelle 13: Prozedurale Charakteristika und Komplikationen [ $n \pm$  Standardabweichung, (%)]; \*definiert als Verlassen des Herzkatheterlabors mit einer funktionierenden TAV-Prothese

In der nachfolgenden Tabelle 14 wird die Verteilung von Leitungsstörungen in beiden Gruppen gezeigt, sowohl auf ‚intention-to-treat‘ - als auch auf ‚as-treated‘ - Basis. Bei Aufnahme ins Krankenhaus gab es keine Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Leitungsstörungen im Vergleich beider Gruppen. Unmittelbar nach TAVI zeigte sich

ein signifikanter Anstieg von neuauftretenden Leitungsstörungen bzw. eine signifikante Verschlechterung vorhandener Leitungsstörungen in beiden Gruppen (MEV 72,0% vs. BEV 45,8%;  $p = 0,03$ ), der bis zur Entlassung persistierte.

Insgesamt war bei 38 Patienten (MEV und BEV) innerhalb von 30 Tagen und bei 1 Patient (BEV) innerhalb von 58 Tagen nach TAVI eine permanente Schrittmacherimplantation indiziert. Außerdem ergab sich, dass die Rate an neuen PPI's nach 30 Tagen in der Patientenkohorte die eine BEV erhalten hatte signifikant niedriger war als in jener Kohorte, die mittels MEV therapiert wurde (Odds Ratio 0,25, 95% Konfidenzintervall 0,11 – 0,59, log-rank  $p=0,002$  auf ‚intention-to-treat‘-Basis bzw. Odds Ratio 0,23, 95% Konfidenzintervall 0,10 – 0,53, log-rank  $p<0,001$  auf ‚as-treated‘-Basis). Im Verlauf bis zum 1-Jahres-Follow-Up blieben diese Ergebnisse unverändert.

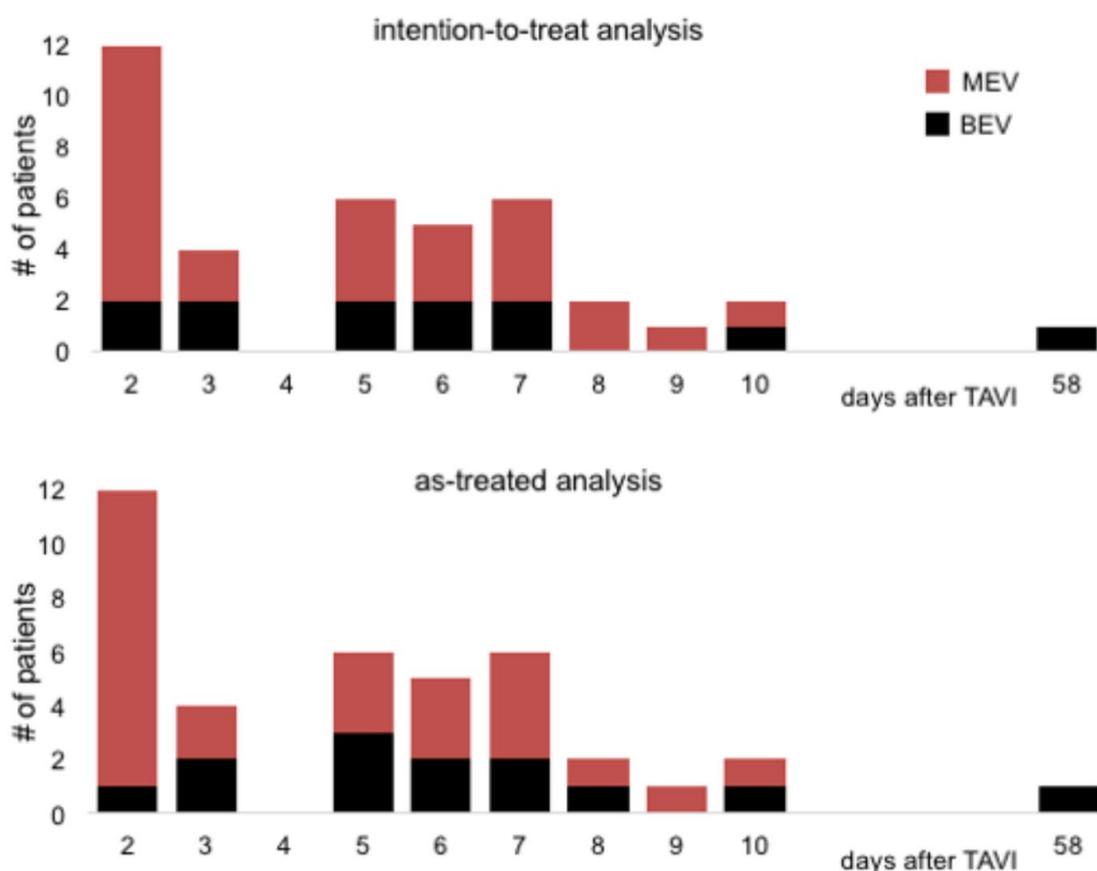


Abbildung 9: Zeit bis Schrittmacherimplantation nach TAVI in Abhängigkeit vom Prothesentyp

Schrittmacherauslesungen erfolgten für gewöhnlich sowohl zwei Tage nach Implantation als auch im Mittel 165 Tage nach PPI. Zu beiden Zeitpunkten wurde der Anteil der ventrikulären Stimulationsrate analysiert. Insgesamt fehlten diese Daten nur von zwei MEV Patienten bei der ersten Kontrolle sowie fünf MEV Patienten bei der zweiten Kontrolle (zwei davon verstarben vor dem zweiten Kontrollzeitpunkt) bzw. von drei BEV Patienten in der zweiten Kontrolle (alle drei verstarben vor dem zweiten Kontrollzeitpunkt). In den zuletzt durchgeführten Schrittmacherauslesungen bedurften 45% der BEV-Kohorte und 59% der MEV-Kohorte eine ventrikuläre Stimulation zu mehr als 50% der Zeit.

