

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HERZ- THORAX- UND HERZNAHE GEFÄSSCHIRURGIE  
Prof. Dr. Christof Schmid  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Inzidenz und Relevanz anatomischer Kontraindikationen im Rahmen der Therapie der  
Aortenklappenstenose mittels transkatheterbasiertem Aortenklappenersatz (TAVI)**

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Roland Kodácsi

2021



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HERZ- THORAX- UND HERZNAHE GEFÄSSCHIRURGIE  
Prof. Dr. Christof Schmid  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Inzidenz und Relevanz anatomischer Kontraindikationen im Rahmen der Therapie der  
Aortenklappenstenose mittels transkatheterbasiertem Aortenklappenersatz (TAVI)**

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Roland Kodácsi

2021

**Dekan:** Prof. Dr. Dirk Hellwig  
**1. Berichterstatter:** Prof. Dr. Michael Hilker  
**2. Berichterstatter:** Prof. Dr. Samuel Sossalla  
**Tag der mündlichen Prüfung:** 19.10.2021

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung .....	6
Definition der Aortenstenose .....	6
Pathogenese der erworbenen Aortenklappenstenose .....	6
Pathophysiologie der erworbenen Aortenklappenstenose .....	8
Behandlungsindikation.....	14
Behandlungsoptionen.....	14
ISOLIERTE BALLONVALVULOPLASTIE .....	18
Auswahl der geeigneten Therapie.....	18
Präoperatives CT-Sizing vor TAVI.....	19
Anatomische Limitationen des TAVI-Verfahrens .....	21
Grundsätzliche Herausforderungen der TAVI.....	21
Verfügbare Prothesengrößen.....	22
Koronarabstand und -anomalien .....	23
Verkalkungsmuster .....	24
Limitationen durch den Zugangsweg.....	25
Sonstige Limitationen .....	26
Zielsetzung der Arbeit .....	26
Methoden.....	27
Studiendesign .....	27
CT-Analyse .....	27
Datenerhebung .....	27
Erfasste Daten .....	29
Statistische Methoden .....	29
Ethikstatement.....	30
Ergebnisse .....	31
Übersicht der Screening-Ergebnisse .....	31
Demographische und klinische Parameter .....	32
Eingesetzte TAVI-Prothesen.....	33
Limitationen durch die Dimensionierung des Aortenklappenannulus.....	34
Limitationen durch die Koronaranatomie .....	39
Limitationen durch Verkalkungsmuster.....	41
Sonstige Limitationen .....	42
Re-Evaluation der ausgeschlossenen Patienten .....	43
Diskussion der Ergebnisse.....	44
Überblick über die Ergebnisse .....	44
Einfluss bikuspider Anatomien.....	44
Prädisponierende Faktoren .....	45
Anatomische Limitationen der aktuell verfügbaren Prothesentypen.....	45
Limitationen der Arbeit.....	48
Literaturverzeichnis.....	49



## Einleitung

### Definition der Aortenstenose

Die Minderung der Klappenöffnungsfläche oder Einengung der linksventrikulären Ausflussbahn wird als Aortenstenose bezeichnet. Die normale Aortenklappenöffnungsfläche weist eine Größe von 2-4 Quadratzentimeter auf. Eine Verminderung der Öffnungsfläche führt zur Nachlasterhöhung des linken Ventrikels, und in weiterer Folge zu einer Herzinsuffizienz. Je nach Lokalisation der Verengung unterscheiden sich drei Formen von Aortenstenosen.

In den weitaus meisten Fällen liegt eine erworbene valvuläre Form vor, bei der die Aortenklappe selbst betroffen ist. Bei der subvalvulären Form befindet sich die Engstelle im linksventrikulären Ausflusstrakt. Bei der dritten, supravalvulären Form, ist die Stenose in der proximalen Aorta ascendens lokalisiert. (1)

Da der kathetergestützte Aortenklappenersatz ausschließlich bei der valvulären Form der Aortenklappenstenose indiziert ist wird sich im Folgenden ausschließlich auf diese Form bezogen.

### Pathogenese der erworbenen Aortenklappenstenose

Wie bei allen kardiovaskulären Krankheiten ist die genetische Prädisposition ein wesentlicher Risikofaktor der Aortenstenose. Das Geschlecht und das Lebensalter sind ebenfalls Prädiktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenkalzifizierung. Ab dem 65. Lebensalter weist die Plaquebildung einen häufig rasanten Progress auf. Während Frauen im Vergleich zur männlichen Population durch den differenten Hormonhaushalt von arteriosklerotischen Veränderungen zunächst geschützt sind, steigt ab dem Zeitpunkt der Menopause die Zahl der kardiovaskulären und arteriosklerotischen Erkrankungen in der weiblichen Population deutlich. (2)

Angeborene Anomalien der Aortenklappenanatomie mit Abweichungen von der regulären trikuspiden Form sind ebenso prädisponierend für später erworbene Aortenstenosen. Außer in seltenen Fällen mit angeborener Aortenklappenstenose stellt eine atypische Anlage per se kein Krankheitsbild dar, sondern sollte als Risikofaktor hinsichtlich des Erwerbes einer degenerativen Aortenklappenstenose gesehen werden. Neben der häufigsten bikuspiden Form werden auch uni- und quadrikuspide Anlagen beschrieben. (3)

Eine weitere Ursache der Aortenklappenstenose ist das rheumatische Fieber, wobei Dank frühzeitiger Behandlung von Infektionserkrankungen in Industrieländern rheumatische Vitien heutzutage meist in Entwicklungsländern mit schlechterem Zugang zu medizinischer Versorgung vorkommen. (4) Nach dem Ablauf der akuten Entzündung bilden sich hierbei fibröse Verklebungen der umliegenden Klappenränder, woraus die Klappenstenose resultiert. Diese im Weiteren bindegewebig umgebauten Verklebungen können direkt zu einer Stenosierung führen, prädisponieren aber auch zu einer sekundären Verkalkung, welche im weiteren Verlauf nicht von der primär degenerativen Genese differenzierbar ist.

Seit mehreren Dekaden wird der genaue pathophysiologische Mechanismus der Bildung arteriosklerotischer Plaques bzw. der Kalzifizierung der Aortenklappe erforscht, und soll im Folgenden kurz erläutert werden. Zunächst bildet sich durch Scherkräfte des arteriellen Blutdrucks sowie entzündliche Komponenten auf der distalen Seite der Klappe ein sklerotischer Endotheldefekt. In der Folge tritt eine Immunzellinfiltration und Lipiddeposition auf. Danach führt eine komplexe immunologische biochemische Reaktion, in welcher u.a. freie Radikale, Interleukine und Immunzellen involviert sind, zur finalen Plaquebildung. (5-7). Weitere Zusammenhänge der mechanischen, immunologischen und biochemischen Reaktionen wurden durch Yutzey et al. 2014 publiziert (5) und in Abbildung 1 dargestellt.

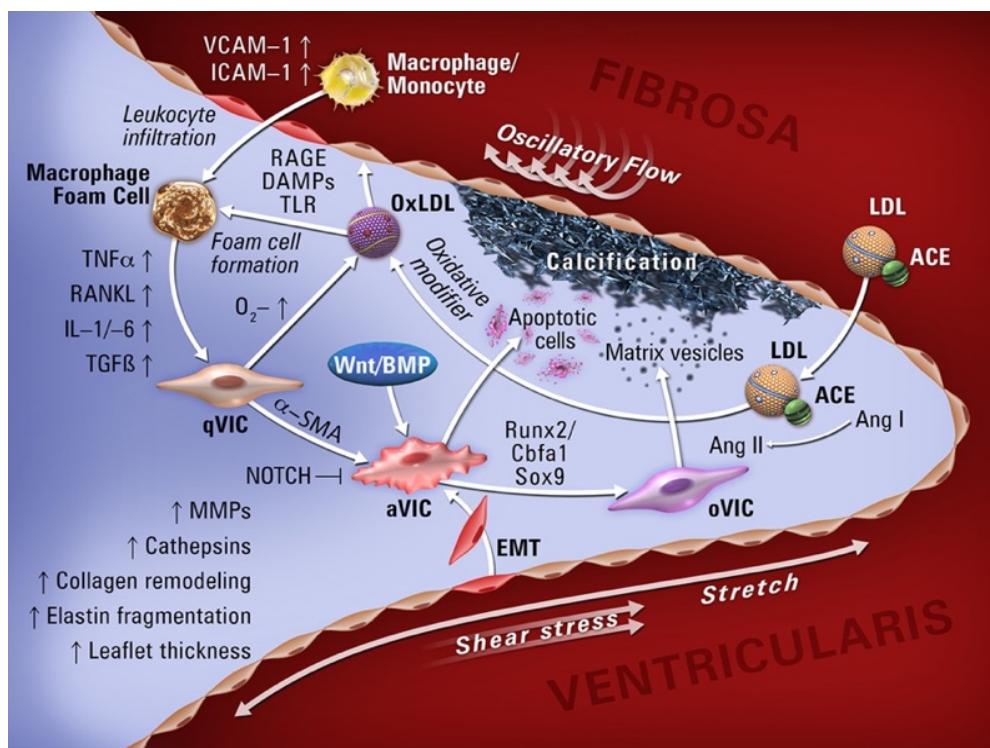


Abb. 1: Biomechanische Mechanismen der Kalzifizierung der Aortenklappe (5)

## Pathophysiologie der erworbenen Aortenklappenstenose

Die Grundproblematik der Aortenstenose ist die chronische Nachlasterhöhung, gegen welche das linke Herz auswerfen muss, um den systemischen Blutdruck aufrechterhalten zu können. Reflektorisch hypertrophiert das Myokard des linken Ventrikels, um die pathologische Nachlaststeigerung kompensieren zu können. Mit diesem Kompensationsmechanismus kann das Herz die notwendige Leistung über Jahre hinweg aufrechterhalten, wodurch sich die Oligosympatikotik vieler Patienten erklärt.

Da das hypertrophe Myokard eine höheren Sauerstoffverbrauch aufweist, aber sowohl eine suffiziente coronare Vaskuloneogenese nicht möglich ist als auch häufig eine reflektorisch verkürzte Diastole vorliegt, kommt es im Verlauf zu Myokardischämien mit pectanginösen Beschwerden. Da die arteriosklerotischen Veränderungen sich häufig auch in den Herzkranzgefäßen abspielen, wird in vielen Fällen die Perfusion des Myokards noch zusätzlich limitiert. Auf den im linken Ventrikel erhöhten Druck folgt konsekutiv auch ein erhöhter Druck im linken Vorhof, und bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf auch in den pulmonalen Gefäßen. Im weiteren Krankheitsverlauf treten über diesen Mechanismus Pleuraergüsse und Lungenödeme auf, welche sich klinisch in Dyspnoe äußern.

Eine weitere typische klinische Symptomatik können Synkopen sein, die aus einem Zusammenspiel aus geminderter zerebraler Perfusion und der durch den erhöhten Druck im Ventrikel freigesetzten Vasodilatatoren resultieren. (8,9)

### Prävalenz

In Anbetracht der Ätiologie ist die degenerative Aortenstenose die häufigste Form (ca. 81,9%). An zweiter Stelle steht das rheumatische Fieber mit ca 11,2%. Die dritthäufigste Aortenstenose ist die bicuspid Aortenstenose, welche 5,4 % der Fälle beträgt. Die restlichen Anteile verteilen sich auf stenosierende septische Endokarditiden und andere Genesen. (10, 11)

Die degenerative Aortenstenose ist die am häufigsten behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung im Erwachsenenalter in Europa und Nord-Amerika, und die dritthäufigste Todesursache unter den kardiovaskulären Erkrankungen.

Männliche Patienten weisen ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose auf. Die Prävalenz der degenerativen Aortenstenose ist stark altersabhängig, und beträgt bei über 65-jährigen Menschen etwa 2-7% der Population westlicher Industrienationen. Bei über 80jährigen der Bevölkerung Europas und Nordamerikas beträgt die Prävalenz ca. 10%. Die jährliche Inzidenz der Aortenstenose liegt in

Deutschland etwa bei 0,005%. Die Letalität einer symptomatische Aortenstenose ohne Behandlung liegt auf 2 Jahre gesehen bei ca. 50%. Damit ist die Letalität mit der eines kleinzelligen Lungenkarzinoms vergleichbar. (2)

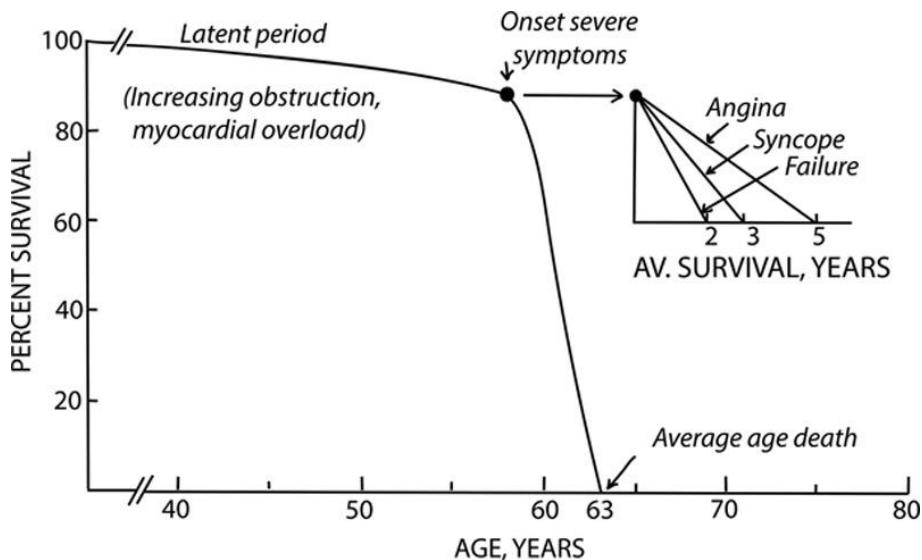
Die Demographie der westlichen Zivilisationen zeigt eine insgesamt älter werdende Population, wodurch die Behandlungsfälle der Aortenstenose zunehmen. Hierbei ist bemerkenswert, dass bei zunehmend älterem Patientenkollektiv auch mehr Komorbiditäten vorliegen, wodurch das Risiko des Eingriffes und die Komplexität der Behandlung steigen.

### Diagnoseerhebung

Die Kardinalsymptome der Aortenklappenstenose umfassen Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen, welche typischerweise bei körperlicher Belastung auftreten. Liegt eines oder mehrere dieser Symptome vor, wird über eine symptomatische Aortenstenose gesprochen.

Letztlich kann es bei fortschreitender Erkrankung zum Bild einer fulminanten Herzinsuffizienz mit unter anderem Lungenödem, Pleuraergüssen und Hypotonie bis hin zum kardiogenen Schock und letalem Kreislaufversagen kommen. Der Beginn der Symptomatik markiert einen entscheidenden Punkt in der Ereigniskurve der Patienten, da bei einsetzender Symptomatik sich die Prognose dramatisch verschlechtert. (12)

Abbildung 2 stellt die Mortalitätsraten ohne stattgefundene Therapie ab dem Zeitpunkt der ersten Erscheinung typischer Symptome bei hochgradiger Aortenstenose dar. Die meistzitierte Arbeit zum natürlichen Verlauf bei symptomatischer Aortenklappenstenose stammt bereits aus dem Jahr 1968, aktuellere Daten sind auf Grund der Therapieoptionen zum Aortenklappenersatz nicht verfügbar. Zumindest damals betrug die mittlere Lebenserwartung beträgt bei angina pectoris ca. 5 Jahre, bei Synkope ca. 3 Jahre und nach erstmaliger dekompensierter Herzinsuffizienz etwa 2 Jahre. (13)



**Abb. 2:** Überleben bei hochgradiger Aortenklappenstenose nach Beginn der Symptomatik (13)

Zur klinischen Einteilung der Beschwerden des herzkranken Patienten helfen die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) und die CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society).

In der NYHA-Klassifikation wird die Herzinsuffizienz nach dem Schweregrad der klinischen Symptome in vier Stadien eingeteilt. In der CCS-Klassifikation wird die angina pectoris Symptomatik in 5 Schweregrade unterteilt. Tabelle 1 und 2 stellen die beiden Klassifikationen dar.

