

# DISSERTATION

Häufigkeit, Outcome und prädiktive Faktoren von Prothesen-Dislokationen während Transkatheter-Aortenklappenimplantationen

/

Incidence, outcome and predictive factors of transcatheter heart valve-embolization and migration in transcatheter aortic valve implantations

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Malte Justin Pietron

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Henryk Dreger

Datum der Promotion: 23.03.2024

## **I. Vorwort**

Teile der vorliegenden Dissertation wurden vorab im Juli 2022 im Journal *Frontiers in cardiovascular medicine* publiziert: Frumkin D, Pietron M, Kind A, Brand A, Knebel F, Laule M, Leistner DM, Landmesser U, Krackhardt F, Sherif M, Sündermann SH, Grubitzsch H, Lembcke A, Niehues SM, Stangl K, Dreger H. Valve embolization during transcatheter aortic valve implantation: Incidence, risk factors and follow-up by computed tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:928740. (1).

## II. Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b>VORWORT</b> .....	<b>2</b>
<b>II.</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>III.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>IV.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>V.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>VI.</b>	<b>ABSTRAKT (DEUTSCH)</b> .....	<b>10</b>
<b>VII.</b>	<b>ABSTRACT (ENGLISH)</b> .....	<b>12</b>
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>14</b>
1.1	RELEVANZ VON HERZ-KREISLAUFERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND.....	14
1.2	PRÄVALENZ UND ÄTIOLOGIE DER HOCHGRADIGEN AORTENKLAPPENSTENOSE .....	14
1.3	KLINIK UND DIAGNOSTIK DER HOCHGRADIGEN AORTENKLAPPENSTENOSE.....	15
1.4	ANSÄTZE ZUR THERAPIE DER HOCHGRADIGEN AORTENKLAPPENSTENOSE.....	17
1.5	EVOLUTION DER TAVI-PROZEDUR.....	17
1.6	INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN ZUM AORTENKLAPPENERSATZ .....	22
1.7	RISIKEN UND KOMPLIKATIONEN EINER TAVI .....	24
1.8	TAVI-DISLOKATIONEN.....	27
1.9	FRAGESTELLUNG .....	28
<b>2</b>	<b>METHODIK</b> .....	<b>30</b>
2.1	STUDIENDESIGN.....	30
2.2	DURCHFÜHRUNG DER FOLLOW-UP ECHOKARDIOGRAPHIEN UND COMPUTERTOMOGRAPHIEN .....	31
2.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	34
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>36</b>
3.1	DESKRIPTIVE STATISTIK DER MÖGLICHEN PRÄDIKTIVEN FAKTOREN.....	38
3.2	INTER- UND INTRAOBSERVER-VARIABILITÄT DER AORTENWINKEL-MESSUNG .....	45
3.3	LOGISTISCHE REGRESSION .....	46
3.4	DESKRIPTIVE STATISTIK DER OUTCOME PARAMETER .....	47
3.5	MECHANISMEN DER TVEM .....	49
3.6	POSITION DER DISLOZIERTEN PROTHESE.....	57
3.7	TVEM MIT KONVERSION IN EINE OFFENE OPERATION AN UNSEREM ZENTRUM.....	58

3.8	VERLAUFSBILDGEBUNG.....	61
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>69</b>
4.1	PRÄVALENZ DER TAVI-DISLOKATIONEN .....	69
4.2	MECHANISMEN DER TAVI-DISLOKATIONEN.....	69
4.3	KONSEQUENZEN VON TVEM.....	70
4.4	RISIKOFAKTOREN FÜR TVEM.....	72
4.5	LANGZEITKONSEQUENZEN.....	77
4.6	LIMITATIONEN .....	81
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>95</b>
<b>9</b>	<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>96</b>
<b>10</b>	<b>PUBLIKATIONSLISTE.....</b>	<b>98</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>99</b>
<b>12</b>	<b>BESCHEINIGUNG DER AKKREDITIERTEN STATISTIKERIN .....</b>	<b>100</b>