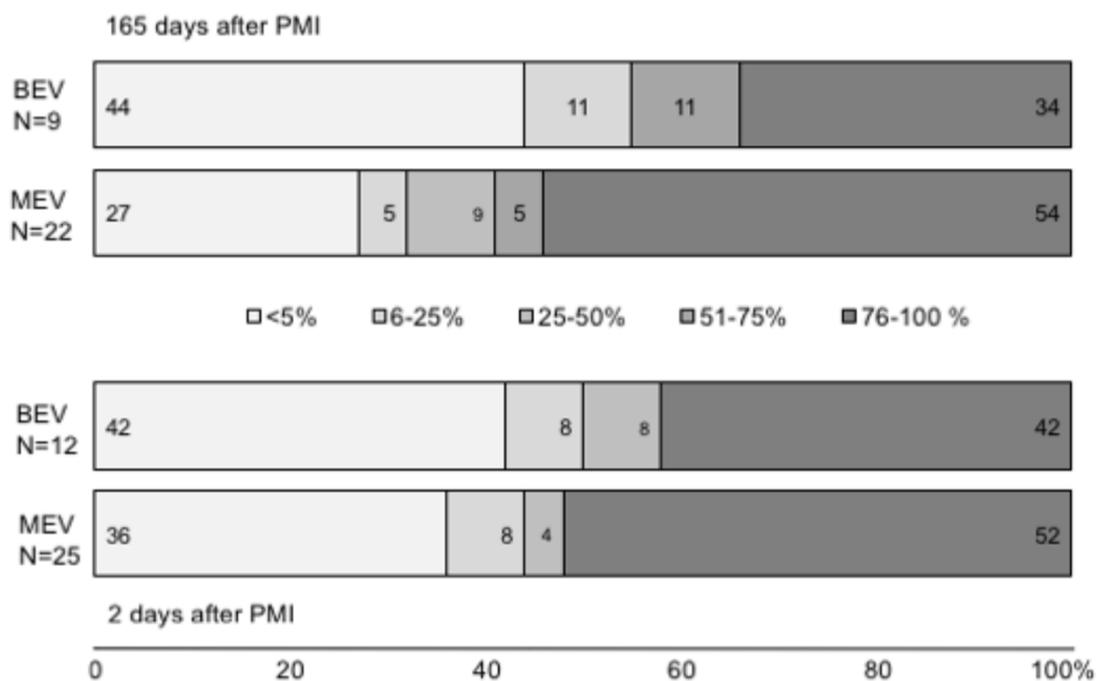


Abbildung 10: Zeitlicher Anteil, in dem ventrikulär stimuliert werden musste [PMI = PPI]

		Intention-to-treat			As-treated		
		MEV (n=57)	BEV (n=59)	p-Wert	MEV (n=52)	BEV (n=64)	p-Wert
<b>Leitungsstörungen bei Aufnahme:</b>	<b>bei</b>			0.22			0.17
Rechtsschenkelblock (RBBB)		3 (5.3)	7 (11.9)		3 (5.8)	7 (10.9)	
Linksschenkelblock (LBBB)		5 (8.8)	1 (1.7)		5 (9.6)	1 (1.6)	
AV-Block I°		2 (3.5)	3 (5.1)		3 (5.8)	2 (3.1)	
<b>Peri-TAVI neu aufgetretene/ verschlechterte Leitungsstörungen:</b>				0.05			0.10
LBBB		31 (54.4)	20 (33.9)		27 (51.9)	24 (37.5)	
LBBB + AV-Block I°		7 (3.5)	2 (3.4)		2 (3.8)	2 (3.1)	
AV-Block I°		1 (1.8)	2 (3.4)		1 (1.9)	2 (3.1)	
AV-Block III°		7 (12.3)	3 (5.1)		7 (13.4)	3 (4.7)	
<b>Im Laufe des Aufenthalts neu aufgetretene/ verschlechterte Leitungsstörungen:</b>				<0.01			<0.01
Sinus-Arrest/Bradykardie		3 (5.3)	0 (0.0)		2 (3.8)	1 (1.6)	
LBBB		11 (19.3)	5 (8.5)		9 (17.3)	7 (10.9)	
AV-Block I°		12 (21.1)	5 (8.5)		12 (23.1)	5 (7.8)	
AV-Block II°		3 (5.3)	2 (3.4)		4 (7.7)	1 (1.6)	
AV-Block III°		13 (22.8)	8 (13.6)		12 (23.1)	9 (14.1)	

<b>Neue PPI:</b>						
30 Tage post TAVI	27 (47.4)	11 (18.6)	0.002	26 (50.0)	12 (18.8)	0.001
365 Tage post TAVI	27 (47.4)	12 (20.3)	0.002	26 (50.0)	13 (20.3)	0.001

Tabelle 14: Leitungsstörungen und Schrittmacherimplantationen [n (%)]

Sämtliche Follow-Ups wurden für alle Patienten nach 30 Tagen und einem Jahr durchgeführt. Kein Patient starb intraprozedural, 1 Patient (BEV) starb noch während des Krankenhausaufenthaltes. Sowohl die Analyse auf ‚intention-to-treat‘-Basis als auch die Analyse auf ‚as-treated‘-Basis ergaben keinen Unterschied in Bezug auf die klinischen Endpunkte (siehe Tabelle 15: Klinische Zwischenfälle im 30 Tage- und 1-Jahres-Follow Up [n (%)]). Des Weiteren konnten wir feststellen, dass eine PPI innerhalb von 30 Tagen nach TAVI keine Auswirkung auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität nach TAVI hatte. Außerdem erwies sich die MEV gegenüber der BEV überlegen in Bezug auf paravalvuläre Insuffizienzen.

	Intention-to-treat			As-treated		
	MEV (n=57)	BEV (n=59)	p-Wert	MEV (n=52)	BEV (n=64)	p-Wert
<b>Im Krankenhaus:</b>						
Tod	0 (0.0)	1 (1.7)		0 (0.0)	1 (1.6)	
Prothesen- Regurgitation (angiographisch)	4 (7.0)	15 (25.4)	0.01	3 (5.7)	16 (25.0)	0.01
Prothesen- Regurgitation (echokardiographisch)	18 (31.5)	25 (42.3)	0.25	13 (25.0)	30 (46.9)	0.02
Mittlere Gradient über der Prothese (in mmHg)	12.2±4.6	11.5±3.8	0.39	11.8±4.5	11.8±4.0	0.99