Stadium	Definition
I	Herzerkrankung ohne Beschwerden bei körperlicher Belastung
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

**Tab. 1:** NYHA-Klassifikation

Stadium	Definition
0	Myokardischämie ohne Symptome
I	Leichte Beschwerden durch Angina Pektoris bei starker körperlicher Belastung
II	Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
III	Angina Pektoris bei minimaler körperlichen Aktivität, starke Einschränkung der Leistungsfähigkeit
IV	Angina Pektoris in Ruhe

**Tab. 2:** CCS-Klassifikation

In einigen Fällen fällt ein Klappenvitium auch als Zufallsbefund bei asymptomatischen Patienten beispielsweise im Rahmen einer anästhesiologischen Abklärung zur Narkosevorbereitung auf. Genauere Anamnese zeigt häufig, dass bei diesen Patienten eine auf Grund des langsam progredienten Krankheitsbeginns sich eine subjektive Symptomtoleranz einstellt und in der Folge die Symptome nicht wahrgenommen oder anderen Ursachen zugeschrieben werden. Inwieweit eine tatsächlich asymptomatische Aortenklappenstenose behandelt werden sollte wird aktuell kontrovers debattiert, solide Evidenz für eine Behandlungspflichtigkeit liegt aktuell nicht vor.

Auf Grund der prognostischen und therapeutischen Relevanz sollte bei jedem Patienten mit dem Verdacht einer Herzerkrankung eine Aortenstenose ausgeschlossen werden, wobei im Folgenden verschiedene Untersuchungen dargestellt werden.

Die **Auskultation** sollte als eine einfach durchführbare und nichtinvasive orientierende Untersuchung den ersten Schritt der Diagnostik darstellen. Üblicherweise findet sich im zweiten rechten Intercostalraum parasternal das Punktum Maximum des systolischen Geräusches. Das Geräusch hat eine spindelförmige (crescendo-decrescendo) Charakteristik, die in beide Karotiden ausstrahlen kann.

Die **Echokardiografie** ist, neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung, der wichtigste Bestandteil der Diagnostik und gilt als Goldstandard zur Feststellung und Quantifizierung von Vitien im Allgemeinen. Insbesondere bei pathologischem Auskultationsbefund oder typischer Klinik sollte die Untersuchung bei jedem Patienten mit dem Verdacht einer Herzklappenerkrankung erfolgen.

Die Diagnose und Quantifizierung des Aortenklappenvitiums erfolgt typischerweise durch die transthorakale Echokardiographie (TTE). Mittels des „continuous-wave-Doppler“-Verfahrens kann entlang der Achse des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), des Aortenbulbus und der proximalen Aorta ascendens die maximale Flussgeschwindigkeit in der Stenose, und über das Geschwindigkeits-Zeit-Integral der mittlere und maximale Druckgradient ermittelt werden. Die Klappenöffnungsfläche kann in der TTE anatomisch bedingt selten sinnvoll direkt planimetriert werden, sondern ist valider mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung berechenbar. Hierbei wird mittels „pulse-wave-Doppler“ die Geschwindigkeit im LVOT ermittelt, und im 2D-Bild der Durchmesser des LVOT ermittelt. Nach Berechnen der LVOT-Fläche wird das Produkt der Geschwindigkeit und Fläche des LVOT mit dem Produkt der mittels CW-Doppler ermittelten Geschwindigkeit der Aortenklappenstenose und der zu suchenden Aortenklappenöffnungsfläche gleichgesetzt. Alternativ kann in einem vereinfachten Verfahren anhand der Flussgeschwindigkeit mit der modifizierten Bernoulli-Formel die Aortenklappenöffnungsfläche abgeschätzt werden. Die Quantifizierung des Schlagvolumens und Indizierung desselben auf die Körperoberfläche ist ein weiterer relevanter Bestandteil der Untersuchung, hierdurch können Low- und High-Flow Zustände mit Auswirkungen auf die Diagnosestellung festgestellt werden. Die linksventrikulären Ejektionsfraktion ist eine weitere wesentliche Komponente zur Diagnosestellung und Evaluierung der Herzinsuffizienz. Bei unklaren oder divergenten Befunden ist die zusätzliche Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) sinnvoll. In dieser Untersuchung kann insbesondere die Segelmorphologie besser dargestellt werden, und eine direkte Planimetrie durchgeführt werden. Mittels Stress-Echokardiographie kann einer Variabilität des transvalvulären Gradienten unter Belastung untersucht werden. Dies ist insbesondere zur Einschätzung der Relevanz der Aortenklappenstenose bei niedrigem Herzzeitvolumen mit konsekutiv nur moderat erhöhten transvalvulären Gradienten relevant. Bei einer solchen „low-flow-low-gradient“-Situation gilt es im Rahmen der Untersuchung abzugrenzen, ob die Aortenklappenstenose bei Erhöhung des Herzzeitvolumens kreislauflimitierend und somit behandlungswürdig ist. (14)

Tabelle 3 fasst die Einteilung der Aortenstenose in drei Schweregrade nach anhand echokardiographischer Messungen zusammen.

	Aortensklerose	Geringgrad	Mittelgrad	Hochgrad
Vmax (m/s)	$\leq 2,5$	2,6–2,9	3,0–4,0	$> 4,0$
Mittelgradient (mmHg)	–	< 30	30–40	$> 40$
AVA (cm <sup>2</sup> )	–	$> 1,5$	1,0–1,5	$< 1,0$
Geschwindigkeitsverhältnis		$> 0,5$	0,25–0,5	$< 0,25$

**Tab. 3:** Echokardiographische Graduierung der Aortenstenose (15)

Eine **Röntgen-Thoraxaufnahme** in zwei Ebenen kann Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz darstellen. Zu erwarten sind Stauungszeichen, Pleuraergüsse, eine vergrößerte Herzsilhouette und eventuell sogar ein Lungenödem. Zudem ist im Fall einer sklerotischen Veränderung häufig der röntgendichte Kalk der Aortenklappe erkennbar.

Im **EKG** einer fortgeschrittenen Aortenstenose können sich ein positiver Sokolow-Lyon Index, der das Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie aufweist, sowie in den Ableitungen V4–V6 T-Strecken Negativierungen darstellen. Zudem besteht auf Grund des hypertrophierten linksventrikulären Myokards meist ein überdrehter Linkstyp. (2)

Die **Herzkatheteruntersuchung** ist eine invasive Untersuchungsmethode, welche bei den typischen Beschwerden einer Aortenstenose und pathologischen Voruntersuchungen im Rahmen der kardiologischen Abklärung und Operationsvorbereitung in aller Regel indiziert ist. Mittels retrograder Aortenklappenpassage oder transseptalem Zugang zum linken Herzen sowie Druckmessung in der Aorta ascendens kann der Gradient der Aortenstenose direkt gemessen, und die Aortenklappenöffnungsfläche nach Gorlin ausgerechnet werden. (1) Ergänzend findet im Rahmen der Untersuchung bei symptomatischen Patienten meist zusätzlich eine Koronarangiographie zum Ausschluss oder der Therapieplanung einer coronaren Herzerkrankung.

## Behandlungsindikation

Grundsätzlich besteht bei jeder symptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose die Indikation zur Therapie mittels Aortenklappenersatz. (16)

Inwieweit die Behandlung asymptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenosen vor Auftreten erster Symptome ein sinnvolles Nutzen-/Risikoprofil darstellt ist Gegenstand kontroverser Debatten, gesicherte und in die Leitlinien einbezogene Studienergebnisse liegen aktuell nicht vor. (16)

Weiter erfolgt momentan in Einzelfällen ein Aortenklappenersatz bei asymptomatischer Klinik bei vorliegender Notwendigkeit einer Allgemeinnarkose im Rahmen extracardialer Operationen, wobei das Narkoserisiko unter un behandelter Aortenklappenstenose als rechtfertigende Indikation betrachtet wird.

## Behandlungsoptionen

### *Medikamentös-konservative Therapie*

Die medikamentöse Therapie ermöglicht keine kausale Behandlung der Aortenklappenstenose, sondern beschränkt sich auf eine optimierte Herzinsuffizienztherapie.

### *Konventioneller Aortenklappenersatz (SAVR)*

Die Entwicklung der Herz-/Lungenmaschine und mechanischer Kippscheiben- sowie glutaraldehydbehandelter biologischer Aortenklappenprothesen in den 1960er und 70er Jahren ermöglichen die Operation bei Aortenklappenstenose in der heutigen Form.

Der Eingriff erfolgt im Herzstillstand unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine.

In der Regel erfolgt der Zugang mittels medianer Stenotomie, wobei zur Reduktion der Invasivität auch partielle Sternotomien oder ein intercostaler Zugang zunehmend Verwendung finden. Nach Etablierung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) mittels Herz-/Lungenmaschine und eines Herzstillstandes kann über eine partielle Aortotomie der aus dem Kreislauf ausgeklemmten Aorta ascendens der direkte Zugang zur erkrankten Aortenklappe erfolgen.

Die erkrankte Herzklappe wird in aller Regel exzidiert, und mit einer Prothese ersetzt. Nur selten kommt eine Rekonstruktion der nativen Klappe in Frage, da diese zum Zeitpunkt der Diagnose- und Therapieindikation in aller Regel als degenerativ destruiert angesehen werden muss.

Zum Ersatz der Aortenklappe kommen für Patienten unter 60 Jahren primär mechanische, für Patienten über 65 Jahren biologische Aortenklappen in Betracht. Mechanische Prothesen bieten den Vorteil einer sehr langen Funktionstüchtigkeit, weisen jedoch eine höhere Thrombogenität und damit die Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulationstherapie auf. Die gewählte Prothese wird entlang des Annulus der exzidierten Nativklappe mit Nähten fixiert, wobei in der Regel einzeln gestochene filzgestützte PTFE-Nähte oder monofilis Nahtmaterial zum Einsatz kommen. Nach Implantation der Prothese und Naht der Aortotomie kann die EKZ entwöhnt und die Kanülen entfernt werden. Im Anschluss erfolgt der Thoraxverschluss.

#### *Kathetergestützter Aortenklappenersatz*

Auf Grund der hohen Invasivität der konventionellen Operation wurde der minimalinvasive kathetergestützte Aortenklappenersatz entwickelt, und 2002 erstmals bei einem konventionell nicht operabel eingeschätzten Patienten durchgeführt. (17,18)

Prinzip der als transcatheter aortic valve implantation (TAVI) bezeichneten Therapie ist die Implantation einer auf einen Katheter gefalteten Prothese, welche über einen minimalinvasiven Zugang über einen Führungsdraht appliziert wird. In der Regel wird für den Eingriff ein retrograder transfemoraler Zugang gewählt. Ist dieser nicht möglich bestehen mit dem transapikalen, transaortalen und transsubclavialen etablierte alternative Zugangswege zur Verfügung. Weiter sind der venöse transscavale Zugang mit intraabdomineller Passage in die Aorta und der transcarotidale Zugang beschrieben. (19)

Unabhängig vom Zugang wird zunächst die Aortenklappe passiert, und ein Führungsdraht etabliert, über welchen die für die Therapie notwendigen Katheter eingebracht werden können. Je nach gewählter Prothesenart erfolgt zunächst eine Ballonvalvuloplastie, welche in der Regel unter per „rapid overpacing“ induzierter Pulslosigkeit durch eine schrittmacherinduzierte Kammertachykardie durchgeführt wird. Im nächsten Schritt erfolgt die Implantation der Prothese, wobei grundsätzlich verschiedene Mechanismen der Verankerung beschrieben werden können:

## Selbstexpandierende Prothesen

Hier besteht der klappentragende Stent aus einer Nitinol-Legierung. Die auch als „Formgedächtnismetall“ bekannten Legierungen weisen eine außerordentlich hohe Rückstellkraft auf, so dass daraus gebildete Stents nach Kompression die Eigenschaft haben, sich stets in die ursprüngliche Form zurückbilden zu wollen. Die Prothese wird unmittelbar vor der Implantation in das zur Implantation verwendete Kathetersystem („Delivery System“) gefaltet, wobei der Prozess als „Crimping“ bezeichnet wird. Entscheidendes Merkmal des Delivery Systems eines selbstexpandierenden TAVI-Systems ist, dass die Prothese durch Zurückziehen der den Stent umgebenden Hülle in der gewünschten Lokalisation freigesetzt werden kann. Die Verankerung der Prothese erfolgt bis zur Endothelialisierung durch die passive Rückstellkraft des Stents. Beispiele für diese Systeme sind die verschiedenen Baureihen Typen Corevalve (Medtronic, USA), Acurate (Boston Scientific, USA), Portico/Navitor (St. Jude, USA), Allegra (Biosensors, China). (20,21)

## Ballonexpandierbare Prothesen

Als weiterer Freisetzung- und Verankерungsmechanismus sind die ballonexpandierbaren TAVI-Prothesen zu nennen. Hierbei wird unmittelbar vor der Implantation die Prothese auf einen Ballonkatheter gefaltet („gecrimpt“). In per „rapid overpacing“ durch eine iatrogene ventrikuläre Tachykardie induziertem Kreislaufstillstand erfolgt die Expansion des Ballons und damit auch des klappentragenden Stents in die bestehende degenerierte Aortenklappe. Die Prothese wird dabei durch den Einpressdruck in die native Anatomie verankert. Beispielsweise sind die Sapien-Familie (Edwards Lifesciences, USA), und die Myval-Prothese (Meril, Indien) genannt. (22)

## Alternativ mechanisch fixierte Prothesen

Neben den erwähnten Methoden, welche die verbreitetsten Techniken darstellen, wurden auch Prothesen mit alternativer mechanischer Verankerung entwickelt.

Bei dem Lotus-System (Boston Scientific, USA) erfolgt die Expansion eines vor der Implantation im Katheter langestreckten Stents durch Stauchung desselben bis zu einem für die individuelle Patientenanatomie geeigneten Diameters). (23,24)

Einen anderen Ansatz verfolgt die DirectFlow-Prothese (Direct Flow Medical, USA), bei welcher kein metallischer Stent, sondern ein befüllbares, aus kommunizierenden Schläuchen bestehendes Konstrukt die Segel der Herzklappe trägt. In der gewünschten Implantationshöhe wird die Prothese durch Inflation des Schlauchsystems mit zunächst sterilem Wasser entfaltet. Bei zufriedenstellendem Ergebnis wird das Wasser durch ein aushärtendes Zweikomponentenharz ersetzt. (25) Beide Verfahren wurden CE-Zertifiziert und kommerziell eingesetzt, konnten sich jedoch nicht am Markt durchsetzen und sind mittlerweile nicht mehr zur Therapie verfügbar.

#### Prothesen mit „Clipping“-Funktion

Eine Mischform der Verankerung zwischen mechanischer und selbstexpandierender Verankerung des Stents stellen Prothesen mit der Möglichkeit des „Clippings“ der Nativklappe dar. Hierbei werden selbstexpandierende klappentragende Stents aus Nitinol eingesetzt. Im Unterschied zu klassischen selbstexpandierenden Systemen werden vor Freisetzen des klappentragenden Stents drei jeweils in die nativen Sinus ragende bügelartige Fühler platziert. Wird der Hauptanteil des Stents im nächsten Schritt geöffnet werden die drei Taschen der nativen Aortenklappe zwischen den Fühlern und dem Stent eingeklemmt. Dieses Einfangen der Nativklappe sorgt neben der Radialkraft des intraanulären Stantanteils für die Fixierung der Prothese. Ein weiterer Vorteil des Clipping-Ansatzes ist, dass die native Aortenklappe kontrolliert von den Koronarostien ferngehalten werden kann. Als zugelassene Systeme sind die JenaValve TA (Jenavalve, USA) (26) und Engager (Medtronic, USA) (27) zu nennen. Beide Systeme waren ausschließlich für den transapikalen Zugang konstruiert, und sind aktuell nicht verfügbar. Nach kürzlich erfolgter CE-Zulassung erfolgt in Europa aktuell die Markteinführung der Neuentwicklung des transfemoralen JenaValve-Systems.

Nach Implantation der gewählten Prothese erfolgt die Evaluation des Ergebnisses per Echokardiographie und Angiographie. Neben der diastolischen Abdichtung werden in dieser Evaluation der transprothetische Gradient sowie der Ausschluss von Komplikationen wie Koronarokklusion oder Verletzungen der Herzstrukturen betrachtet.

Bei unzufriedenstellendem Ergebnis kann eine erneute Valvuloplastie oder die Implantation einer weiteren TAVI-Prothese erfolgen. Sollten diese Maßnahmen nicht erfolgreich oder erfolgsversprechend sein kann muss eine Konversion des Verfahrens in eine klassische Operation in Betracht gezogen werden. Einzelne Prothesen ermöglichen ein „Resheathing“,

womit eine Umkehrbarkeit des Entfaltungsprozesses der Prothese bezeichnet wird. Damit besteht die Möglichkeit einer erneuten Implantation bei unzufriedenstellendem Ergebnis bzw. des Entfernen des Systems („Retrieval“) um den Abbruch der Prozedur zu ermöglichen. Ein volles Resheathing auch nach finalem Freisetzen ermöglichen die Boston Lotus und Directflow-Prothesen, welche aber wie erwähnt nicht mehr vertrieben werden. Von den aktuell verfügbaren Prothesen ermöglicht lediglich die Evolut-Serie ein partielles Resheathing bis zu etwa 80% des Freisetzungsvorganges.