### III. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EINTEILUNG DER HOCHGRADIGEN AORTENKLAPPENSTENOSEN .....	16
TABELLE 2: ÜBERSICHT VERSCHIEDENER TAVI-PROTHESEN .....	20
TABELLE 3: KOMPLIKATIONSRATE VERSCHIEDENER VERFAHREN DES AORTENKLAPPENERSATZES NACH EINER PUBLIKATION DES DEUTSCHEN AORTENKLAPPENREGISTERS 2011 (18) .....	24
TABELLE 4: HÄUFIGKEIT VON KURZFRISTIGEN KOMPLIKATIONEN NACH TAVI NACH ARNOLD ET AL. 2019 (19) .....	25
TABELLE 5: KLINISCHE BASELINE CHARAKTERISTIKA .....	39
TABELLE 6: ANATOMISCHE UND HÄMODYNAMISCHE CHARAKTERISTIKA .....	41
TABELLE 7: INTERVENTIONSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE .....	42
TABELLE 8: VERTEILUNG DER KLAPPENTYPEN UND INZIDENZ DER TVEM .....	43
TABELLE 9: MESSUNGEN DER 10 ZUFÄLLIG AUSGEWÄHLTEN FÄLLE .....	45
TABELLE 10: RELIABILITÄTSANALYSE .....	46
TABELLE 11: LOGISTISCHE REGRESSION .....	46
TABELLE 12: OUTCOME PARAMETER .....	47
TABELLE 13: ANALYSE AUSGEWÄHLTER OUTCOME PARAMETER INNERHALB DER TVEM- KOHORTE .....	49
TABELLE 14: ÜBERSICHT DER FOLLOW-UP PATIENTINNEN UND PATIENTEN .....	63

## IV. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1:TRANSKATHETER-AORTENKLAPPENERSATZ - REPRODUZIERT NACH / REPRODUCED FROM SMITH CR, ET. AL. TRANSCATHETER VERSUS SURGICAL AORTIC- VALVE REPLACEMENT IN HIGH-RISK PATIENTS. N ENGL J MED. 2011 JUN 9;364(23):2187- 98. DOI:10.1056/NEJMOA1103510. EPUB 2011 JUN 5, COPYRIGHT MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY MIT GENEHMIGUNG DER/ WITH PERMISSION FROM MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY (11).....	21
ABBILDUNG 2: DIE BIG FIVE KOMPLIKATIONEN NACH TAVI - REPRODUZIERT NACH / REPRODUCED FROM JACC CARDIOVASC INTERV., 2019 FEB 25;12(4):, GRUBE E, SINNING JM, THE “BIG FIVE” COMPLICATIONS AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT DO WE STILL HAVE TO BE AFRAID OF THEM, 370-372., COPYRIGHT (2019), MIT GENEHMIGUNG VON/ WITH PERMISSION FROM ELSEVIER (20).....	26
ABBILDUNG 3: MESSUNG DES VERKALKUNGSGRADES - MITTELS FARBCODIERUNG LÄSST SICH DIE KALKLAST BEZOGEN AUF DIE JEWEILIGE TASCHE BEURTEILEN. NONKORONARE (NCC), RECHTSKORONARE (RCC) UND LINKSKORONARE (LCC) TASCHE.....	33
ABBILDUNG 4: MESSUNG DES AORTENABGANGSWINKELS. DAS BEISPIEL LINKS ZEIGT EINEN EHER STEILEN, DAS BEISPIEL RECHTS EINEN HORIZONTALEN ABGANG DER AORTA ASCENDENS. ....	33
ABBILDUNG 5: JÄHRLICHE INZIDENZ DER TVEM.....	37
ABBILDUNG 6: ALGORITHMUS DER KOHORTENERSTELLUNG .....	38
ABBILDUNG 7: MECHANISMEN DER TVEM .....	50
ABBILDUNG 8 BEISPIEL FÜR DEN TVEM-MECHANISMUS 1: SPONTANE EMBOLISATION IN DIE AORTA ASCENDENS („POP-UP“). 1.1 ENTFALTUNG DER SELBSTEXPANDIERENDEN PROTHESE (SEV) IN LOCO TYPICO; 1.2 TAVI-PROTHESE IN AORTA LIEGEND NACH „POP- UP“; 1.3 SICHERUNG MITTELS „SNARE“; 1.4 VOR ENTFALTUNG DER ZWEITEN – BALLONEXPANDIERBAREN – PROTHESE (BEV); 1.5 ENTFALTUNG DER BEV; 1.6 ZWEI PROTHESEN IN SITU.....	53
ABBILDUNG 9: BEISPIEL FÜR DEN TVEM-MECHANISMUS 2: MIGRATION IN DEN LINKEN VENTRIKEL. 2.1 TAVI IN LOCO TYPICO NACH FREISETZUNG; 2.2 MIGRATION LVOT- WÄRTS; 2.3 VERSUCH DER NACHDILATATION, UM EINE WEITERE MIGRATION ZU VERHINDERN; 2.4 ENDGÜLTIGE POSITION DER TAVI IM LINKEN VENTRIKEL VOR KONVERSION .....	53