Maximaler Gradient über der Prothese (in mmHg)	22.5±8.6	21.1±6.7	0.35	21.9±8.5	21.6±7.4	0.83
<b>Jegliche vaskuläre Komplikation nach VARC-2-Kriterien</b>	11 (19.3)	6 (10.2)	0.20	11 (21.2)	6 (9.4)	0.13
-minor	5 (8.8)	4 (6.8)		4 (8.0)	5 (7.8)	
-major	6 (10.5)	2 (3.4)		7 (13.5)	1 (1.6)	
<b>Jegliche Blutung nach VARC-2-Kriterien</b>	19 (33.3)	12 (20.3)	0.11	17 (32.7)	14 (21.9)	0.42
-disabling/life-threatening	2 (3.5)	2 (3.4)		1 (1.9)	3 (4.7)	
-major	5 (8.8)	4 (6.8)		5 (9.6)	4 (6.3)	
-minor	12 (21.0)	6 (10.1)		11 (21.2)	7 (10.9)	
<b>Akutes Nierenversagen</b>			0.12			0.40
-Stadium 1	13 (22.8)	6 (10.2)		11 (21.1)	8 (13.5)	
-Stadium 2	3 (5.2)	2 (3.4)		3 (5.7)	2 (3.1)	
-Stadium 3	0 (0.0)	1 (1.7)		0 (0.0)	1 (1.6)	
<b>30 Tage Follow-Up:</b>						
Prothesen-Erfolg nach VARC-2-Kriterien	53 (93.0)	56 (94.9)	0.71	48 (92.3)	61 (95.3)	0.70
Tod	1 (1.7)	3 (5.0)	0.64	1 (1.9)	3 (4.7)	0.63
<b>Zerebrovaskuläre Events</b>	2 (3.2)	2 (3.4)	0.74	2 (3.8)	2 (3.1)	0.99
-TIA	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
-non-disabling stroke	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
-disabling stroke	2 (3.2)	2 (3.4)		2 (3.8)	2 (3.1)	
Myokardinfarkt	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	

Frühe Sicherheit nach VARC-2-Kriterien	7 (12.3)	9 (15.3)	0.79	6 (11.5)	10 (15.6)	0.60
Große kardiologische/zerebrovaskuläre Events	3 (5.2)	4 (6.8)	0.96	2 (3.8)	5 (7.8)	0.63
<b>1-Jahres Follow-Up:</b>						
Tod	8 (14.0)	8 (13.6)	0.94	6 (11.5)	10 (15.6)	0.60
<b>Zerebrovaskuläre Events</b>	3 (5.2)	4 (6.8)	0.96	3 (5.8)	4 (6.3)	0.99
-TIA	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
-non-disabling stroke	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
-disabling stroke	3 (5.2)	4 (6.8)		3 (5.8)	4 (6.3)	
Myokardinfarkt	1 (1.7)	0 (0.0)		1 (1.6)	0 (0.0)	
Prothesenthrombose	3 (5.2)	1 (1.7)	0.59	3 (5.8)	1 (1.6)	0.47
Kombinierte Effektivität	15 (26.3)	13 (22.0)	0.67	13 (25.0)	15 (23.4)	0.99
Große kardiologische/zerebrovaskuläre Events	5 (8.8)	6 (10.2)	0.95	4 (7.6)	7 (10.9)	0.79

Tabelle 15: Klinische Zwischenfälle im 30 Tage- und 1-Jahres-Follow Up [n (%)]

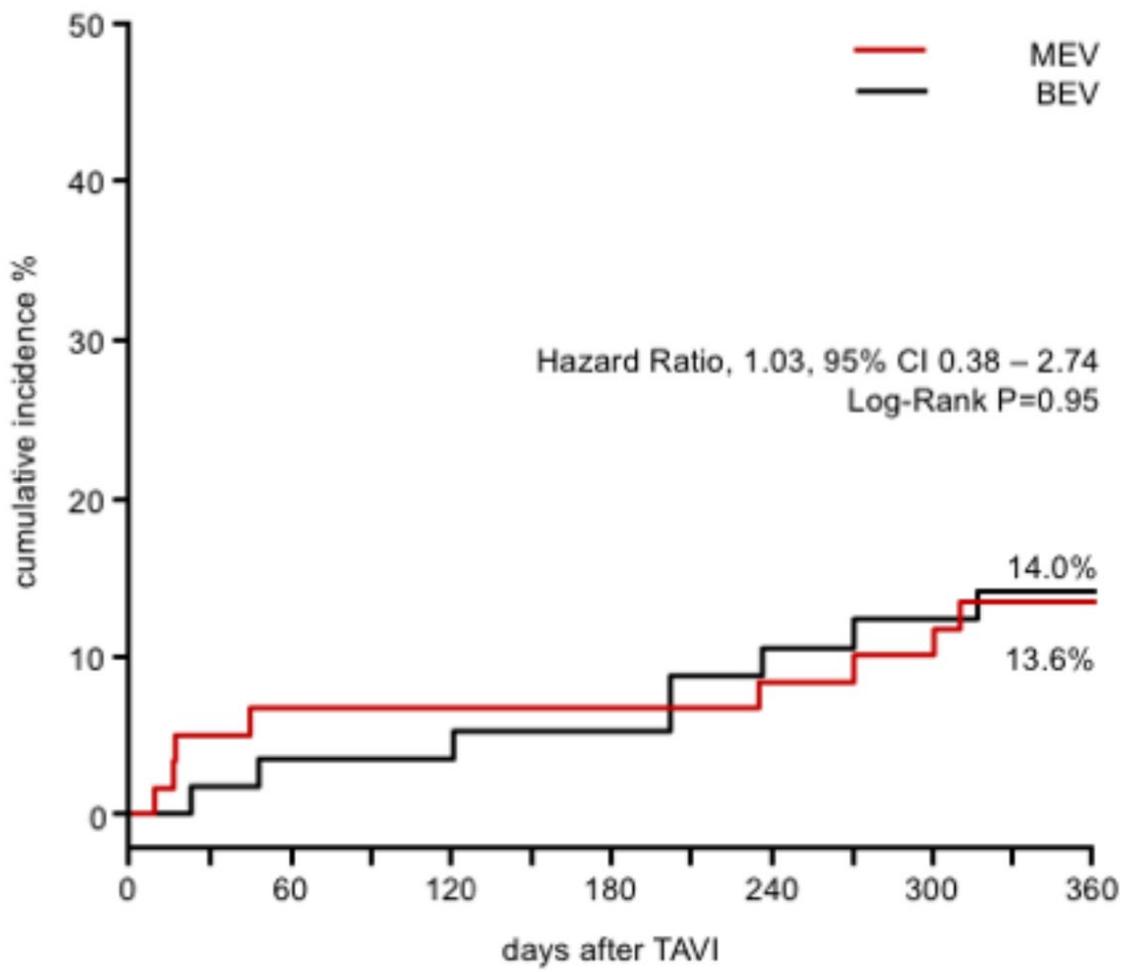


Abbildung 11: 1-Jahres Mortalität (alle Ursachen, intention-to-treat-Analyse)