Bei zufriedenstellendem Ergebnis wird der Führungsdräht entfernt, und der Zugangsweg verschlossen. Insbesondere bei dem in etwa 90% der Fälle durchgeführten transfemoralen Zugang kommen in der Regel transcutane Verschlussysteme zum Einsatz, wodurch die Invasivität gegenüber einer chirurgischen Freilegung der A. femoralis weiter gesenkt werden kann.

#### Isolierte Ballonvalvuloplastie

Bei einer Ballonvalvuloplastie wird die verengte Aortenklappe durch einen Valvuloplastieballon dilatiert. Dies kann endovaskulär transkutan als niedrig-invasiver Eingriff durchgeführt werden. Die Prozedur weist jedoch eine niedrige Effizienz und hohe Re-Stenoseraten auf, weshalb das Verfahren keine regelhafte Anwendung findet. (28,29)

#### Auswahl der geeigneten Therapie

Grundsätzlich erfolgt die Entscheidung zur bestgeeigneten Therapie unter Berücksichtigung des Patientenalters bzw. der zu erwartenden Lebenserwartung, des einzuschätzenden Risikos der konventionellen Operation und der individuellen anatomischen Gegebenheiten. Leitliniengerecht sollte die Entscheidung dabei interdisziplinär durch mit den Verfahren vertraute Kardiologen, Kardiochirurgen und Kardioanästhesisten im „Heart Team“ erfolgen. (16)

Die isolierte Ballonvalvuloplastie stellt sicherlich das am wenigsten invasive Procedere dar, und kann als Überbrückung zu einer definitiven Versorgung mittels Herzklappenersatz bei instabilen oder aus anderen Gründen temporär nicht sinnvoll intervenierbaren Patienten sowie als palliative Maßnahme in Betracht gezogen werden. (29)

Die klassische, jahrzehntelang etablierte offene Operation stellt das Standardverfahren zur Versorgung der hochgradigen Aortenklappenstenose dar. Im Gegensatz zur TAVI-Prozedur können bei der offenen Operation auch mechanische Prothesen implantiert werden, so dass das

Verfahren bei Patienten mit entsprechender Indikation alternativlos ist. Ab einem Lebensalter von 60-65 Jahren werden generell biologische Aortenklappenprothesen empfohlen, so dass bei diesen Patienten auch eine TAVI diskutiert werden kann. (16)

Auf Grund der fehlenden klinischen Datenlage wurde das TAVI-Verfahren historisch zunächst bei als inoperabel eingeschätzten Patienten durchgeführt. Durch Weiterentwicklung der TAVI-Systeme, der prozeduralen Planung und verbesserter Implantationstechniken konnte die Indikation in den aktuellen europäischen Leitlinien auf Hochrisikopatienten und Patienten mit einem Lebensalter >75 Jahren ausgeweitet werden. (16) Aktuell erfolgen weitere Studien zur Evaluation des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils bei Patienten mit mittlerem und niedrigem Risiko, wobei erste positive Ergebnisse bereits vorliegen. (30-32) Betrachtet man insbesondere auch die amerikanischen Leitlinien (33), ist perspektivisch von einer weiteren Verschiebung hin zu mit niedrigerem Risiko behafteten und jüngeren Patienten zugunsten der TAVI-Prozedur auszugehen.

## Präoperatives CT-Sizing vor TAVI

Ein wesentliches Element der Verbesserung der TAVI-Prozedur war die Etablierung des präoperativen Sizings und Screenings mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie (CT), welche eine deutlich präzisere präoperative Planung anhand der individuellen Anatomie im Vergleich zur zuvor praktizierten 2- und 3D Echokardiographie ermöglichte. (34)

Bereits 2012 erfolgte ein Konsensus zur Standardisierung der verschiedenen Messungen. (35) Für die verschiedenen Klappenprothesen werden im Rahmen der Gebrauchsausweisung („Instructions for Use“, IFU) durch die Hersteller anatomische Rahmenparameter angegeben, welche auf CT-Messwerten basieren und die Grenzen der Anwendbarkeit der einzelnen Modelle definieren, sowie bei der Auswahl der korrekten Größen der jeweiligen Modelle maßgeblich sind.

Elementar für das Verständnis der CT-basierten Messungen ist die Definition der Annulusebene, welche entgegen der anatomischen und bei der offenen Operation makroskopisch ersichtlichen Anatomie den Besonderheiten der angiographischen Darstellung der katheterbasierten Prozedur Rechnung trägt. So ist die Annulusebene extranatomisch als die Fläche, welche durch die drei tiefsten Punkte der Aortensinus gebildet wird, definiert. Im CT wird die Umrandung des kontrastmittelgefüllten Lumens in der Ebene als Aortenannulus definiert. (36) Orthogonal zur Annulusebene wird der Abstand zum Unterrand der

Koronararterien gemessen, ebenso definiert die Fläche die Abgrenzung zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT) und Aorta. Neben der Flächen- und Umfangsbestimmung des Annulus erfolgen Messungen der Dimensionen des sinotubulären Übergangs (StJ), des LVOT und der Aortensinus. Weiter kann das Ausmaß der Kalzifizierung der Aortenklappensegel und ggf. des Annulus und LVOT semiquantitativ oder mittels Agatston-Scores oder Volumetrie mit ggf. anatomischer Zuordnung beschrieben werden. (37) Ebenso ist die Identifikation und Klassifizierung bicuspider Aortenklappenanatomien im CT häufig sicherer als in der durch Kalzifizierungen häufig eingeschränkten Echokardiographie möglich. Weitere therapierelevante Bestandteile des Sizings sind die Evaluation potenzieller Zugangswege, sowie die Planung geeigneter fluoroskopischer Implantationsebenen für den Eingriff. (38)

Anhand der CT-basierten Evaluation werden folgende Entscheidungen getroffen bzw. unterstützt:

- Detektion (relativer) anatomischer Kontraindikationen für das TAVI-Verfahren wie etwa:
  - Anatomien, welche durch verfügbare Klappengrößen nicht erfasst werden
  - Kalzifizierungsmuster, welche eine sichere Implantation und Funktion von TAVI-Prothesen nicht zulassen
  - Unsicherer Situs hinsichtlich einer Koronarokklusion auf Grund zu geringer Abstände der Koronarostien zu dem zu erwartenden Situs nach TAVI
  - Detektion maligner Koronaranomalien und deren potenzielle Implikation auf die Sicherheit der TAVI
  - Subvalvuläre Stenosen, welche durch eine TAVI-Implantation nicht behandelt werden können
  - Weitere Faktoren wie Bsp. das Vorhandensein von ungünstig positioniertem Fremdmaterial wie anderen Herzklappenprothesen, welche eine TAVI-Implantation unmöglich machen
- Auswahl eines geeigneten TAVI-Modells in Abhängigkeit von:
  - Verfügbarkeit einer geeigneten Prothesengröße
  - Verkalkungsmuster der Klappe, des Annulus und des LVOT

- Anatomie der Aortenwurzel
- Risikos der Koronarokklusion
- Möglichkeit des für das Modell notwendigen Zugangs
- Auswahl der geeigneten Prothesengröße des präferierten Modells
- Evaluation potenzieller Zugangswege (transfemoral, transapikal, transaortal, subclavial, transcarotidal, caval)
- Je nach Art des Zugangs Anwendbarkeit und Art eines perkutanen Verschlussystems
- Dimensionierung des Valvuloplastieballons zur Prädilatation und maximal mögliche sichere Größe für die potenziell notwendige Nachdilatation

Darüber hinaus können in der CT-Diagnostik risikobehaftete Anatomien für die konventionelle Operation detektiert werden, und somit auch die grundsätzliche Therapieentscheidung beeinflusst werden. Als Beispiele seien hier das Vorliegen starker Kalzifizierungen der Aorta ascendens („Porzellanaorta“) oder für eine Re-Operation ungünstig gelegene koronare Bypassgrafts genannt.

## Anatomische Limitationen des TAVI-Verfahrens

### Grundsätzliche Herausforderungen der TAVI

Entsprechend des Ziels der Wiederherstellung der Ventilfunktion der Aortenklappe muss neben der uneingeschränkten Öffnungsbewegung auch eine Abdichtung zur diastolischen Drucktrennung zwischen Aorta ascendens und LVOT erfolgen, um eine relevante Regurgitation zu vermeiden. Im Gegensatz zur konventionellen Operation, bei welcher die Dichtigkeit der Prothese nach Exzision der nativen Klappensegel und durch Einnähen der Prothese annähernd in allen Fällen gewährleistet ist, stellt die Abdichtung der TAVI-Prothese gegen die bestehende Anatomie eine der Hauptproblematiken der TAVI-Prozedur dar. Weiter ist zu gewährleisten, dass die Prothese ausreichend sicher in der Anatomie verankert ist, um eine Embolisation in die Aorta oder das linke Herz sicher zu vermeiden.

Es muss sichergestellt werden, dass durch die Prozedur keine strukturelle Verletzung des Herzens erfolgt, da diese Komplikationen mit sehr hohen Mortalitätsraten behaftet sind. Auf Grund des engen räumlichen Bezuges der TAVI-Prothese zu den Koronarostien muss ebenso

eine potenzielle Kompromittierung des Koronareinstroms beurteilt und ausgeschlossen werden.

Wie auch bei dem konventionellen Aortenklappenersatz sollte durch Auswahl einer geeigneten Prothese die größtmögliche Prothesenöffnungsfläche sichergestellt werden. Bei in Relation zum Herz-Zeitvolumen zu kleiner Prothese ergeben sich konsekutiv erhöhte Gradienten, und damit eine residuelle Aortenstenose. Diese als Patienten-Prothesen-Mismatch bezeichnete Situation scheint bei der TAVI weniger häufig als bei SAVR vorzuliegen, jedoch ist die klinische Relevanz dennoch gegeben und bereits bei Implantation von klein dimensionierten TAVI-Prothesen nachgewiesen. (39)

### Verfügbare Prothesengrößen

Essenziell für eine sichere TAVI-Prozedur mit gutem funktionellem Ergebnis ist die Auswahl einer geeigneten Prothesengröße. Durch die Hersteller der TAVI-Prothesen werden im Rahmen der Zulassung gültige minimale und maximale Dimensionen des Aortenannulus angegeben. Je nach Modell wird hierbei die annuläre Fläche (in  $\text{mm}^2$ ), oder der Umfang des Annulus (auch Perimeter genannt, in mm) angegeben. Häufig wird entsprechend der Kreisformel auch der den Messungen abgeleitete idealisierte Durchmesser referenziert, hierfür hat sich die englische Bezeichnung des „perimeter-“ bzw. „area-derived diameter“ etabliert. Bei Implantation einer zur Anatomie zu klein dimensionierter Prothese wird von „Undersizing“ gesprochen. Im Falle eines relevanten Undersizings ist eine parallel zu dem gecoverten Stent der TAVI verlaufende paravalvuläre Regurgitation zu befürchten, welche durch die ungeeignete Adaption des Stents an die Anatomie bedingt ist. Ebenso kann durch eine zu kleine Prothese eine sichere Verankerung in die Anatomie eingeschränkt sein, und das Risiko einer Prothesenembolisation erhöht sein. Weiter durch eine zu klein gewählte Prothese wie oben geschildert auch ein Patienten-Prothesen-Mismatch bedingt sein. (39)

Wird eine im Verhältnis zur Anatomie zu groß dimensionierter Prothese gewählt wird von „Oversizing“ gesprochen. Hier besteht insbesondere bei mit hohem Radialdruck implantierten ballonexpandierten Prothesen die Gefahr einer Verletzung des umliegenden Gewebes, welche als Annulusruptur bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um eine vital bedrohliche Komplikation, welche auch mit umgehender Notfallkonversion zur offenen Operation mit hohen Letalitätsraten behaftet ist. (40) Insbesondere bei selbstexpandierenden Prothesen besteht bei inkompletter Expansion zudem die Gefahr der Kompromittierung des Segelspiels der im Stent liegenden Prothese mit möglicherweise insuffizienter

Öffnungsbewegung und negativem Einfluss auf die Langzeithaltbarkeit. Neben dieser Problematik weisen selbstexpandierende Prothesen bei mangelhafter Entfaltung auch eine niedrigere Radialkraft als nominell angegeben auf, weshalb bei ausgeprägtem „Oversizing“ eine schlechte Adaptation mit paravalvulärer Insuffizienz eine weitere potenzielle unerwünschte Auswirkung ist.

Unabhängig vom Klappentyp besteht bei unnötig groß gewählter Prothese mit erhöhtem Druck auf das umliegende Gewebe ein höheres Risiko von relevanten AV-Überleitungsstörungen mit potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. (41)

Zu kleine Patienten'anatomie für die verfügbaren Prothesengrößen spielt neben der Valve-in-Valve-Implantation von TAVI-Prothesen in bestehende sehr klein dimensionierte degenerierte Bioprothesen in der Versorgung Erwachsener in der klinischen Routine auf Grund der verfügbaren klein dimensionierten Prothesen eine untergeordnete Rolle.

In der vergangenen Dekade vergrößerte sich die Spannweite an verfügbaren Prothesengrößen zunehmend, so dass aktuell ein Bereich von etwa 18-30mm Annulusdiameter innerhalb der Zulassung der Prothesen versorgt werden kann.

### Koronarabstand und -anomalien

Eine Koronarokklusion im Rahmen der TAVI-Prozedur äußert sich in einer akuten Myokardischämie, und ist somit eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation. (42)

Als Mechanismen der Okklusion sind eine direkte Verlegung durch den Stent oder die dauerhaft durch den TAVI-Stent in geöffneter Position fixierten nativen Segel von einer indirekten Okklusion differenziert werden. Als indirekte, sekundär durch die TAVI-Implantation bedingte Mechanismen sind eine Kalkembolisation in die Koronarien, eine prozedurbedingte Dissektion der Aorta und/oder Koronarostien sowie eine Kompression von irregulär verlaufenden Koronararterien durch die veränderte Geometrie der Aortenwurzel denkbar.

Als basaler Screening-Wert wird die Messung des Abstandes der Koronararterien zur Aortenklappenebene standardmäßig durchgeführt. Je nach Herstellerangaben wird ein Mindestabstand zu den Ostien zwischen 6-10mm angegeben. Die Messung ist grundsätzlich reproduzierbar, allerdings kann je nach Konfiguration des Aortenbulbus auch bei hohem Abstand eine gefährliche Anatomie als auch bei niedrigem Abstand ein vernachlässigbares Risiko vorliegen. Entscheidende und intuitiv ersichtliche anatomische Grundlage ist dabei die

Kombination aus der Höhe und der lateralen Distanz des Ostiums zur vermuteten späteren Positionierung der nach TAVI-Implantation verdrängten nativen Segel. Weiter ist die sorgfältige Evaluation bei aufgelagerten Kalzifizierungen an der aortalen Seite der Nativsegel sowie die Höhe der Nativsegel in Relation zur Dimensionierung des Aortenbulbus von entscheidender Rolle. Auf Grund der Komplexität und hohen individuellen Variabilität erfolgt diese Riskoeinschätzung immer im Einzelfall, und sind allgemeingültige absolute Werte nicht anwendbar.

Hinsichtlich vorliegender Koronaranomalien sind insbesondere die als maligne klassifizierten Koronarverläufe zwischen Aorta und Truncus pulmonalis potenziell durch die TAVI kompromittierbar, wobei es zu einer indirekten Koronarkokklusion durch die großen Gefäße kommt. Inwieweit eine Versorgung per TAVI infrage kommt, bleibt auch hier eine Einzelfalleentscheidung. In der Entscheidungsfindung sollte die Höhe der anomal verlaufenden Koronarie im Bezug zum Koronarstent sowie das je nach TAVI-Modell variierende zu erwartende Ausmaß des auf das umgebende Gewebe ausgeübten Drucks berücksichtigt werden. Zur Thematik der TAVI-Implantation bei Koronaranatomien muss einschränkend berichtet werden, dass neben einem publizierten Case-Report aktuell keine Publikationen vorliegen.

### Verkalkungsmuster

Entsprechend der Pathogenese bestehen bei TAVI-Patienten im therapierelevanten Bereich der Aortenwurzel und des LVOT grundsätzlich Kalzifizierungen.

Der mit geschlossene („gecoverte“) Anteils des TAVI-Stents gerät in Kontakt mit dem proximalen Anteil der LVOT-seitigen Nativsegelfläche, dem Aortenklappenanulus und dem distalen Anteil des LVOT. In dieser als „sealing zone“ bezeichneten Kontaktfläche muss zirkumferent eine Adaptation des Stents an die Anatomie erfolgen, um eine Abdichtung der Prothese sicherzustellen und paraprothetische Regurgitationen zu vermeiden. Im günstigsten Fall ist die Aortenstenose bedingende Kalzifizierung auf die aortale Seite der freien Ränder der Nativsegel der Aortenklappentaschen beschränkt, und wird im Rahmen der TAVI nach lateral in die Sinus der Aortenwurzel verdrängt. Ungünstig hinsichtlich der Abdichtung sind nach intraluminal ragende Kalifizierungen im Bereich der Sealing Zone, welche eine Adaptation des Stents an die Anatomie verhindern. Neben der potenziellen Regurgitation ergibt sich durch die lokale Mehrbelastung im Bereich der Kalkstruktur auch ein erhöhtes Risiko einer Migration des Kalks in das umgebende Gewebe mit entsprechender Verletzung, und je nach Lokalisation

der Gefahr einer freien Blutung aus dem Herz oder eines iatrogenen intrakardialen Shunts. Dies ist insbesondere bei mit hohem Druck implantierten ballonexpandierten Prothesen oder bei der Nachdilatation selbstexpandierender Prothesen gegeben. (43)

Inwieweit Kalzifizierungen als akzeptabel oder absolute Kontraindikation für die TAVI-Prozedur gesehen werden obliegt einer Einzelfallbetrachtung. Maßgebliche Kriterien sind insbesondere das Ausmaß der Kalzifikation und Formgebung, wobei wenig in das Lumen ragende und der nativen Kontur folgende Kalzifikationen als günstig betrachtet werden können.

In der CT-Angiographie können intraluminale Kalzifizierungen als röntgendichte Formationen gut von dem umgebenden Nativgewebe und dem Blutstrom abgegrenzt werden. Eine CT-basierte Quantifizierung mittels Volumetrie oder per modifiziertem Agatston-Score kann durchgeführt werden, wobei höhere Kalklasten mit tendenziell schlechteren Resultaten korrelieren. (44) Insbesondere die Interpretation der Relevanz der anatomischen Verteilung auf das zu erwartende Implantationsergebnis und die Risikoabwägung der Prozedur kann jedoch in Ermangelung validierter Algorithmen aktuell nur anhand von Erfahrungswerten individuell beurteilt, und nicht quantifiziert analysiert werden.

### Limitationen durch den Zugangsweg

Die TAVI-Prozedur ist auf einen retrograden, endovaskulären oder transapikalen Zugang zur Aortenklappe angewiesen. Als periphere arterielle Zugangsgefäße sind die A. femoralis communis, A. subclavia und die A. carotis etabliert. Per (partieller) Sternotomie kann ein transaortaler Zugang erreicht werden. Alternativ kann die TAVI-Prothese auch antograd über einen chirurgischen Zugang mittels lateraler Minithorakotomie über den Apex des Herzens („transapikaler Zugang“) implantiert werden. Weiter kann ein transscavaler Zugang mit intraabdomineller Passage in die Aorta abdominalis als Zugangsweg gewählt werden. Sollten die genannten Zugangsmöglichkeiten allesamt ausscheiden besteht keine Möglichkeit der TAVI. Denkbare anatomische Kontraindikationen sind bei den peripheren Zugangswegen u.a. Kalzifizierungen, Dissektionen oder zu kleine Gefäßdiameter. Den transapikalen Zugang können u.a. Besonderheiten der Thoraxwand, ein ausgeprägter Zwerchfellhochstand, Lungenbullae im Bereich des Zugangs oder Voroperationen wie eine Dor-Plastik am linken Ventrikel limitierend sein.

## Sonstige Limitationen

Neben den oben genannten Kontraindikationen ergeben sich in Einzelfällen weitere anatomisch bedingte Kontraindikationen. Exemplarisch seien das Vorliegen von unmittelbar an den Aortenklappenanus angrenzenden Mitralklappenprothesen, von LVOT- oder annulären (Pseudo-)Aneurysmata oder intracardialer Thromben genannt.

## Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Kausalitäten und Prävalenzen anatomischer Limitationen bei für das TAVI-Verfahren gescreenten Patienten zu untersuchen. Bis dato existieren keine vergleichbaren publizierten Arbeiten.

Die Kenntnis der zugrundeliegenden anatomischen Grundlagen und deren Prävalenzen ist essenziell, um die Entwicklung zukünftiger TAVI-Prothesen sinnvoll planen zu können, und potenziell bestehende Lücken in der Versorgung zu schließen.

Nachdem die Handhabung der verschiedenen Systeme in den Krankenhäusern geschult, und die verschiedenen Verfahren durch kontinuierliche Anwendung zum Erreichen eines guten Versorgungsniveaus auch regelmäßig durchgeführt werden müssen, kann auf Grund limitierter Fallzahlen nicht jedes TAVI-Modell in jeder Versorgungseinrichtung angeboten werden. Die Kenntnis der Prävalenz von Limitationen einzelner Systeme kann dazu beitragen das Portfolio an angebotenen Systemen so zu optimieren, dass eine möglichst breite Versorgung bei minimalem Einsatz verschiedener Systeme möglich ist.

## Methoden

### Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Sämtliche Fälle, bei welchen zwischen 2013 und 2020 ein Screening zur Evaluation einer TAVI-Prozedur zur Versorgung einer Aortenklappenstenose im Klinikum der Universität Regensburg erfolgte, sind in die Analyse einbezogen. Als erfolgtes Screening wurde die dabei die Anfertigung eines TAVI-CTs betrachtet.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit bestehender biologischer Prothese in Aortenklappenposition, da in diesem Fall andere anatomische Limitationen wie etwa die Art und Implantationsweise der vorbestehenden Bioprothese zum Tragen kommen. Weiter wird das TAVI-Verfahren in aller Regel als Off-Label-Einsatz mit dementsprechend fehlenden allgemeingültigen Therapieempfehlungen zur präoperativen Planung und Prothesenauswahl durchgeführt.

### CT-Analyse

Die Auswertung der CTs erfolgte entsprechend der durch die „Society of Cardiovascular Computed Tomography“ (35) publizierten standardisierten Verfahren.

Im Rahmen der Routineversorgung wurden für alle Patienten entsprechende Protokolle mit den für das TAVI-Verfahren relevanten Messwerten angefertigt.

Als DICOM-Betrachtungssoftware kamen OsiriX (OsiriX Foundation, Schweiz) oder Horos (Purview, USA) zum Einsatz, die TAVI-spezifische Analyse der Aortenwurzel und Reporterstellung erfolgte mit Hilfe des für die Software verfügbaren Plugins ProSizeAV.

Die verwendete Software unterlag im Beobachtungszeitraum mehreren Updates, hinsichtlich der Methodik der Auswertung der CTs kann eine Änderung der Routine jedoch ausgeschlossen werden.

### Datenerhebung

Es erfolgte die retrospektive Aufarbeitung der Patientenakten, wobei zunächst die durchgeführten TAVI-Fälle betrachtet wurden. Weiter wurde sämtliche im entsprechenden Zeitraum durchgeführten konventionellen operierten Fälle mit isolierter Aortenklappenstenose

und Fälle mit durchgeführtem TAVI-CT betrachtet, um mögliche negative TAVI-Scrennings Fälle zu detektieren.

Die Auswertung der Patientenakte beinhaltete die Sichtung der Operationseinstufung, OP-Berichte und den Aufenthalt betreffende Arztbriefe. Weiter wurde nach im PACS-System vorliegenden Screening-CTs gesucht, um fehlerhafte in den genannten schriftlichen Befunden auszuschließen.

Im Beobachtungszeitraum wurden auch TAVI-Prothesen eingesetzt, welche aktuell nicht mehr verfügbar sind. Neben Weiterentwicklungen bestehender Prothesen in neue Generationen (Edards Sapien XT zu Sapien 3, Medtronic Corevalve zu Evolut und Evolut R) wurden auch der Vertrieb einiger Modelllinien komplett eingestellt.

Dies betrifft die TAVI-Prothesen vom Typ Engager (Medtronic, USA), Lotus und Lotus Edge (Boston Scientific, USA) und Jenavalve TA (Jenavalve, Deutschland). Bezogen auf die Thematik der Arbeit hat die Nichtverfügbarkeit dieser Prothesen eine relevante Konsequenz, da die Modelle spezifische Eigenschaften vorweisen. Dies wurde bereits auf Seite 18 diskutiert. Somit ergeben sich Fälle, welche in der Vergangenheit mittels TAVI versorgt werden konnten, aktuell aus Mangel an verfügbaren geeigneten Prothesen aber auf Grund anatomischer Kontraindikationen nicht mehr per TAVI behandelt werden können.

Im Falle der Medtronic Engager und Jenavalve betrifft dies den Clipping-Mechanismus, durch welchen die nativen Koronarsegel eingefangen werden und gegen den Stent der TAVI-Prothese fixiert werden. Dies ermöglichte die Implantation auch bei Patienten mit sehr knappen anatomischen Verhältnissen bezüglich einer potenziellen Koronarobstruktion.

Bei dem „Lotus“ bzw. „Lotus Edge“ System (Boston Scientific, USA) besteht eine mechanische Expansion des klappentragenden Stents durch Stauchung der Prothese im Rahmen der Implantation. Dies ermöglichte eine Anwendung auch bei sehr starken Verkalkungen, da die Prothese sich der gegebenen Anatomie anpasst und sehr niedrige Raten an paravalvulären Insuffizienzen erzielt werden konnten. (45) Der Vertrieb der Prothese wurde im November 2020 durch den Hersteller eingestellt.

Sämtliche Fälle, bei welchen sich anatomische Kontraindikationen im Rahmen des Screenings ergaben, oder bei welchen eine der o.g. zwischenzeitlich vom Markt genommenen Prothesen

implantiert wurde sind im Rahmen der Arbeit erneut gescreent worden, um die Möglichkeit einer TAVI-Implantation mit den aktuell verfügbaren Prothesen zu Evaluieren. Das Screening wurde dabei von einem mit dem TAVI-Verfahren erfahrenen und mit den aktuell verfügbaren Prothesen vertrauten Implanteur durchgeführt, und dabei eingeschätzt, ob der vorliegende Fall aktuell für eine TAVI kontraindiziert ist. Neben dem erneuten CT-basierten Screening erfolgte hierfür bei Bedarf auch eine Sichtung von Ultraschall- und Herzkatheteraufnahmen.

### Erfasste Daten

Die CT-Analyseprotokolle, auf deren Grundlage die TAVI-Planung erfolgte, umfasste u.a. die folgenden im Rahmen der Arbeit untersuchten Parameter:

- Annuläre Fläche und Perimeter
- minimaler-/maximaler Diameter
- Koronarabstand
- semiquantitativen Beschreibung der Verkalkung der Aortenklappensegel, des Aortenklappenannulus und des LVOT (0-3)

Weiter wurden ausgewählte klinische Daten mit potenziellem Einfluss auf anatomische Kontraindikationen ermittelt. Hierbei wurden potenzielle Faktoren, welche als Risikofaktoren der Aortenklappenstenose bekannt sind (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) bzw. mit einer starken Kalklast kausal korrelieren (mittlerer Druckgradient über der Stenose, dPmean). Zusätzlich wurde das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus erfasst, um den potenziellen Einfluss auf eine annuläre Dilatation mit konsekutiv möglicher zu großer Anatomie für das TAVI-Verfahren untersuchen zu können.

Als für die prospektive Einschätzung der Möglichkeit einer Versorgung mittels TAVI noch vor Anfertigung eines TAVI-CTs potenziell relevante klinische Daten wurde das Patientenalter, Körpergröße und -gewicht, das Geschlecht, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, und Voroperationen am Herzen als relevant erachtet und erfasst.

### Statistische Methoden

Die statistische Datenanalyse erfolgte unter Zuhilfenahme von SPSS (Version 26, IBM, USA), Medcalc (Version 20, MedCalc Software Ltd, Belgien).

Zur Analyse intervallskalierter unabhängiger Stichproben erfolgte zunächst die Testung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Weiter wurde die Homogenität der Varianzen mittels F-Test (nach Levine) untersucht. Bei gegebener Normalverteilung aber fehlender Varianzhomogenität wurde zur Korrektur der Welch-Test angewandt. Konnten sowohl die Normalverteilung als auch die Varianzhomogenität nachgewiesen werden, wurde der t-Test (für unabhängige Stichproben) angewandt. Bei fehlender Normalverteilung erfolgte die Untersuchung der zentralen Tendenzen mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests.

Nominal- und ordinalskalierte Daten wurden mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test untersucht, wobei die Einhaltung der hier geforderten Stichproben- und Zellhäufigkeiten in allen Fällen gegeben war. Korrekturen des Tests nach Yates waren bei Freiheitsgraden  $>1$  in allen Tests nicht notwendig.

Als Signifikanzniveau wurde, wie in der medizinischen Forschung üblich, eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% in Kauf genommen. Da das  $\alpha$ -Niveau wurde somit als  $\alpha = 0,05$  festgelegt, und p-Werte  $<0,05$  als signifikant angenommen. Auf Grund fehlender Literatur zur Thematik erfolgten sämtliche Hypothesen ungerichtet, so dass die genutzten Signifikanztests zweiseitig angewandt wurden.

## Ethikstatement

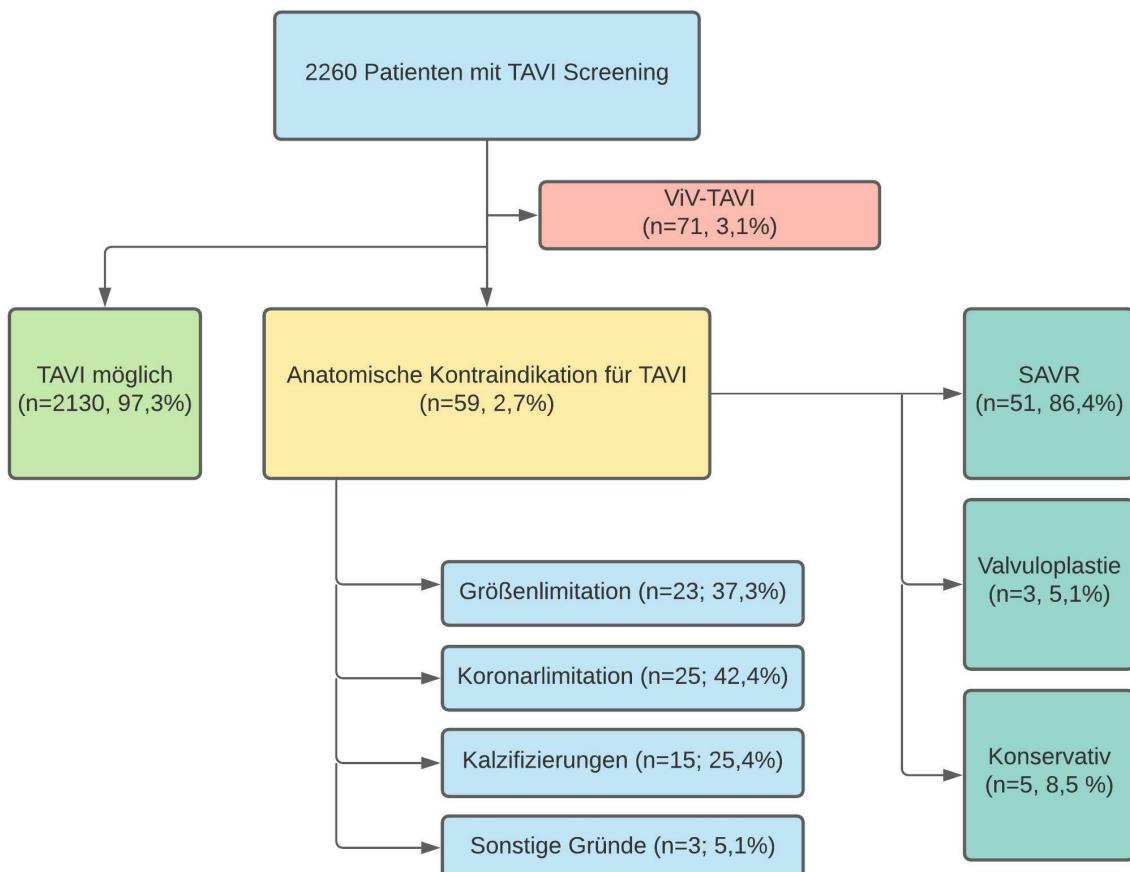
Die Studie wurde am Zentrum für Klinische Studien des Klinikums der Universität Regensburg angemeldet (Z-2020-1467-9). Auf Grund des retrospektiven nichtinvasiven Charakters der Studie ergab sich keine Notwendigkeit eines expliziten Ethikkommissionsvotums.