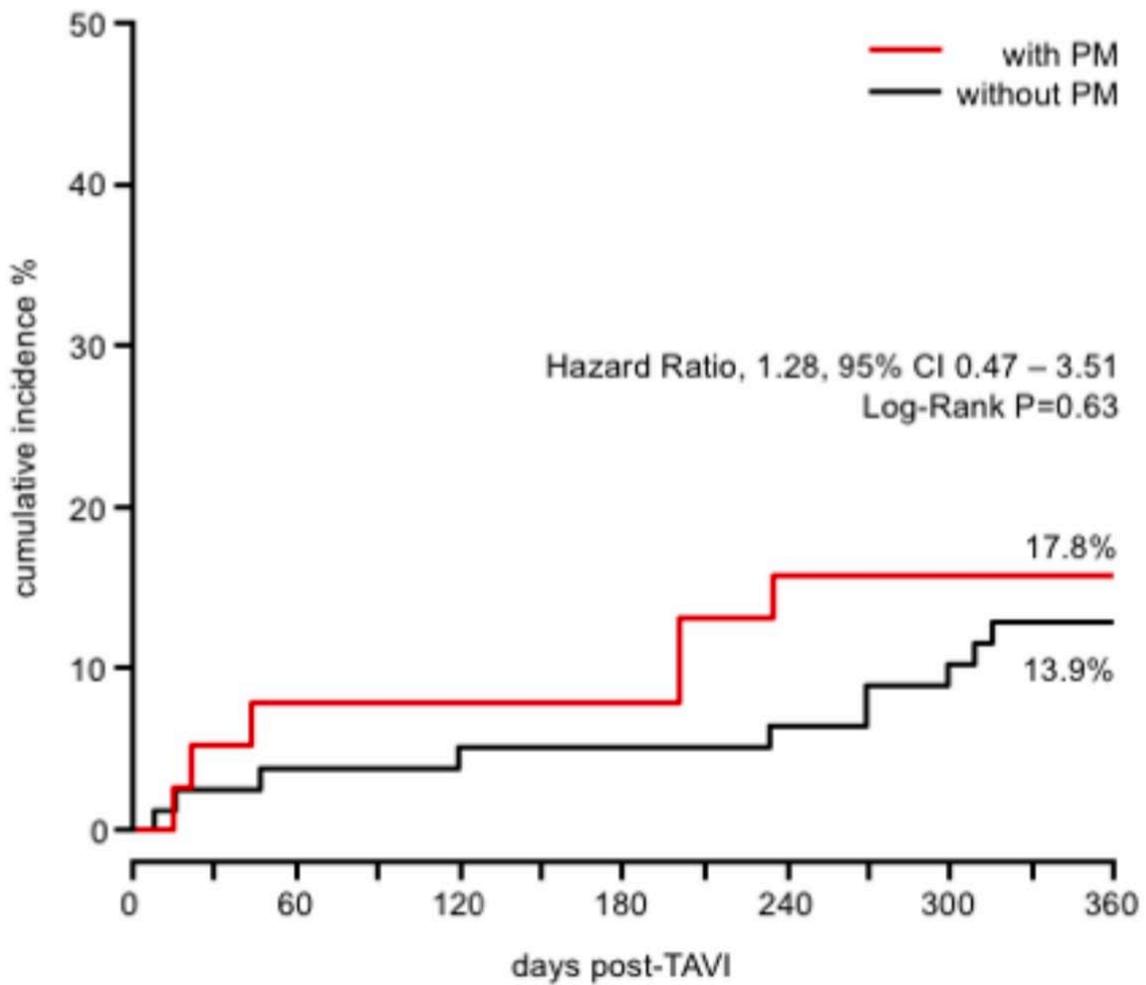


Abbildung 12: 1-Jahres-Mortalität mit oder ohne PPI innerhalb von 30 Tagen nach TAVI (alle Ursachen)

## 6 Diskussion

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse der randomisierten REBOOT-Studie wie folgt zusammenfassen:

- Die 30 Tages Inzidenz neuer PPI sowie relevante Überleitungsstörungen waren bei der Verwendung der MEV verglichen zur BEV signifikant höher.
- Beide Prothesentypen zeigen die gleiche prozedurale Sicherheit und Effektivität.
- Es konnte gezeigt werden, dass die Rate der paravalvulären Regurgitation (PVL) sowohl nach BEV als auch MEV niedrig und meist milder Genese ist.
- Weder der verwendete Prothesentyp, noch die Implantation eines permanenten Schrittmachers hatte einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage- bzw. 1-Jahres-Mortalität.

Die Verwendung von Klappenprothesen der 2. und 3. Generation führte über die Jahre zu einem deutlichen Rückgang von PVL und vaskulären Komplikationen (Jochheim et al., 2015). Die mechanisch expandierbare Lotus-Klappe ist die einzige Klappe, die sich, wenn einmal positioniert, wieder vollständig zusammenfallen und zurückziehen lässt. Unter den mit MEV behandelten Patienten in unserer Studie zeigte kein Patient mittel bis hochgradige PVL. Dies deckt sich mit den Aussagen bisher publizierter Studien: In der von Pilgrim et al. 2016 durchgeführten Registerstudie in der 140 Patienten mit Lotus-Prothese und 815 mit SAPIEN-3-Prothese behandelt wurden, zeigte sich in beiden Kohorten eine Rate milder PVL von unter 2%. (Pilgrim et al., 2016)

Auch Seeger et al. (Seeger, Gonska, Rottbauer, & Wohrle, 2017) kam zu ähnlichen Ergebnissen: zwischen 2014 und 2016 erhielten hier insgesamt 202 Patienten die Lotus Prothese, 335 die SAPIEN-3-Prothese; es gab keinen Fall moderater oder hochgradiger PVL, die Rate an milder PVL war bei der Lotus-Prothese erneut niedriger als bei der SAPIEN-3-Prothese (3,0% vs. 6,0%, p-Wert 0.07).