## Ergebnisse

### Übersicht der Screening-Ergebnisse

Insgesamt wurden 2260 Patienten mit durchgeführtem TAVI-Screening ermittelt. 71 Patienten mit vorbestehender biologischer Aortenklappenprothese, bei welchen eine sogenannte „Valve-in-Valve“-Prozedur mit Implantation der TAVI-Prothese in die degenerierte Bioprothese geplant war, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Im verbleibenden Kollektiv (n=2189 Patienten) wurde in 2130 Fällen eine für das TAVI-Verfahren geeignete Anatomie gesehen. 59 Fälle (2,7%) wiesen anatomische Kontraindikationen für das TAVI-Verfahren auf, und wurden entsprechend alternativ behandelt. Hierbei war in der Mehrzahl der Fälle (n=51, 86,4%) eine konventionelle Operation möglich, bei den als inoperabel eingeschätzten Patienten erfolgte in drei Fällen (5,1%) eine Ballonvalvuloplastie, und in fünf Fällen (8,5%) eine konservative Therapie. Abb. 2 stellt die Ergebnisse des Screenings und den weiteren Behandlungsweg als Flussdiagramm dar.



**Abb. 2: Darstellung des Screening-Verlaufs und klinischen Behandlungsweges.** Bei den anatomischen Kontraindikationen lagen bei 7 der 59 Patienten jeweils unterschiedlich klassifizierte Kontraindikationen vor.

## Demographische und klinische Parameter

In den folgenden zwei Tabellen sind die ermittelten Werte unter Differenzierung des Kollektivs hinsichtlich anatomischer Kontraindikationen aufgeführt.

Sämtliche der intervallskalierten Werte (Tabelle 4a) stellten sich in der Analyse als nicht normalverteilt dar, so dass die Signifikanz der Unterschiede der Gruppen mit und ohne anatomische Kontraindikationen mittels Mann-Whitney-U-Tests untersucht wurden.

Die nominalskalierten Daten (Tabelle 4b) konnten auf Grund ausreichender Stichprobengrößen und Zellhäufigkeiten mittels Chi-Quadrat-Test untersucht werden.

Es ergab sich, dass Patienten mit anatomischer Kontraindikation signifikante Unterschiede bezüglich des Lebensalters, der Körpergröße und des Körpergewichtes, des logistischen EuroSCORE I, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, des Geschlechts und des Vorliegens einer bikuspiden Aortenklappenanlage aufweisen.

Die Frequenz des Vorliegens von arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, stattgefunder kardialer Voroperationen sowie das zum Zeitpunkt des Screenings ermittelte Kreatinin unterschieden sich nicht signifikant.

	Gesamtes Kollektiv (n=2189)				TAVI möglich (n=2130)				TAVI nicht möglich (n=59)				Sig.
	mean	min	max	SD	mean	min	max	SD	mean	min	max	SD	
Alter (y)	79,87	45	96	5,92	79,96	45	96	5,86	76,62	53	88	7,05	p < .001
Körpergröße (cm)	166,5	139	193	8,82	166,37	139	193	8,77	171,58	150	192	9,34	p < .001
Gewicht (kg)	76,2	38	163	15,93	75,29	38	145	15,72	85	52	163	20,91	p < .001
log. ES I (%)	16,76	1,33	84,83	12,56	17,04	1,5	84,83	12,55	6,33	1,33	54,33	7,41	p < .001
EF (%)	53,78	9	84	11,67	53,66	9	84	11,65	58,32	25	71	11,99	p < .001
pMean (mmHg)	42,18	10	99	14,43	42,12	10	99	14,42	43,25	15	80	15,06	p = 0,83
Kreatinin (mg/dl)	1,21	0,41	7,25	0,53	1,21	0,41	7,25	0,52	1,21	0,48	5,46	0,71	p = 0,50

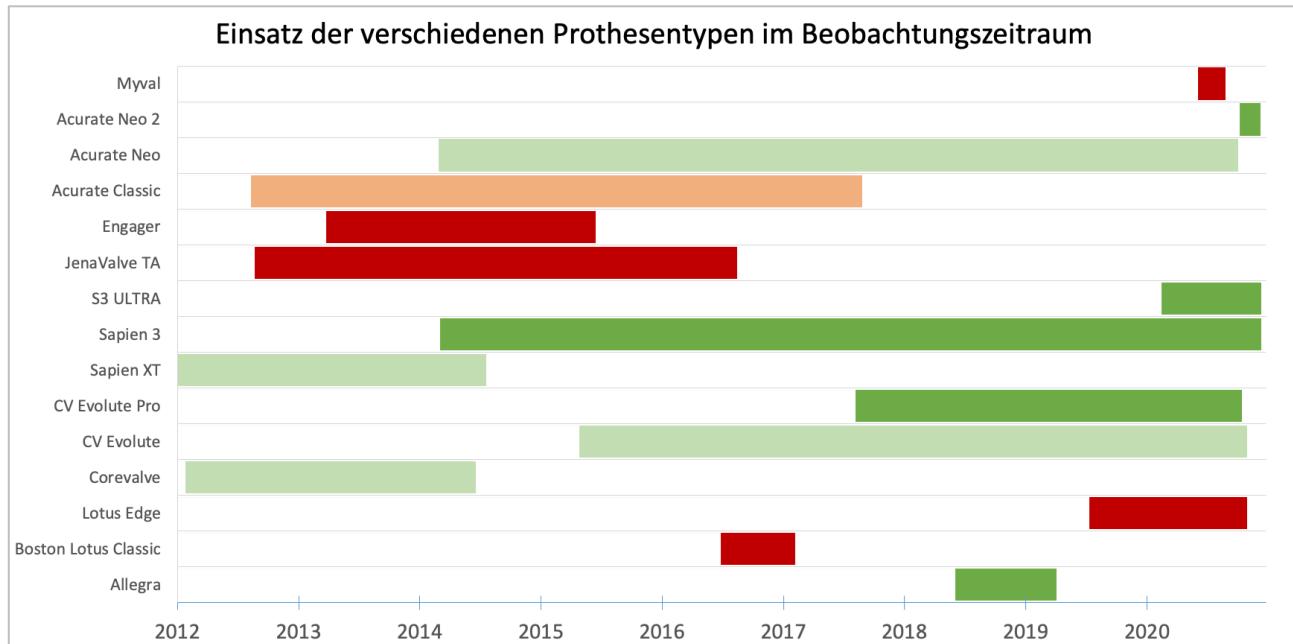
**Tab. 4a: Übersicht über demographische und ausgewählte klinische Daten zum Zeitpunkt des Screenings**  
Log ES I: logistischer EuroSCORE I, dPmean: mittlerer Druckgradient

	Gesamt (n=2189)		TAVI möglich (n=2130)		TAVI nicht möglich (n=59)		Sig.
	n	%	n	%	n	%	
Weiblich	1078	50,2	1078	50,6	21	35,6	p = 0,02
Bikuspidie	98	4,5	82	3,8	16	27,1	p < 0,01
aHT	2093	95,6	2034	95,5	58	98,3	p = 0,31
DM	705	32,2	12	20,2	12	20,3	p = 0,47
Re-OP	206	9,4	199	9,3	7	11,9	p = 0,51

**Tab. 4b: Übersicht demographischer und ausgewählter klinischer nominalskalierter Daten**  
aHT: arterieller Hypertonus, DM: Diabetes mellitus, Re-OP

## Eingesetzte TAVI-Prothesen

Abbildung 3 stellt den Einsatz der verschiedenen TAVI-Modelle am Universitätsklinikum Regensburg über den zeitlichen Verlauf während des Einschlusszeitraumes (2013-2020) dar.



**Abb. 3: Übersicht der während des Beobachtungszeitraumes eingesetzten TAVI-Prothesenmodelle.** Dunkelgrün markiert sind aktuell verfügbare Modelle, hellgrün nicht mehr verfügbare Modelle mit analogen Charakteristika ohne Einfluss auf anatomische Kontraindikationen. Rot dargestellt sind Prothesentypen, welche nicht mehr verfügbar sind und deren spezifische Eigenschaften durch die aktuell verfügbaren Prothesen nicht abbildungbar sind. Orange dargestellt sind nicht mehr verfügbare Prothesen, hier keine Einschränkung in der Patientenversorgung folgte.

Insgesamt wurden 15 verschiedene Prothesentypen während des Beobachtungszeitraumes eingesetzt. Aktuell sind noch fünf dieser Modelle verfügbar. Im Falle der Acurate Neo (Boston Scientific, USA), Sapien XT (Edwards Lifesciences, USA) und Corevalve bzw. Evolut (Medtronic, USA) sind direkte Nachfolgemodelle mit vergleichbaren Charakteristika hinsichtlich der Anwendbarkeit auf dem Markt, so dass sich keine Konsequenzen in der Patientenversorgung ergeben.

Die Acurate Classic-Prothese (Symetis SA, Schweiz) war eine ausschließlich auf dem transapikalen Weg applizierbare Prothese, welche nicht mehr vertrieben wird. Bei alternativen verfügbaren Prothesen ergab sich hieraus keine Konsequenz in der Patientenbehandlung.

Bei den Prothesen der Typen Engager (Medtronic, USA) und JenaValve (Jenavalve, USA) bestand die Möglichkeit, die native Aortenklappe zwischen dem klappentragenden Stent und speziellen führerartigen Bügeln einzufangen (von den Herstellern als „Clipping“ bzw. „Capturing“ bezeichneter Implantationsschritt). Hierdurch konnten die Okklusionsgefahr der nativen Koronarostien nahezu eliminiert werden und eine zusätzliche Fixierung neben der

Expansion des eigentlichen Stents erreicht werden. Aus der Marktrücknahme resultierte, dass einige Patienten mit riskanter Koronaranatomie nicht mehr mittels TAVI versorgt werden konnten.

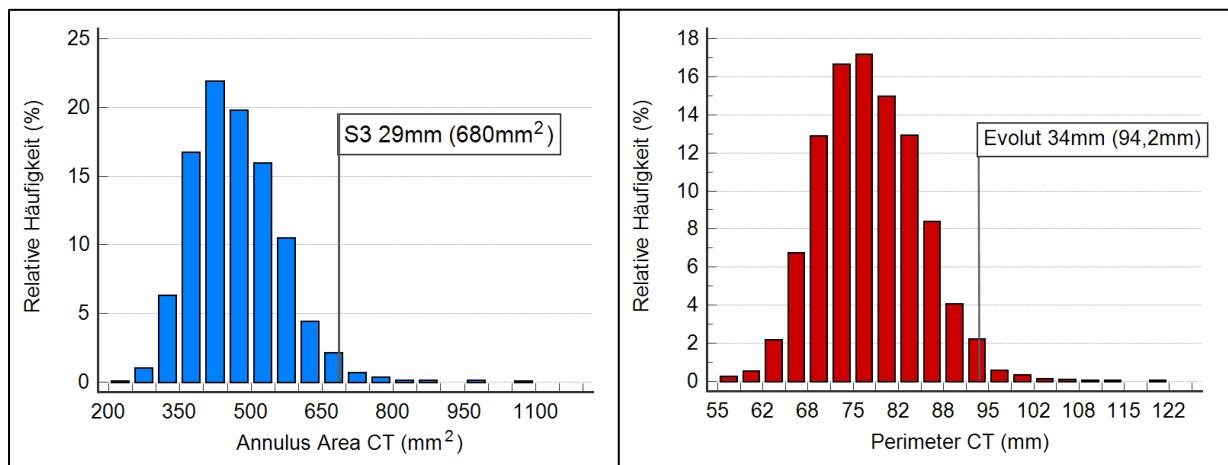
Im Falle der Lotus Classic und dem Nachfolgemodell Lotus Edge (beide Boston Scientific, USA) erfolgte wie erwähnt die Expansion zur Implantation der Prothese durch Stauchung des zuvor langgestreckten Stents. Diese Mechanik ermöglichte eine weitgehende Adaptation des Stents an die bestehende Anatomie, wodurch die niedrigsten Raten an paravalvulären Insuffizienzen von allen TAVI-Systemen erreicht werden konnten. (46) Weiter wiesen die Lotus-Systeme das Alleinstellungsmerkmal der vollständigen Entferbarkeit nach einer (probatorischen) Implantation auf. Beide Eigenschaften waren in einigen Fällen entscheidend, um Patienten mittels TAVI versorgen zu können. Die Notwendigkeit des Einsatzes der Lotus-Klappen ergab sich vor allem bei exzessiven Verkalkungen, oder bei anderen anatomischen Limitationen in welchen die Möglichkeit der vollständigen Explantation als zwingend notwendig erachtet wurde.

Im Falle der Myval-Prothese (Meril, Indien) waren sehr große Prothesengrößen (bis 840mm<sup>2</sup> annulärer Fläche) verfügbar. Die Prothese ist aktuell in vielen Ländern kommerziell verfügbar, in Deutschland besteht auf Grund laufender Patentstreitigkeiten aktuell jedoch ein Verkaufsverbot. Dementsprechend ist die Prothese aktuell nicht verfügbar, und können Patienten mit entsprechend großer Anatomie nicht per TAVI versorgt werden.

Im Folgenden werden die verschiedenen anatomischen Ursachen, welche zum Ausschluss des TAVI-Verfahrens führten, differenziert betrachtet. Hierbei wird kontextbezogen der Einfluss der vom Markt genommenen Prothesen berücksichtigt.

### Limitationen durch die Dimensionierung des Aortenklappenannulus

Im Gesamtkollektiv lag ein mittlerer annulärer Perimeter von 77,56mm (55,7mm bis 120,8mm; Median 77,14mm; SD 7,45mm) vor. Die annuläre Fläche aller analysierten Fälle betrug im Mittel 469,2mm<sup>2</sup> (242mm<sup>2</sup> bis 1087,9mm<sup>2</sup>; Median 460mm<sup>2</sup>, SD 91,9mm<sup>2</sup>). Beide Messwerte zeigten sich im Kollektiv als nicht normalverteilt. Abbildung 4 stellt die Histogramme und Tabelle 5 die Perzentilen der im CT ermittelten annulären Flächen bzw. Perimeter dar.



**Abb. 4: Histogramme der annulären Fläche (blau) und des annulären Perimeters des Gesamtkollektives.**  
Markiert sind die aktuell größten aktuell erhältlichen Prothesentypen (S3 = Sapien 3 29mm, Edwards, Sizing nach Fläche; Evolut 34mm, Medtronic, Sizing nach Perimeter).

Perzentile	Fläche	95 % Konfidenzintervall
2,5	319,6	312,4 bis 327,4
5,0	341,4	334,6 bis 344,6
10,0	361,4	355,8 bis 366,0
25,0	402,6	398,3 bis 407,3
75,0	525,6	520,8 bis 531,8
90,0	585,6	579,8 bis 593,4
95,0	625,0	615,5 bis 638,4
97,5	669,5	655,6 bis 681,3

Perzentile	Perimeter	95 % Konfidenzintervall
2,5	64,4	63,8 bis 65,1
5,0	66,5	65,9 bis 66,8
10,0	68,4	67,8 bis 68,9
25,0	72,2	71,8 bis 72,6
75,0	82,4	82,1 bis 82,9
90,0	87,1	86,6 bis 87,6
95,0	89,9	89,2 bis 90,8
97,5	92,9	92,1 bis 93,8

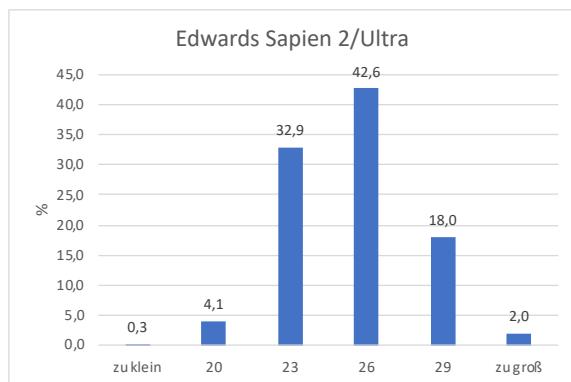
**Tab. 5: Perzentilen der im CT ermittelten annulären Flächen (links) bzw. Perimeter (rechts) von 2189 untersuchten Patienten.**

In keinem Fall wurde durch eine zu kleine Anatomie des Aortenklappenannulus eine TAVI-Prozedur ausgeschlossen.

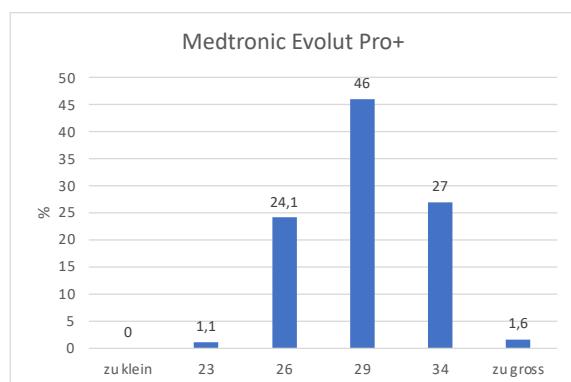
Im Falle von 23 Patienten lag eine für die verfügbaren TAVI-Prothesen als zu groß erachtete Anatomie vor, so dass die Patienten nicht wie geplant interveniert werden konnten.

Die annuläre Fläche dieser ausgeschlossenen Patienten betrug im arithmetischen Mittel 789,3mm<sup>2</sup> (699-1088mm<sup>2</sup>, SD 99,27mm<sup>2</sup>), der annuläre Perimeter 100,8mm (94,7-120,8mm; SD 6,4mm). Sämtliche 23 Patienten waren männlichen Geschlechts, und wiesen eine signifikant höhere Körpergröße als das restliche Kollektiv auf (178,1cm vs. 167,8cm, p<.001). Ebenso waren die Patienten signifikant jünger (75,7a vs. 79,9a, p=.007) und es lagen wesentlich häufiger bikuspide Anatomien vor (39,1% vs. 4,2%, p<.001).

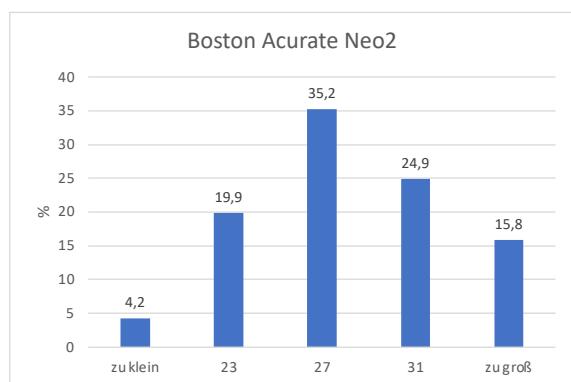
Im Folgenden wird dargestellt, wie sich die ermittelten Annulusgrößen auf die verschiedenen aktuellen TAVI-Modelle und deren Größen verteilen. Die Einteilung erfolgte anhand der Herstellerangaben, wobei je nach Modell entweder der Perimeter oder die Fläche als anatomisches Kriterium zur Größenauswahl der Prothese genutzt wird. „Zu klein“ bzw. „zu groß“ bedeuten hier, dass die Anatomie kleiner bzw. größer ist als die nächstmögliche verfügbare Größe des jeweiligen TAVI-Modells. Als Größengrenzen wurden in der Analyse die offiziellen Herstellerangaben angewandt, welche für die Bestimmungsgemäße Anwendung gemäß der CE-Zulassung in den als „Instructions for Use“ bezeichneten Produktdatenblättern dokumentiert sind.



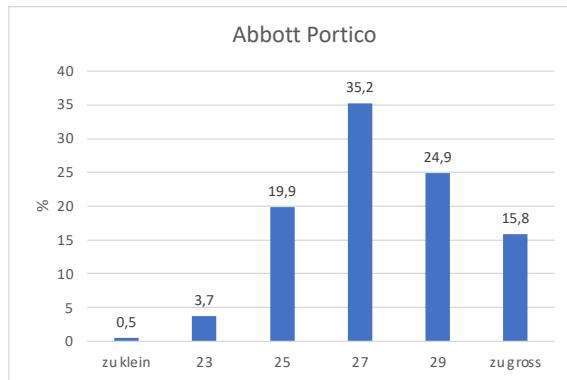
Sapien 3/Ultra	Area (mm <sup>2</sup> )	n	%
zu klein	<273	7	0,3
20	273-338	90	4,1
23	338-430	721	32,9
26	430-543	933	42,6
29	543-680	394	18,0
zu groß	>680	44	2,0



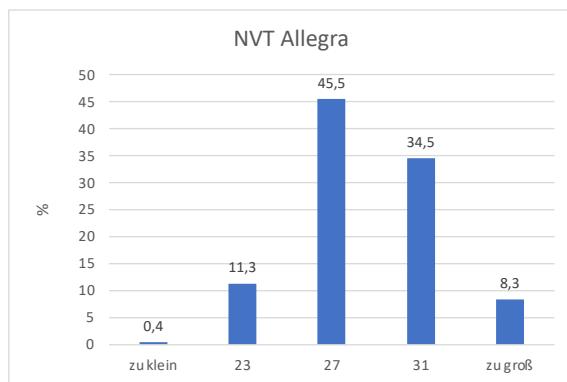
Evolut Pro+	Perim. (mm)	n	%
zu klein	<56,5	1	0
23	56,5-62,8	24	1,1
26	62,8-72,3	528	24,1
29	72,3-81,7	1008	46
34	81,7-94,2	592	27
zu groß	>94,2	36	1,6



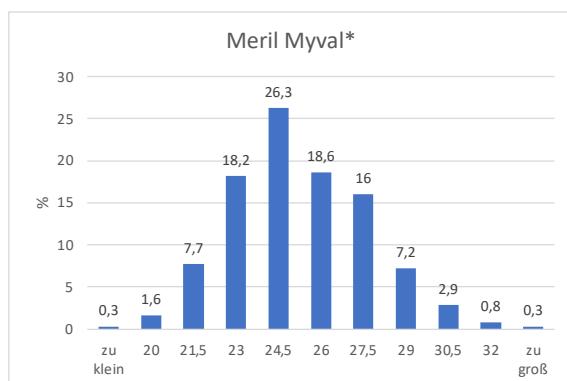
Acurate Neo 2	Perim. (mm)	n	%
zu klein	<66	91	4,2
S	66-72	435	19,9
M	72-79	771	35,2
L	79-85	546	24,9
zu groß	>85	346	15,8



Abbott Portico	Perim. (mm)	n	%
zu klein	<60	10	0,5
<b>23</b>	60-66	81	3,7
<b>25</b>	66-72	435	19,9
<b>27</b>	73-79	771	35,2
<b>29</b>	79-85	546	24,9
zu groß	>85	346	15,8



NVT Allegra	Perim. (mm)	n	%
zu klein	<59,7	8	0,4
<b>S</b>	59,7-69,1	248	11,3
<b>M</b>	69,1-78,5	995	45,5
<b>L</b>	78,5-87,9	756	34,5
zu groß	>87,9	182	8,3



\*aktuell in Deutschland nicht verfügbar

MyVal	Area (mm <sup>2</sup> )	n	%
zu klein	<270	7	0,3
<b>20</b>	270-314	36	1,6
<b>21,5</b>	315-360	169	7,7
<b>23</b>	360-410	399	18,2
<b>24,5</b>	410-470	576	26,3
<b>26</b>	470-520	407	18,6
<b>27,5</b>	520-580	350	16
<b>29</b>	580-640	157	7,2
<b>30,5</b>	640-710	64	2,9
<b>32</b>	710-840	18	0,8
zu groß	>840	6	0,3

Aktuell sind die Modelle Edwards Sapien 3 in der Größe 29mm (bis zu einer annulären Fläche von 680mm<sup>2</sup> zugelassen) und Medtronic Evolut Pro+ 34mm (bis annulärer Perimeter von 94,2mm zugelassen) die größten verfügbaren Prothesen, und die Evolut Pro 23mm (Perimeter ab 56,5mm) die kleinste verfügbare TAVI-Prothese.

Insgesamt 36 Patienten (1,6%) wiesen einen Aortenklappenannulus auf, welcher entsprechend der Herstellerangaben zu groß für die aktuell verfügbaren Prothesen ist. Ein weiterer Patient (0,04%) wies eine zu kleine Anatomie für die aktuellen Modelle auf.

Somit besteht bei 37 Fällen mit formeller Kontraindikation auf Grund einer ungeeigneten Annulusdimensionierung eine deutliche Diskrepanz zu den nur 23 Fällen, in welchen tatsächlich ein Ausschluss von dem TAVI-Verfahren aus diesem Grund erfolgte.

Dies erklärt sich zum einen aus der während des Beobachtungszeitraumes zeitweiligen Verfügbarkeit der Myval-Prothese, mittels welcher bis zu einer maximalen annulären Fläche von 840mm<sup>2</sup> deutlich größere Anatomien versorgt werden konnten. Auf Grund der nur relativ kurzzeitigen Verfügbarkeit wurde die Prothese jedoch nur bei zwei Patienten des Kollektives eingesetzt. Beide Fälle wurde in der im Rahmen der Arbeit erneuten Evaluation als unter den aktuellen Bedingungen nicht für das TAVI-Verfahren geeignet eingeschätzt.

Bei den verbleibenden 12 diskrepanten Fällen erfolgte ein sogenannter „off-label“-Einsatz einer formell unter- (n=11) bzw. überdimensionierten Prothese (n=1) im Rahmen eines individuellen Heilversuches. Hierbei kamen mit sieben Sapien 3 29mm, einer Sapien XT 29mm, zwei Evolut R 24mm und einer Corevalve 34mm verschiedene Prothesen zum Einsatz. Die wegen zu großer Anatomie „off-label“ behandelten Patienten wiesen eine signifikant kleinere Anatomie als die von der TAVI Prozedur ausgeschlossenen Patienten auf (Fläche 708mm<sup>2</sup> vs. 789mm<sup>2</sup>, p<.001 bzw. Perimeter 95,6mm vs. 100,8mm, P=.001).

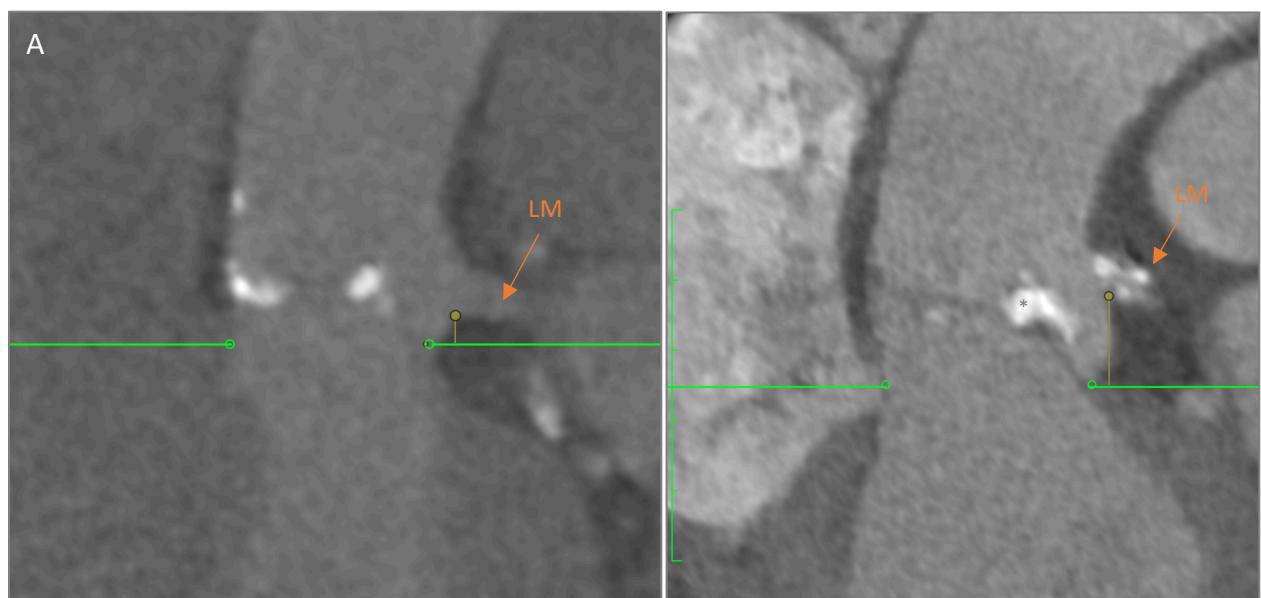
Eine Patientin hatte mit 242mm<sup>2</sup> bzw. 55,7mm Perimeter eine formell zu kleine Anatomie für sämtliche TAVI-Modelle. Hier erfolgte ein Off-Label-Einsatz einer Prothese der Art Acurate Neo der Größe „S“ (23mm).

Fasst man die nun fehlende Option der 32mm Myval Prothese und den praktizierten Off-Label-Einsatz zusammen, könnten mit den aktuellen Versorgungsmöglichkeiten 1,4% (n=25) des Gesamtkollektivs auf Grund fehlend dimensionierter TAVI-Prothesen nicht versorgt werden.

## Limitationen durch die Koronaranatomie

Insgesamt 25 Patienten (1,1% des Gesamtkollektivs) wurden auf Grund einer nicht geeigneten Koronaranatomie vom TAVI-Verfahren ausgeschlossen.

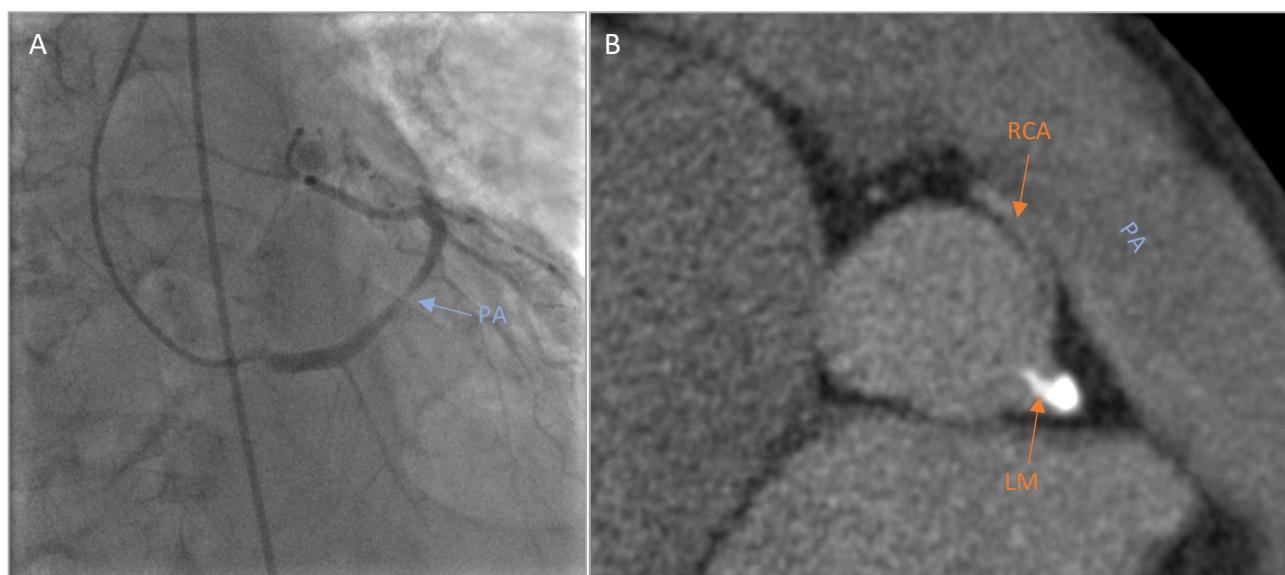
Hierbei führte bei 20 Patienten die Sorge vor einer Okklusion des Koronarostiums nach Implantation einer TAVI Prothese durch geringe Abstände zu der nativen Aortenklappenanatomie zum Therapieausschluss. Abb. 5 stellt exemplarisch zwei dieser Fälle dar.



**Abb. 5: Beispiele kritischer Koronaranatomien. A:** Mit 3,2mm zur Annulusebene (grüne Linie) besteht hier ein sehr niedriger Abgang der linken Koronararterie. Bei zudem nur schwach ausgeprägtem linkscoronarem Sinus wurde die Patientin für das TAVI-Verfahren ausgeschlossen. **B:** Deutlich höherer Abgang des linkscoronaren Hauptstammes mit 12,2mm. Bei ausgeprägter Kalzifizierung des linkscoronaren Segels (\*, im 2D-Anschnitt nur bedingt darstellbar) wurde das Risiko einer Okklusion durch die Implantation einer TAVI-Prothese als zu hoch gesehen, und der Patient der konventionellen Operation zugeführt. LM: linkscoronarer Hauptstamm

Patienten mit limitierender Koronaranatomie waren signifikant jünger (79,9a vs. 76,8a,  $p=.02$ ) und wiesen häufiger eine bicuspidie Anatomie (24,0% vs. 4,3%,  $p<.001$ ) auf. Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich hinsichtlich des Geschlechts (weiblich 1,2% vs. Männlich 1,1% mit Koronarlimitation,  $p=.86$ ), der Körpergröße (mean mit Koronarlimitation 168,1 vs. 166,2cm,  $p=.52$ ) und der Größe des Aortenklappenannulus (Perimeter mean mit Koronarlimitation 78,6mm vs. 77,6mm,  $p=.70$ ).

Fünf Patienten wurden auf Grund einer als maligne eingeschätzten Koronaranomalie von dem TAVI-Verfahren ausgeschlossen. Sämtliche Fälle wiesen einen aberranten Koronarverlauf zwischen Aortenwurzel und Pulmonalarterie auf. In drei Fällen entstammte die rechte Koronararterie dabei aus dem linkscoronaren Hauptstamm, und in einem weiteren Fall mit bicuspider Anatomie aus dem Bereich des linkscoronaren Sinus. Bei einem weiteren Patienten wurde eine maligne verlaufende linke Koronarartiere, welche unmittelbar neben dem Ostium der rechten Koronararterie im rechtscoronaren Sinus entsprang, als Kontraindikation für das TAVI-Verfahren gesehen. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen erfolgte keine gesonderte statistische Betrachtung der Fälle mit Koronaranomalien.