Obwohl die zum Vergleich verwendete SAPIEN-3-Prothese im Hinblick auf PVL eine deutlich bessere Performance zeigte als ihre Vorgänger der 1. und 2. Generation, schnitt die Lotus Prothese in unseren Untersuchungen dahingehend noch besser ab; durch Verwendung der MEV konnte die Rate milder PVL um fast 50% reduziert werden, was auch andere Studien belegen konnten. (Pilgrim et al., 2016) (Seeger et al., 2017)

Ein Grund hierfür könnte dem speziellen Design der Lotus-Prothese zugeschrieben werden: Der hohe Metallanteil des Prothesengerüsts führt zu einer höheren radialen Kraft der Prothese im nativen Aortenklappenannulus was zusammen mit dem modifizierten äußeren Ring zu einer verbesserten Abdichtung führt. Allerdings könnte ein umgekehrter Zusammenhang zwischen der Reduktion von PVL und dem erhöhten Risiko für Überleitungsstörungen und konsekutiv dem Bedarf eines permanenten Schrittmachers bestehen. (van Rosendael, Delgado, & Bax, 2018) In beiden oben erwähnten Studien zeigte sich ebenfalls eine signifikant erhöhte PPI-Rate bei Patienten die eine Lotus-Prothese erhalten hatten. (Pilgrim et al., 2016) (Seeger et al., 2017)

Die REBOOT-Studie ist die bisher erste Studie, für die ein bereits vorhandener Schrittmacher ein Ausschlusskriterium darstellte, sodass nur Patienten ohne Schrittmacher eingeschlossen wurden. Dieses Ausschlusskriterium wurde gewählt, um die Inzidenz an PPI nach TAVI exakter quantifizieren zu können und zudem, um den Einfluss der PPI auf die Mortalität und andere Faktoren gezielter untersuchen zu können. Unsere Ergebnisse zeigen, dass circa 50% der mit MEV behandelten Patienten sich binnen eines Jahres einer PPI unterziehen mussten, während nur 20% der mit BEV behandelten Patienten nach Intervention schrittmacherpflichtig wurden. Dies beweist die Überlegenheit der BEV gegenüber der MEV was die post-interventionelle Schrittmacherpflichtigkeit betrifft. Während sich die PPI-Rate nach BEV weitestgehend mit der aus aktueller Literatur deckt, war die PPI-Rate nach MEV sogar noch höher als in vergleichbaren Studien wie z.B. dem RESPOND-Register und der REPRISE-III-Studie (35-41%). (van Rosendael et al., 2018) (Pilgrim et al., 2016) (Seeger et al., 2017) (Feldman et al., 2018)

Dies könnte zwei Ursachen haben: zum einen lag die Implantationstiefe der MEV in der REBOOT-Studie etwas tiefer als in vergleichbaren Studien wie z.B. der REPRISE-III-Studie (7,34mm vs. 6,9mm), zum anderen war der Anteil an weiblichen Patientinnen höher (70% vs. 50%). Obwohl weibliches Geschlecht nicht per se einen Prädiktor für die postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit darstellt, stellt die Verwendung zu großer MEV-Prothesen bei zarteren anatomischen Verhältnissen einen wichtigen Risikofaktor dar.

Im Rahmen der REBOOT-Studie zeigte sich auch, dass die mit MEV behandelten Patienten nach PPI im Vergleich zur BEV-Kohorte nach PPI deutlich abhängiger von ihrem Schrittmacher waren. Die Notwendigkeit von >5% ventrikulärer Stimulation sechs Monate nach PPI bei MEV lag bei 73% vs. 66% nach BEV. Permanentes Pacing scheint einen negativen Einfluss auf die klinische Verbesserung nach TAVI zu haben. Der Einfluss auf die Mortalität ist bisweilen nicht eindeutig geklärt. Urena et al. analysierten ein Patientenkollektiv von 1556 Patienten nach TAVI (mittleres Alter  $80 \pm 8$ , STS-Score  $7.7 \pm 5.4$ ); sie konnten keinen Einfluss auf die 2-Jahres-Mortalität nach PPI feststellen und die Schrittmacherimplantation wurde als protektiver Faktor für den plötzlichen Herztod identifiziert. (Urena, Webb et al. 2014) Aktuelle Daten des PARTNER-Studienregisters hingegen, welches unter anderem den Einfluss permanenter Schrittmacherstimulation auf unerwünschte Ereignisse bei 2531 Patienten nach TAVI untersucht hat, zeigen eine deutlich höhere Mortalität und Rehospitalisationsrate bei Patienten mit prä-interventionell vorhandenem oder neu implantiertem Schrittmacher. Zudem ist die Anwesenheit eines älteren oder neuen Schrittmachers unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität. (Dizon et al., 2015) Unsere eigenen Ergebnisse decken sich mit denen von Urena et al.: es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der 1-Jahres-Mortalität zwischen Patienten mit und ohne Schrittmacherimplantation nach TAVI.

Insgesamt lag die 1-Jahres Mortalität nach TAVI in der REBOOT-Studie bei 14%. Die Inzidenz an Schlaganfällen ist mit 3% nach 30 Tagen sowie 6% nach einem Jahr eine der niedrigsten in der Literatur. (Feldman et al., 2018) Bezüglich der Schlaganfallrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden verglichenen Prothesen, obwohl eine Klappenthrombose bei den mit MEV behandelten Patienten häufiger auftrat (5,7% vs. 1,6%). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der REPRISE-

III-Studie: 1,5% der Lotus-Prothesen-Patienten zeigten hier Klappenthrombosen im Vergleich zu 0% nach Implantation einer selbst-expandierbaren CoreValve Prothese. Dies könnte durch die stärker veränderte Hämodynamik nach Implantation einer intra-annulären Prothese (MEV) im Vergleich zu einer supra-annulären Prothese (BEV) bedingt sein. Zusätzlich kann erneut der hohe Metallanteil der Lotus Prothese einen Risikofaktor darstellen. (Feldman et al., 2018)

## 6.1 Limitationen

Unsere Studie hat wesentliche Limitationen die genannt werden müssen: Erstens, musste die REBOOT-Studie vorzeitig beendet werden, nachdem eine der verwendeten Klappen vom Markt genommen wurde. Dies hatte zur Folge, dass die geplante Anzahl an Patienten nicht erreicht werden konnte. Daher ist das vorhandene Patientenkollektiv zu klein um seltene klinische Ereignisse hinreichend beurteilen zu können. Dennoch bleibt die Power zur Evaluation des primären Endpunktes aufgrund der höher als erwarteten PPI-Rate nach MEV erhalten.

Zweitens führten die strengen Ein- und Ausschlusskriterien in Kombination mit Lieferengpässen aller Prothesengrößen der MEV dazu, dass mehr Patienten mit einer kleineren, nativen Annulusgröße (weibliche Patienten) eingeschlossen wurden.