**Abb. 6: Beispiele maligner Koronaranomalien.** A: Abgang des linkscoronaren Hauptstammes aus dem rechtscoronaren Sinus mit malignem Verlauf zwischen Aorta und Pulmonalarterie in der Koronarangiographie. Deutlich ersichtlich ist eine Lumenreduktion im Bereich des Truncus pulmonalis auf. B: Abgang der rechten Koronararterie aus dem linkscoronaren Hauptstamm im CT mit malignem Verlauf unterhalb der Pulmonalklappe. Beide Patienten wurden aus Sorge einer Koronarokklusion durch Veränderung der Anatomie der Aortenwurzel vom TAVI-Verfahren ausgeschlossen. LM: linkskoronarer Hauptstamm. RCA: rechte Koroararterie. PA: Pulmonararterie

Während des Einschlusszeitraums wurden 8 Patienten auf Grund eines niedrigen Koronarabstandes mit Prothesen vom Typ Medtronic Engager behandelt, bei welchen eine Implantation mit den aktuell verfügbaren Prothesen im Rahmen der Re-Evaluation in dieser Studie als nicht mehr durchführbar gewertet wurde. Somit ergibt sich rechnerisch auf die aktuellen Versorgungsmöglichkeiten bezogen eine durch ungeeignete Koronaranatomie bedingte Ausschlussrate für das TAVI-Verfahren von 1,5% aller Patienten (n=33) des Gesamtkollektivs. Umgekehrt wurden von den 20 auf Grund der ostialen Koronarokklusionsgefahr ausgeschlossenen Patienten 9 als mittels Engager oder Jenavalve behandelbar eingeschätzt.

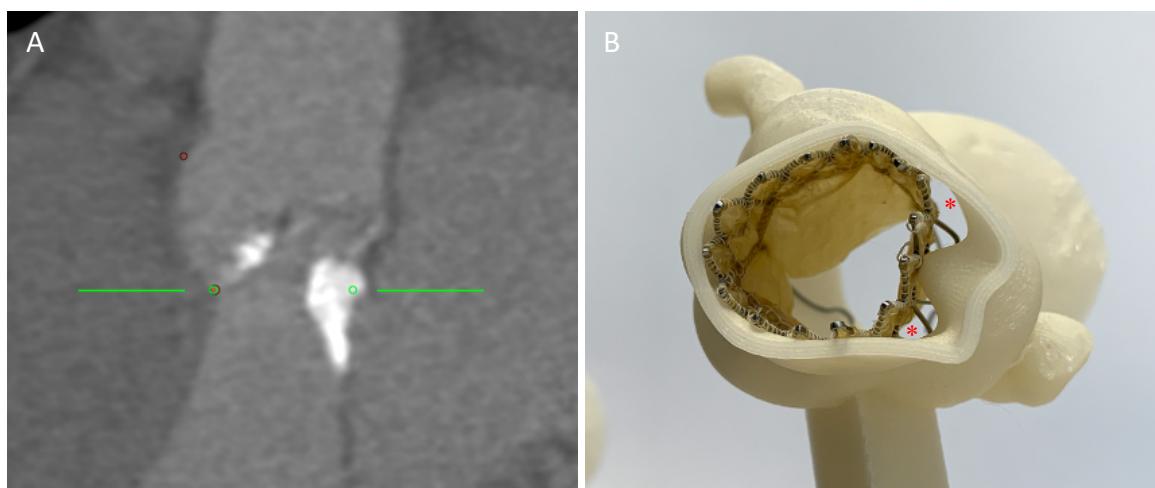
## Limitationen durch Verkalkungsmuster

Eine TAVI-Implantation wurde bei 15 Patienten auf Grund ungünstiger Kalzifizierungen abgelehnt. In Abbildung 7 wird exemplarisch ein solcher Fall dargestellt.

In zwei Fällen lagen therapielimitierende isolierte Kalzifizierungen im Bereich des Annulus, in einem Fall des LVOT und einem weiteren Fall eine kalzifizierte Raphe bei bicuspider Klappenanlage ursächlich. Bei den verbleibenden elf Fälle lagen ungünstige Verkalkungsmuster sowohl im LVOT als auch Annulus vor.

Das Verkalkungsausmaß wurde in semiquantitativ (Kein Kalk = 0, leicht = 1, mittel = 2, schwer =3) für LVOT, Annulus und die Taschen der Aortenklappe quantifiziert. Patienten, bei welchen die TAVI auf Grund ungünstiger Kalzifizierungen abgelehnt wurden, zeigen signifikant höhere Kalklasten als das Vergleichskollektiv im Bereich des Annulus (2,53 vs. 0,66,  $p<.001$ ) und LVOT (2,13 vs. 0,36,  $p<.001$ ), nicht aber im Bereich der Klappentaschen (2,29 vs. 2,40,  $p=.48$ ).

Auf Grund der Verkalkungen ausgeschlossene Patiente wiesen signifikant häufiger bikuspide Anatomien (33% vs. 4,3%,  $p<.001$ ) sowie eine größere Anatomie (Perimeter 82,6mm vs. 76,7mm,  $p=.46$ ) auf und waren jünger (76,9a vs. 79,9j,  $p=.02$ ). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich im Geschlecht (weiblich 60% vs. 40%  $p=.45$ ) sowie dem mittleren Gradienten der Aortenklappenstenose (41,0mmHg vs. 45,5mmHg,  $p=.18$ ).



**Abb. 7: Anatomie mit ausgeprägter Verkalkung im Aortenannulus und LVOT** **A:** CT mit Darstellung der Aortenwurzel und des LVOT. Im Bereich des links-/noncoronaren Sinus ist eine ausgeprägte, deutlich in das Lumen des LVOT ragende Verkalkung ersichtlich, welche bis in das anteriore Mitralsegel reicht. **B:** Zur Evaluation der TAVI-Optionen wurde eine TAVI-Prothese (hier: Acurate Neo) in ein aus dem CT erstellten 3D-gedruckten Modell implantiert. Der Stent kann sich der irregulären Anatomie nicht ausreichend anpassen, es bestehen relevante Areale mit Maladaptation des Stents (\*), welche eine relevante paravalvuläre Regurgitation nach TAVI sehr wahrscheinlich scheinen lassen. Der Fall wurde für eine TAVI-Implantation abgelehnt und konventionell operiert, wobei das Verkalkungsmuster keine Limitation darstellte.

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 75 Patienten mit Prothesen des Typs „Lotus“ bzw. „Lotus Edge“ (Boston Scientific, USA) versorgt. Die Prothese wurde auf Grund der speziellen Abdichtungseigenschaften gegen paravalvuläre Regurgitationen („adaptive Seal“) primär bei verkalkten Annuli bzw. LVOT eingesetzt. Die Re-Evaluation der Fälle zeigte, dass 19 der 75 Patienten für eine TAVI mit den aktuell verfügbaren Prothesen auf Grund ungünstiger Verkalkungsmuster ausgeschlossen werden würde.

Somit ergibt sich für die aktuellen Prothesen eine Ausschlussrate von 1,6% (34 von 2189 Fällen) auf Grund ungünstiger Verkalkungsmuster.

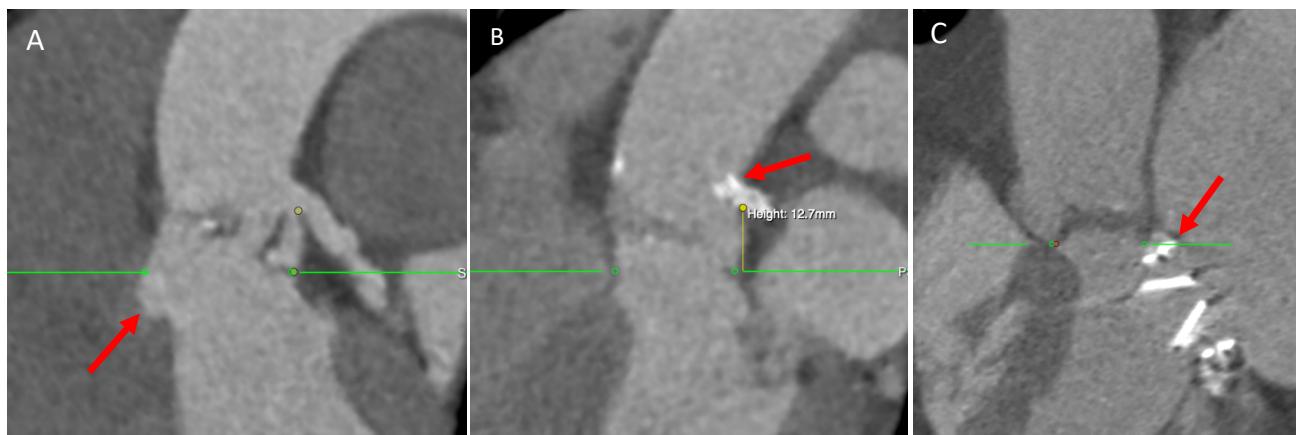
In der retrospektiven Betrachtung ergab sich, dass von den 15 auf Grund ungünstiger Verkalkungen neun Patienten mit dem Lotus Edge System hätten versorgen lassen.

### Sonstige Limitationen

Drei weitere Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen für die TAVI-Prozedur abgelehnt. Limitierend waren hier in einem Fall ein subvalvuläres Aneurysma des LVOT, welches unmittelbar an den Annulus der Aortenklappe ragte. Auf Grund der speziellen Anatomie schien eine suffiziente Implantation einer TAVI-Prothese nicht möglich, da sowohl eine Verankerung der Prothese nicht sicher erreichbar schien als auch im betroffenen Bereich eine paravalvuläre Regurgitation unausweichlich schien. Im CT einer weiteren Patientin stellt sich ein weit aus dem Ostium der linken Koronararterie ragender Koronarstent dar, bei welchem eine Interaktion mit dem TAVI-System während der Implantation als unvermeidlich, und der Eingriff dadurch als zu riskant angesehen wurde. Die dritte Patientin wies eine unmittelbar am Aortenklappenannulus angrenzend implantierte mechanische Mitralklappenprothese auf, zusätzlich war die Ausrichtung der Kippscheiben und die daraus resultierende Öffnungsrichtung der Mitralklappenprothese ungünstig für eine TAVI-Implantation. Da eine Kompromittierung des Flügelspiels der Mitralklappenprothese durch den subannulären Stentanteil einer TAVI als hoch wahrscheinlich gesehen wurde, ist die Patientin für das TAVI-Verfahren ausgeschlossen worden. Eine weitere Patientin mit ähnlich gelagerter Situation bei mechanischer Mitralklappenersatz wurde während des Beobachtungszeitraumes mit einer Prothese vom Typ Lotus Edge versorgt, wobei mit 2,6mm ein etwas größerer Abstand zwischen Annulus und Prothese bestand. Hierbei kam es bei der initialen Implantation zu einer Fixierung des aortalen Leaflets der Mitralklappenprothese. Nach Resheathing und höherer Re-Implantation der TAVI, welche letztlich linkscoronar supraannulär lag, konnte die TAVI letztlich erfolgreich freigesetzt werden. Der geschilderte

Fall wurde damals nur auf Grund der Verfügbarkeit des Lotus-Systems mit der Möglichkeit des Abbruchs der Prozedur auch nach finaler Positionierung der TAVI-Prothese durchgeführt. Mit den aktuell verfügbaren Prothesen wäre die Patientin ebenfalls für das TAVI-Verfahren ausgeschlossen worden.

Sämtliche drei Fälle wurden auch in der erneuten Re-Evaluation als mit den aktuell verfügbaren Prothesen nicht versorgbar eingeschätzt. Abb. 8 stellt die Anatomien mit den spezifischen Besonderheiten der drei Patientinnen dar.



**Abb. 8 Spezielle Anatomien mit Kontraindikation zur TAVI** **A:** LVOT-Aneurysma unterhalb der rechts/noncoronaren Kommissur der Aortenklappe. Hier wurde keine Möglichkeit einer suffizienten TAVI-Implantation gesehen. **B:** Aus dem Ostium der linken Koronararterie herausragender Koronarstent. Da der Stent über den Sinus der links-coronaren Aortenklappentasche bis über den sinotubulären Übergang in das Lumen ragt, schien eine Interaktion mit dem Delivery-System der TAVI bei allen zur Verfügung stehenden Systemen unvermeidlich. **C:** Unmittelbar an den Aortenklappensinus ragende mechanische Mitralklappenprothese mit 90° zum LVOT versetztem Flügelspiel. In diesem Fall wurde eine Kompromittierung des Flügelspiels der Mitralklappenprothese durch den subannulären Stentanteil der TAVI als hoch wahrscheinlich angesehen, und die Patientin von der TAVI ausgeschlossen.

#### Re-Evaluation der ausgeschlossenen Patienten

Die Re-Evaluation der CTs der 59 für die TAVI-Prozedur als anatomisch ungeeignet eingeschätzten Patienten ergab in allen Fällen, dass die Patienten mit den aktuell verfügbaren Prothesen unverändert Kontraindikationen für die TAVI-Prozedur aufweisen und nicht der Prozedur zugeführt werden würden.

## Diskussion der Ergebnisse

### Überblick über die Ergebnisse

Im Versorgungszeitraum wurden 2130 von 2189 Patienten (97,3%) nach erfolgtem CT-Screening als für die TAVI anatomisch geeignet beurteilt. Bei 59 Patienten (2,7%) stellten sich anatomische Kontraindikationen für die Prozedur dar. Führende anatomische Ursachen des Ausschlusses von dem TAVI-Verfahren waren dabei ungeeignete Dimensionierungen des Aortenklappenannulus (37,3%), eine ungeeignete Koronaranatomie (42,4%), und zu starke bzw. ungünstig geformte Verkalkungsmuster (25,4%). Nur drei der ausgeschlossenen Patienten wiesen eine anderweitige Kontraindikation auf.

Entscheidend für die aktuelle Anwendbarkeit der Ergebnisse ist, dass während des Beobachtungszeitraumes auch aktuell nicht mehr verfügbare Prothesen mit speziellen Charakteristika eingesetzt wurden, die eine TAVI auch bei ungünstiger Anatomie zuließen. Dies betrifft sämtliche der oben genannten Ursachen, wobei sich mit den aktuellen Prothesen insgesamt eine Ausschlussrate von 4,4% (96/2189 Patienten) ergibt. Diese 96 Fälle setzen sich aus 34 Fällen mit ungeeigneten Verkalkungsmustern (35% der ausgeschlossenen Fälle), 33 Fällen mit ungeeigneter Koronaranomalie (34%), 25 Fällen mit ungeeigneter Dimensionierung des Annulus (26%), 2 (2,1%) Fällen mit ungünstig positionierten vorbestehenden Mitralklappenprothesen und je einem Fall (1%) mit LVOT-Aneurysma und über das Ostium ragendem Koronarstent zusammen.

### Einfluss bikuspider Anatomien

In den Ergebnissen fällt auf, dass bikuspide Anatomien in der Gruppe der ausgeschlossenen Fälle im Vergleich zu dem Kollektiv, in welchem eine TAVI möglich war deutlich überrepräsentiert sind. Insgesamt zeigte sich bei 16 der 59 Patienten (27%) bei welchen eine TAVI nicht möglich war eine bikuspide Anatomie, im Kollektiv der Patienten mit trikuspider Aortenklappe lag dagegen nur bei 3,8% eine bikuspide Anatomie (n=82) vor. Betrachtet man lediglich trikuspiden angelegten Patienten, ist die Rate an nicht versorgbaren Anatomien mit 2,01% (n=43 bei n gesamt 2090) deutlich niedriger. Die Überrepresentation war auch in den nach Ursache der anatomischen Limitationen analysierten Subgruppen hinsichtlich limitierender Verkalkungsmuster, Koronaranatomie als auch Annulusdimensionierung signifikant.

## Prädisponierende Faktoren

Neben der erwähnten bikuspiden Anatomie stellten sich höhere Körpergröße und -gewicht sowie männliches Geschlecht als signifikant unterschiedlich zwischen dem nicht behandelbaren und dem anatomisch geeigneten Kollektiv dar. Die offensichtliche kausale anatomische Ursache ist dabei die mit den genannten Faktoren positiv korrelierende Größe des Aortenannulus als limitierender Faktor für die TAVI. In der Pathogenese der Aortenklappenstenose diskutierte Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Niereninsuffizienz waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich präsent.