Drittens ist ein 1-Jahres Follow-Up zu kurz um den Effekt von PPI auf das Langzeit-Outcome der Patienten hinreichend zu erforschen. Langzeit-Follow-Ups und weitere Studien mit größeren Kohorten werden benötigt um den Effekt von PPI nach TAVI weiter beurteilen zu können.

## 7 Zusammenfassung

Die Einführung neuer und optimierter Klappenprothesen führte über die Jahre zu einem Rückgang der Inzidenz der PVL, welche in mehreren Studien einen signifikanten Einfluss auf Mortalität und das Langzeit-Outcome der Patienten nach TAVI hatte. Diese Verbesserungen gingen allerdings mit einem deutlichen Anstieg der PPI-Rate einher. Unklar blieb jedoch, ob dies durch den verwendeten neuen Klappentyp oder eine Stichprobenverzerrung aufgrund anatomischer oder prozeduraler Faktoren bedingt war. Deshalb initiierten wir die REBOOT-Studie die gezielt nur Patienten ohne vorheriger Schrittmacherimplantation (PPI) untersucht hat.

Die REBOOT-Studie konnte in einem randomisierten Head-to-Head Vergleich zeigen, dass die Verwendung ballonexpandierbarer Klappenprothesen vom Sapien 3 Typ (BEV) im Vergleich zu mechanisch expandierbaren Prothesen vom Lotus-Edge Typ (MEV) zu signifikant weniger Überleitungsstörungen nach 30 Tagen führte und im Verlauf somit auch zu weniger Implantationen von permanenten Schrittmachern. Die Rate an PVL hielt sich nach Anwendung beider Klappentypen auf ähnlich niedrigem Niveau und beide Prothesen kamen nach einem Jahr zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf Prothesensicherheit und Erfolg nach VARC-2-Kriterien.

Der verwendete Prothesentyp hatte in unseren Untersuchungen genau wie die Implantation eines permanenten Schrittmachers keinen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage- bzw. 1-Jahres-Mortalität.

Die Daten der REBOOT-Studie legen also nahe, dass die gestiegene Rate an Schrittmacherimplantationen aufgrund der neueren Prothesen nicht mit einer Verschlechterung des Outcomes einhergeht.

Nach wie vor obliegt es dem behandelnden Arzt mit der Summe der evidenzbasierten Erkenntnisse eine bestmögliche patientenorientierte Entscheidung bezüglich der Eingriffsart sowie der Prothesenwahl zu treffen. Die Daten der REBOOT-Studie belegen jedoch, dass unabhängig von der Prothesenwahl eine möglicherweise notwendige postinterventionelle Schrittmacherimplantation in unserem Kollektiv dem langfristigen Behandlungserfolg nicht im Wege steht.

### III. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab, M., Mehilli, J., Frerker, C., Neumann, F. J., Kurz, T., Tolg, R., . . . investigators, C. (2014). Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*, *311*(15), 1503-1514. doi:10.1001/jama.2014.3316
2. Abdel-Wahab, M., Zahn, R., Horack, M., Gerckens, U., Schuler, G., Sievert, H., . . . German transcatheter aortic valve interventions registry, i. (2011). Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*, *97*(11), 899-906. doi:10.1136/hrt.2010.217158
3. Abdelghani, M., Mankerious, N., Allali, A., Landt, M., Kaur, J., Sulimov, D. S., . . . Abdel-Wahab, M. (2018). Bioprosthetic Valve Performance After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves in Large Versus Small Aortic Valve Annuli: Insights From the CHOICE Trial and the CHOICE-Extend Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, *11*(24), 2507-2518. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.050
4. Arnold, S. V., Manandhar, P., Vemulapalli, S., Kosinski, A., Desai, N. D., Bavaria, J. E., . . . Cohen, D. J. (2020). Impact of Short-Term Complications of TAVR on Longer-Term Outcomes: Results from the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa001
5. Arora, S., Misenheimer, J. A., & Ramaraj, R. (2017). Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Tex Heart Inst J*, *44*(1), 29-38. doi:10.14503/THIJ-16-5852
6. Arsenault, B. J., Boekholdt, S. M., Dube, M. P., Rheume, E., Wareham, N. J., Khaw, K. T., . . . Tardif, J. C. (2014). Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*, *7*(3), 304-310. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000400
7. Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Zamorano, J. L. (2018). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, *71*(2), 110. doi:10.1016/j.rec.2017.12.013
8. Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Evangelista, A., Griffin, B. P., . . . European Association of, E. (2009). Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, *22*(1), 1-23; quiz 101-102. doi:10.1016/j.echo.2008.11.029
9. Boston Scientific Corporation. (2016). The LOTUS Edge™ Valve System - Factsheet (19.5.2016 ed.).
10. Collet, J. P., Berti, S., Cequier, A., Van Belle, E., Lefevre, T., Leprince, P., . . . Montalescot, G. (2018). Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J*, *200*, 44-50. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.008

11. Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., . . . Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, *106*(24), 3006-3008.
12. Czarny, M. J., & Resar, J. R. (2014). Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*, *8*(Suppl 1), 15-24. doi:10.4137/CMC.S15716
13. D'Errigo, P., Barbanti, M., Ranucci, M., Onorati, F., Covello, R. D., Rosato, S., . . . Group, O. R. (2013). Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol*, *167*(5), 1945-1952. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.028
14. Dangas, G. D., Tijssen, J. G. P., Wohrle, J., Sondergaard, L., Gilard, M., Mollmann, H., . . . Investigators, G. (2020). A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*, *382*(2), 120-129. doi:10.1056/NEJMoa1911425
15. Di Mario, C., Eltchaninoff, H., Moat, N., Goicolea, J., Ussia, G. P., Kala, P., . . . Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the, E. R. P. o. t. E. S. o. C. (2013). The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention*, *8*(12), 1362-1371. doi:10.4244/EIJV8112A209
16. Dizon, J. M., Nazif, T. M., Hess, P. L., Biviano, A., Garan, H., Douglas, P. S., . . . Office, P. P. (2015). Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, *101*(20), 1665-1671. doi:10.1136/heartjnl-2015-307666
17. Edwards Lifesciences Corporation. Edwards SAPIEN 3 Transkatheter-Herzklappe. Retrieved from <https://www.edwards.com/de/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3>
18. Edwards Lifesciences Corporation. (2014). Broschüre zur Aortenklappenstenose; Zusammenfassung über Prävalenz, Leitlinien, neue Behandlungsoptionen und aktuelle Daten. In E. L. Corporation (Ed.). <https://www.edwards.com/de/procedures/aorticstenosis/guidelines>.
19. Feldman, T. E., Reardon, M. J., Rajagopal, V., Makkar, R. R., Bajwa, T. K., Kleiman, N. S., . . . Dawkins, K. D. (2018). Effect of Mechanically Expanded vs Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement on Mortality and Major Adverse Clinical Events in High-Risk Patients With Aortic Stenosis: The REPRISE III Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *319*(1), 27-37. doi:10.1001/jama.2017.19132
20. Figulla, H. R., Cremer, J., Walther, T., Gerckens, U., Erbel, R., Osterspey, A., & Zahn, R. (2009). Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Der Kardiologe*, *3*(3), 199-206. doi:10.1007/s12181-009-0183-4
21. Gozdek, M., Zielinski, K., Pasierski, M., Matteucci, M., Fina, D., Jiritano, F., . . . Kowalewski, M. (2020). Transcatheter Aortic Valve Replacement with Self-Expandable ACURATE neo as Compared to Balloon-Expandable SAPIEN 3 in Patients with Severe Aortic Stenosis: Meta-Analysis of Randomized and Propensity-Matched Studies. *J Clin Med*, *9*(2). doi:10.3390/jcm9020397

22. Hyder, J. A., Allison, M. A., Wong, N., Papa, A., Lang, T. F., Sirlin, C., . . . Criqui, M. H. (2009). Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*, *169*(2), 186-194. doi:10.1093/aje/kwn303
23. Jochheim, D., Barbanti, M., Capretti, G., Stefanini, G. G., Hapfelmeier, A., Zadrozny, M., . . . Mehilli, J. (2019). Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.003
24. Jochheim, D., Zadrozny, M., Ricard, I., Sadry, T. M., Theiss, H., Baquet, M., . . . Mehilli, J. (2017). Predictors of cerebrovascular events at mid-term after transcatheter aortic valve implantation - Results from EVERY-TAVI registry. *Int J Cardiol*, *244*, 106-111. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.003
25. Jochheim, D., Zadrozny, M., Theiss, H., Baquet, M., Maimer-Rodrigues, F., Bauer, A., . . . Mehilli, J. (2015). Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, *11*(2), 214-220. doi:10.4244/EIJV11I2A40
26. Kamstrup, P. R., Tybjaerg-Hansen, A., & Nordestgaard, B. G. (2014). Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*, *63*(5), 470-477. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.038
27. Kappetein, A. P., Head, S. J., Genereux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., . . . Valve Academic Research, C. (2013). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *145*(1), 6-23. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.002
28. Kodali, S., Thourani, V. H., White, J., Malaisrie, S. C., Lim, S., Greason, K. L., . . . Leon, M. B. (2016). Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*, *37*(28), 2252-2262. doi:10.1093/eurheartj/ehw112
29. Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., . . . Investigators, P. T. (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, *363*(17), 1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
30. Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., . . . Investigators, P. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, *374*(17), 1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616
31. Lynch, D. R., Dantzler, D., Robbins, M., & Zhao, D. (2013). Considerations in antithrombotic therapy among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *35*(4), 476-482. doi:10.1007/s11239-013-0886-z
32. Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., . . . Investigators, P. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, *380*(18), 1695-1705.

doi:10.1056/NEJMoa1814052

33. Makkar, R. R., Fontana, G. P., Jilaihawi, H., Kapadia, S., Pichard, A. D., Douglas, P. S., . . . Investigators, P. T. (2012). Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, *366*(18), 1696-1704. doi:10.1056/NEJMoa1202277
34. Marquis-Gravel, G., Redfors, B., Leon, M. B., & Genereux, P. (2016). Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*, *134*(22), 1766-1784. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997
35. Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., . . . White, H. (2011). Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, *123*(23), 2736-2747. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
36. Meredith Am, I. T., Walters, D. L., Dumonteil, N., Worthley, S. G., Tchetché, D., Manoharan, G., . . . Dawkins, K. D. (2014). Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. *J Am Coll Cardiol*, *64*(13), 1339-1348. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.067
37. Metaxa, S., Ioannou, A., & Missouris, C. G. (2017). Transcatheter aortic valve implantation: new hope in the management of valvular heart disease. *Postgrad Med J*, *93*(1099), 280-288. doi:10.1136/postgradmedj-2016-134554
38. Mohler, E. R., 3rd, Gannon, F., Reynolds, C., Zimmerman, R., Keane, M. G., & Kaplan, F. S. (2001). Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, *103*(11), 1522-1528.
39. Nashef, S. A., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, *41*(4), 734-744; discussion 744-735. doi:10.1093/ejcts/ezs043
40. Olszowska, M. (2011). Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults. *Pol Arch Med Wewn*, *121*(11), 409-413.
41. Pawade, T. A., Newby, D. E., & Dweck, M. R. (2015). Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*, *66*(5), 561-577. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066
42. Piérard, L. (2016). Transcatheter aortic valve implantation: indications. *E-Journal of Cardiology Practice*, *14*(N°1-12).
43. Pilgrim, T., Stortecky, S., Nietlispach, F., Heg, D., Tueller, D., Toggweiler, S., . . . Windecker, S. (2016). Repositionable Versus Balloon-Expandable Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*, *5*(11). doi:10.1161/JAHA.116.004088
44. Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Sondergaard, L., Mumtaz, M., . . . Investigators, S. (2017). Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, *376*(14), 1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456