## Anatomische Limitationen der aktuell verfügbaren Prothesentypen

Durch das Einstellen des Vertriebs der Prothesen vom Typ Lotus (Boston Scientific), Engager (Medtronic, USA) und Myval (Meril, Indien) gingen während des Beobachtungszeitraumes relevante Therapieoptionen verloren. Dies zeigt sich insbesondere im Falle der Lotus-Prothesen. Postuliert man die ununterbrochene Verfügbarkeit der Prothese während des gesamten Einschlusszeitraums wären nur 6 Patienten auf Grund ungeeigneter Verkalkungen von der TAVI ausgeschlossen worden. Umgekehrt müssten in der aktuellen Situation mit der fehlenden Verfügbarkeit der Prothese insgesamt 34 anstatt der tatsächlich nur 15 Patienten ausgeschlossen werden. Vergleicht man die beiden Betrachtungen, ergibt sich eine Reduktion der Ausschlussrate um 82% (34 zu 6 Fälle) und damit eine weitgehende Lösung der Problematik ungeeigneter Verkalkungsmuster. Eine Markteinführung einer Prothese mit vergleichbarer Möglichkeit der Adressierung stark verkalkter Anatomien wäre dementsprechend wünschenswert, ist aber aktuell nicht absehbar.

Die Myval-Prothese der Größe 32mm war nur sehr kurz während der Studie verfügbar. Es wurden dementsprechend nur zwei Patienten mit der Prothese versorgt, beide hätten mit anderen Prothesen nicht per TAVI behandelt werden können. Unter Berücksichtigung der 23 tatsächlich auf Grund eines zu großen Aortenannulus ausgeschlossenen Patienten ergeben sich insgesamt 25 Fälle im Kollektiv welche aktuell nicht behandelbar sind. Von den 23 tatsächlich aus diesem Grund ausgeschlossenen Patienten wiesen 14 eine annuläre Fläche innerhalb des zugelassenen Versorgungsbereiches der Myval 32mm Prothese auf. Somit zeigt die Prothese das Potenzial die Problematik zu großer Anatomien um 84% (25 zu 4 Fälle) reduzieren zu

können. Ein weiteres Argument für die Notwendigkeit größerer Prothesen als die aktuell verfügbaren ist, dass im Kollektiv insgesamt 12 Patienten außerhalb der Zulassung mit Prothesen vom Typ Sapien 29mm und Corevalve (bzw. dem Nachfolgeprodukt Evolut) 34mm behandelt wurden. Sämtliche der Fälle lagen innerhalb der zugelassenen Größe der Myval 30,5 bzw. 32mm Modelle. Postuliert man die Möglichkeit eines vergleichbaren Off-Label-Einsatz der Myval 32mm mit etwa 10% Überdimensionierung der Prothese (wie üblich bei der ähnlich konstruierten Sapien-Modellreihe), wären sogar mit Ausnahme eines Patienten sämtliche der als zu groß ausgeschlossenen Fälle behandelbar gewesen. Wenngleich der Off-Label-Einsatz in zu großer Anatomie allgemein praktiziert wird liegen nur retrospektive Daten aus Beobachtungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens vor. (47,48) Da zudem in-vitro Tests nachteilige Effekte auf die mechanische und histologische Integrität der TAVI-Prothesen durch die bewusste Überexpansion der eigentlich für niedrigere radiale Expansion konstruierten Prothesen nachweisen, scheint eine eingeschränkte Langzeitfunktion der so implantierten Prothesen auf Grund früherer Degeneration möglich. (49,50) Dementsprechend ist die Verfügbarkeit explizit für extra-große Anatomien designter Prothesen sicherlich wünschenswert. (51) Dies gilt umso mehr, als dass mit der zunehmenden Verbreitung der TAVI-Therapie auch bei jüngeren Patienten von höheren Raten an bikuspider Anatomien und damit größerer Aortenklappenanatomien ausgegangen werden muss, und neben der Häufung der Fälle bei einem jüngeren Kollektiv die Langzeitfunktion der Prothesen von höherer Relevanz ist. Inwieweit die Myval-Prothesen, welche aktuell in Europa zugelassen und mit Ausnahme von Deutschland auch vertrieben werden, wieder in Deutschland angewandt werden dürfen ist aktuell unklar.

Die Verfügbarkeit kleiner Prothesengrößen zur Versorgung entsprechender Anatomien stellte in dem betrachteten Kollektiv kein relevantes Problem dar. Letztlich wies nur eine Patientin eine zu kleine Anatomie für die aktuell zugelassenen Prothesentypen auf. Es erfolgte in diesem Kasus der Einsatz einer supraannulären selbstexpandierenden Prothese, wobei die kleine Annulusanatomie keinen Einfluss auf das im Aortenbulbus lokalisierte Klappenspiel hatte. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass die Problematik der Nichtverfügbarkeit kleinerer dimensionierter TAVI-Prothesen insbesondere bei sog. „Valve-in-Valve“-Prozeduren bei vorbestehenden degenerierten Bioprothesen und bei pädiatrischen Fällen eine wesentlich relevantere Rolle spielt. Beide Themengebiete sind in dieser Arbeit nicht behandelt. Als weitere relevante Limitation der TAVI-Prozeduren stellte sich mit 25 von der Therapie ausgeschlossenen Fällen die Anatomie der Koronarien dar. In 20 Fällen war ein ungenügender Abstand der Koronarostien zu dem nach TAVI zu erwartenden Situs mit dem Risiko einer

ostialen Koronarokklusion maßgeblich. Eine Lösung der Problematik kann in der Implantation von Prothesen mit aktiver Fixierung der nativen Aortenklappentaschen bestehen. In der Vergangenheit wurden mit den Modellen JenaValve (JenaValve, Deutschland) und Engager (Medtronic, USA) entsprechende Prothesen zugelassen und vertrieben, und im beobachteten Kollektiv eingesetzt. Mit den aktuell verfügbaren Prothesen hätten insgesamt 28 Patienten auf Grund ostialer Okklusionsgefahr ausgeschlossen werden müssen. Wären die Prothesen durchgehend verfügbar gewesen, hätten in der retrospektiven Betrachtung der Daten neun der tatsächlich ausgeschlossenen Patienten per TAVI behandelt werden können. Der Einsatz von Modellen mit einer aktiven Fixierung der Nativklappe zur Vermeidung einer Koronarokklusion zeigt damit Potenzial die Rate an mit entsprechender Problematik ausgeschlossener Patienten um 60% (28 zu 11 Fälle) zu reduzieren.

In fünf Fällen erfolgte der Ausschluss auf Grund aberrant und maligne verlaufender Koronararterien. Grundsätzlich ist es vorstellbar, Patienten mit dieser Problematik eine TAVI-Prothese mit der Möglichkeit des Entfernens aus dem Situs nach vollständiger Implantation anzubieten, da mit einer im Rahmen der Prozedur durchgeführten Koronarangiographie die Okklusion erkannt und die Prothese explantiert werden kann. Ein entsprechendes Vorgehen wurde bei einem der Patienten im Kollektiv diskutiert, jedoch auf Grund der als vergleichsweise weniger riskant eingeschätzten Alternative der konventionellen Operation verworfen. Ebenso wurde eine probatorische Implantation einer Lotus Edge Prothese im Falle einer ansonsten nicht per TAVI intervenierbaren Patientin mit bestehender mechanischer Mitralklappenprothese durchgeführt. Da eine Explantation der Prothese auch bei regulärer Anatomie im Falle unerwarteter Komplikationen einen erheblichen Mehrwert bringt, ist eine zukünftige Verfügbarkeit solcher TAVI-Modelle sicherlich äußerst wünschenswert.

Mit 0,1% der Fälle fanden sich nur sehr selten Patienten mit anderweitigen Limitationen zur TAVI. In allen drei unter „sonstige Limitationen“ diskutierten Fällen war eine offene Operation sicherlich alternativlos, und ein potenzielles interventionelles Vorgehen technisch nicht denkbar.

## Limitationen der Arbeit

Es liegt in der Natur der Arbeit, dass die Ergebnisse nur auf ein anatomisch vergleichbares Kollektiv angewandt werden können. Das betrachtete Kollektiv kann auf Grund der Fallzahl und konsekutiven Rekrutierung mit „all-comers“-Charakter sicherlich als lokal repräsentativ gewertet werden. Inwieweit ein hinsichtlich der Ethnien und Altersstruktur different besetztes Kollektiv signifikant andere Ergebnisse erbracht hätte, verbleibt bei fehlender Literatur zu den Verteilungen von TAVI-relevanten anatomischen Daten in unterschiedlichen Kollektiven spekulativ.

Die Wertung der anatomischen Kontraindikationen verbleibt insbesondere bei der Abgrenzung der noch akzeptablen ungünstigen Verkalkung sowie der Gefahr der Koronarokklusion subjektiv. Der Off-Label-Einsatz der Modelle Sapien 3 und Corevalve/Evolut Prothesen zur Versorgung formell zu großer Anatomien erfolgte bis etwa 740mm<sup>2</sup>, und deckt sich damit mit der aus der Literatur ableitbaren üblichen Praxis. (48)

Insgesamt scheint die erfolgte Ausschlussrate von 2,7% im Vergleich zu aktuellen Studien mit anatomischen Ausschlussraten von bis zu 20% (52) relativ niedrig. Dies ist zum einen der häufigen Fokussierung von Studien auf einzelne Prothesenmodelle, und zum anderen wohl auch durch die Auswahl von anatomisch überdurchschnittlich gut geeigneten Patienten im Rahmen von insbesondere industriegeförderten Studien begründbar. Nachdem bis dato keine systematischen Publikationen zur Thematik vorliegen, kann letztlich keine eindeutige Einschätzung erfolgen inwieweit in der vorliegenden Arbeit ein eher konservatives oder progressives Vorgehen die Resultate beeinflusst hat.

## Literaturverzeichnis

1. Mihaljevic T. Pathophysiology of aortic valve disease. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, Hrsg. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill 791-810 (2003)
2. Kleinauskienė R, Jonkaitienė R. Degenerative aortic stenosis, dyslipidemia and possibilities of medical treatment. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2018;54(2).
3. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. J Thorac Cardiovasc Surg 2007, May;133(5).
4. Fishbein GA, Fishbein MC. Pathology of the aortic valve: Aortic valve stenosis/aortic regurgitation. Current Cardiology Reports 2019;21(8).
5. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, et al. Calcific aortic valve disease: A consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2014, Nov;34(11).
6. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1996, Apr;16(4).
7. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. Am J Cardiol 1986;58(3).
8. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. Ann Thorac Surg 2003, Dec;76(6).
9. Nägele H, Döring V, Rödiger W, Kalmár P. Aortic valve replacement with homografts. An overview. Herz 2000, Nov;25(7).
10. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. Lancet 2012;379(9819).
11. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: A european experience. Curr Probl Cardiol 2007, Nov;32(11).
12. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988, Apr;9 Suppl E.
13. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968, Jul;38(1 Suppl).
14. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Bärwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. Eur Heart J 2008, Apr;29(8).

15. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the european association of cardiovascular imaging and the american society of echocardiography. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging* 2017;18(3).
16. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021.
17. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2012, Mar;105(3).
18. Figulla HR, Franz M, Lauten A. The history of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)-A personal view over 25 years of development. *Cardiovascular Revascularization Medicine : Including Molecular Interventions* 2020, Mar;21(3).
19. Greenbaum AB, Babaliaros VC, Chen MY, Stine AM, Rogers T, O'Neill WW, et al. Transcaval access and closure for transcatheter aortic valve replacement: A prospective investigation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(5).
20. Kumar R, Latib A, Colombo A, Ruiz CE. Self-expanding prostheses for transcatheter aortic valve replacement. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014, May;56(6).
21. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002;106(24).
22. Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J. Balloon-expandable prostheses for transcatheter aortic valve replacement. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014, May;56(6).
23. Seigerman ME, Nathan A, Anwaruddin S. The lotus valve system: An in-depth review of the technology. *Current Cardiology Reports* 2019;21(12).
24. Solomonica A, Choudhury T, Bagur R. The mechanically expandable LOTUS valve and LOTUS edge transcatheter aortic valve systems. *Expert Review of Medical Devices* 2018, Nov;15(11).
25. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, Fajadet J, DeMarco F, Tchétché D, et al. Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(8).
26. Figulla HR, Ferrari M. [Percutaneously implantable aortic valve: The jenavalve concept evolution]. *Herz* 2006, Oct;31(7).
27. Bagur R, Kiaii B, Teefy PJ, Diamantouros P, Lavi R, Harle C, et al. First north american experience with the engager self-expanding transcatheter aortic valve: Insights from the london health sciences centre heart team. *Ann Thorac Surg* 2016, Aug;102(2).

28. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17).
29. Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Iung B, Dilly MP, et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* 2011, May;7(1).
30. Braghieri J, Kapoor K, Thielhelm TP, Ferreira T, Cohen MG. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: A review of PARTNER 3 and evolut low risk trials. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020, Feb;10(1).
31. NM VM, Reardon MJ, Yakubov SJ, Heiser J, Merhi W, Windecker S, et al. Clinical outcomes of TAVI or SAVR in men and women with aortic stenosis at intermediate operative risk: A post hoc analysis of the randomised SURTAVI trial. *EuroIntervention* 2020;16(10).
32. HGH T, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Five-Year clinical and echocardiographic outcomes from the nordic aortic valve intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019.
33. Sundt TM, Jneid H. Guideline update on indications for transcatheter aortic valve implantation based on the 2020 american college of cardiology/american heart association guidelines for management of valvular heart disease. *JAMA Cardiology* 2021.
34. Husser O, Holzamer A, Resch M, Endemann DH, Nunez J, Bodi V, et al. Prosthesis sizing for transcatheter aortic valve implantation--comparison of three dimensional transesophageal echocardiography with multislice computed tomography. *International Journal of Cardiology* 2013;168(4).
35. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012, Nov;6(6).
36. Kasel AM, Cassese S, Bleiziffer S, Amaki M, Hahn RT, Kastrati A, Sengupta PP. Standardized imaging for aortic annular sizing: Implications for transcatheter valve selection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013, Feb;6(2).
37. S MP, Bax J, Delgado V. How valvular calcification can affect the outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Expert Review of Medical Devices* 2020, Aug;17(8).
38. Holzamer A, Sitka E, Hengstenberg C, Schmid C, Debl K, Maier L, et al. Multislice computed tomography-based prediction of the implantation plane in transcatheter aortic valve implantation: Determination of the line of perpendicularity and the implanter's views. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015, Dec;48(6).
39. Voigtländer L, Kim WK, Mauri V, Goßling A, Renker M, Sugiura A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with a small aortic annulus: Performance of supra-, intra- and infra-annular transcatheter heart valves. *Clin Res Cardiol* 2021.

40. Barbanti M, Yang TH, J RC, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H, et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2013;128(3).
41. Lee JJ, Goldschlager N, Mahadevan VS. Atrioventricular and intraventricular block after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology : An International Journal of Arrhythmias and Pacing* 2018, Aug;52(3).
42. Conzelmann LO, Würth A, Schymik G, Schröfel H, Anusic T, Temme S, et al. Feasibility of transcatheter aortic valve implantation in patients with coronary heights  $\leq$ 7 mm: Insights from the transcatheter aortic valve implantation karlsruhe (TAVIK) registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54(4).
43. Breitbart P, Minners J, Pache G, Hansson NC, Nørgaard BL, O DB, et al. Long-term follow-up of patients with contained annulus ruptures after TAVI: The european contained rupture (ENCORE) registry. *EuroIntervention* 2020;16(1).
44. Greason KL, Williamson EE, Suri RM, Mathew V. High agatston aortic valve calcium score predicts transcatheter paravalvular aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014, Jun;147(6).
45. Blackman DJ, Meredith IT, Dumonteil N, Tchétché D, Hildick-Smith D, Spence MS, et al. Predictors of paravalvular regurgitation after implantation of the fully repositionable and retrievable lotus transcatheter aortic valve (from the REPRISE II trial extended cohort). *Am J Cardiol* 2017;120(2).
46. IT MA, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchétché D, Manoharan G, et al. 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* 2014;64(13).
47. Armijo G, GHL T, Kooistra N, Ferreira-Neto AN, Toggweiler S, Amat-Santos IJ, et al. Third-Generation balloon and self-expandable valves for aortic stenosis in large and extra-large aortic annuli from the TAVR-LARGE registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020, Aug;13(8).
48. Sengupta A, Zaid S, Kamioka N, Terre J, Miyasaka M, Hirji SA, et al. Mid-Term outcomes of transcatheter aortic valve replacement in extremely large annuli with edwards SAPIEN 3 valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(2).
49. Sathananthan J, Sellers S, Barlow A, Fraser R, Stanová V, Cheung A, et al. Overexpansion of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve: An ex vivo bench study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11(17).
50. Sellers SL, Sathananthan J, Bouchareb R, Mostaço-Guidolin LB, Lau KP, Bugis J, et al. Impact of over-expansion on SAPIEN 3 transcatheter heart valve pericardial leaflets. *Structural Heart* 2020, May 4.
51. Wood DA, Sathananthan J. Non-Nominal deployment of transcatheter heart valves: What are the implications? *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(2).

52. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380(18).

Danksagung

*Meiner Nyuszika*