45. Ruparelia, N., & Prendergast, B. D. (2016). Technical aspects of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *E-Journal of Cardiology Practice*, 14(No °5).
46. Seeger, J., Gonska, B., Rottbauer, W., & Wohrle, J. (2017). Outcome With the Repositionable and Retrievable Boston Scientific Lotus Valve Compared With the Balloon-Expandable Edwards Sapien 3 Valve in Patients Undergoing Transfemoral Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*, 10(6). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004670
47. Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., . . . Investigators, P. T. (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364(23), 2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
48. Stewart, B. F., Siscovick, D., Lind, B. K., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Smith, V. E., . . . Otto, C. M. (1997). Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease  
fn1fn1This study was supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(3), 630-634. doi:[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00563-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3)
49. Tarantini, G., Mojoli, M., Purita, P., Napodano, M., D'Onofrio, A., Frigo, A., . . . Iliceto, S. (2015). Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention*, 11(3), 343-350. doi:10.4244/EIJY14M11\_06
50. Terre, J. A., George, I., & Smith, C. R. (2017). Pros and cons of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Ann Cardiothorac Surg*, 6(5), 444-452. doi:10.21037/acs.2017.09.15
51. Urena, M., Webb, J. G., Tamburino, C., Munoz-Garcia, A. J., Cheema, A., Dager, A. E., . . . Rodes-Cabau, J. (2014). Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*, 129(11), 1233-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005479
52. Van Mieghem, N. M., Unverdorben, M., Valgimigli, M., Mehran, R., Boersma, E., Baber, U., . . . Dangas, G. D. (2018). Edoxaban Versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone Transcatheter Aortic Valve Implantation in Atrial Fibrillation-Rationale and design of the ENVISAGE-TAVI AF trial. *Am Heart J*, 205, 63-69. doi:10.1016/j.ahj.2018.07.006
53. van Rosendael, P. J., Delgado, V., & Bax, J. J. (2018). Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: systematic review. *Eur Heart J*, 39(21), 2003-2013. doi:10.1093/eurheartj/ehx785
54. Wenaweser, P., Stortecky, S., Schwander, S., Heg, D., Huber, C., Pilgrim, T., . . . Windecker, S. (2013). Clinical outcomes of patients with estimated low or intermediate surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 34(25), 1894-1905. doi:10.1093/eurheartj/ehx086
55. Wiegerinck, E. M., Boerlage-van Dijk, K., Koch, K. T., Yong, Z. Y., Vis, M. M., Planken, R. N., . . . Baan, J., Jr. (2014). Towards minimally invasiveness: transcatheter aortic valve implantation under local analgesia exclusively. *Int J Cardiol*, 176(3), 1050-1052. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.170

56. Wilczek, K., Bujak, K., Regula, R., Chodor, P., & Osadnik, T. (2015). Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol*, 12(2), 89-94. doi:10.5114/kitp.2015.52848

## IV. **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Ätiologie der AS - Morphologie der rheumatischen AS, kalzifizierenden AS und bikuspiden AS (Baumgartner, Hung et al. 2009).....	8
<b>Abbildung 2:</b> die Pathophysiologie der Aortenstenose (Pawade, Newby et al. 2015).....	10
<b>Abbildung 3:</b> die therapeutische Rolle von Wirkstoffen, die in den Calcium-Phosphat-Metabolismus eingreifen (Marquis-Gravel et al. 2016).....	14
<b>Abbildung 4:</b> Management der hochgradigen Aortenstenose (Baumgartner, Falk et al., 2018).....	19
<b>Abbildung 5:</b> Verschiedene Zugangswege (Edwards Lifesciences Corporation, 2014) .....	22
<b>Abbildung 6:</b> REBOOT Studiendesign Flowchart.....	36
<b>Abbildung 7:</b> Flowchart Schrittmacherimplantation .....	46
<b>Abbildung 8:</b> Einteilung der Prothesenregurgitation (Kappetein et al., 2013) .....	47
<b>Abbildung 9:</b> Zeit bis Schrittmacherimplantation nach TAVI in Abhängigkeit vom Prothesentyp .....	57
<b>Abbildung 10:</b> Zeitlicher Anteil, in dem ventrikulär stimuliert werden musste .....	58
<b>Abbildung 11:</b> 1-Jahres Mortalität (alle Ursachen, intention-to-treat-Analyse).....	63
<b>Abbildung 12:</b> 1-Jahres-Mortalität mit oder ohne PPI innerhalb von 30 Tagen nach TAVI (alle Ursachen) .....	64

## V. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Aktuelle Empfehlungen (Baumgartner et al., 2018).....	17
<b>Tabelle 2:</b> Aspekte, die vom Herz-Team zur Entscheidungsfindung bei Patienten mit hochgradigem OP-Risiko beachtet werden sollten. (Baumgartner, Falk et al. 2018) .....	21
<b>Tabelle 3:</b> TAVI Kontraindikationen nach Metaxa, Ioannou et al. 2017 .....	23
<b>Tabelle 4:</b> Vergleich Lotus-Prothese und Sapien-Prothese .....	26
<b>Tabelle 5:</b> Risikofaktoren für die Notwendigkeit einer PPI .....	31
<b>Tabelle 6:</b> Erhobene Befunde in der körperlichen Untersuchung.....	40
<b>Tabelle 7:</b> Parameter der Echokardiographie.....	42
<b>Tabelle 8:</b> Parameter der Computertomographie .....	44
<b>Tabelle 9:</b> Modifizierte Rankin Skala (Rankin et al. 1957).....	49
<b>Tabelle 10:</b> BARC-Kriterien (Mehran et al., 2011).....	50
<b>Tabelle 11:</b> Vaskuläre Komplikationen (Kappetein et al., 2013).....	52
<b>Tabelle 12:</b> Baseline Charakteristika .....	55
<b>Tabelle 13:</b> Prozedurale Charakteristika und Komplikationen.....	56
<b>Tabelle 14:</b> Leitungsstörungen und Schrittmacherimplantationen .....	60
<b>Tabelle 15:</b> Klinische Zwischenfälle im 30 Tage- und 1-Jahres-Follow Up.....	62

## VI. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich sehr herzlich bei all jenen, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu allererst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Möglichkeit der Promotion in seiner Abteilung.

Größter Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe, die Überlassung dieser interessanten Themenstellung, die Unterstützung, fachliche Anregung und Einführung in die klinische Forschungsarbeit.

Zudem möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn PD Dr. med. David Jochheim und Frau Dr. med. Magda Zadrozny bedanken, die mit ihrer Führung, ihren Ratschlägen und ihrem Wissen, viel Geduld und Hilfsbereitschaft sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt zuletzt noch denjenigen, die uns alle im Rahmen der Studienbetreuung stets tatkräftig und gut gelaunt unterstützt haben: Frau Isabelle Belaghauti, Frau Fatima Maimer- Rodrigues und Frau Martina Schulz.

## VII. **Lebenslauf**

## **Eidesstattliche Versicherung**

Grötz, Patricia Chiara

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema **The REBOOT – Trial, Transfemorale Aortenklappenersatz mittels Ballon-expandierbarer versus repositionierbarer Bioprothese zur Behandlung der hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose – Ein randomisierter Vergleich** selbstständig angefertigt habe, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bediene 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 vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 9.5.2021

Patricia-Chiara Grötz