ABBILDUNG 10: BEISPIEL FÜR DEN TVEM-MECHANISMUS 3: AKZIDENTELLER RÜCKZUG DER TAVI WÄHREND ENTFERNUNG DES DELIVERY-SYSTEMS AUFGRUND INKOMPLETTER FREISETZUNG DER KLASPE. 3.1 TAVI IN LOCO TYPICO; 3.2 TAVI IN DER A. ASCENDENS; 3.3 GREIFEN PER „GOOSE-SNARE“; 3.4 POSITION IN A. ASCENDENS NACH „SNARE“-MANÖVER; 3.5 ZWEI PROTHESEN IN SITU .....	55
ABBILDUNG 11: BEISPIEL FÜR DEN TVEM MECHANISMUS 4: EMBOLISATION WÄHREND DER POSTDILATATION.4.1 TAVI IN LOCO TYPICO; 4.2 POSTDILATATION; 4.3 SEV IN A. ASC. 4.4. SEV IN A. DESC. ....	55
ABBILDUNG 12: BEISPIEL FÜR DEN TVEM-MECHANISMUS 5: EMBOLISATION DURCH "EXIT-BLOCK" DES TEMPORÄREN SCHRITTMACHERS WÄHREND DER IMPLANTATION. 5.1 TAVI IN LOCO TYPICO NACH BALLONEXPANSION; 5.2 TAVI IN AORTA ASCENDENS; 5.3 RÜCKZUG ZUM ARCUS AORTAE; 5.4 TAVI IM ARCUS AORTAE; 5.5 FIXIERUNG MITTELS BALLONEXPANSION IM ARCUS AORTAE; 5.6 MIT ZWEI ZUSÄTZLICHEN STENTS IM ARCUS AORTAE FIXIERTE DISLOZIERTE TAVI-PROTHESE UND ALS BAIL-OUT IMPLANTIERTE ZWEITE TAVI IN LOCO TYPICO .....	57
ABBILDUNG 13: PRIMÄRE DISLOKATIONSORTE DER TAVI-PROTHESEN .....	57
ABBILDUNG 14: ENDGÜLTIGE POSITION DER DISLOZIERTEN TAVI-PROTHESEN.....	58
ABBILDUNG 15: ZWEI BEISPIELE FÜR EIN HYPOATTENUATED LEAFLET THICKENING (HALT) ...	66
ABBILDUNG 16: DISLOZIERTE, MIT ZWEI SELBSTEXPANDIERENDEN STENTS IM AORTENBOGEN FIXIERTE TAVI-PROTHESE .....	66
ABBILDUNG 17: DREI BEISPIELE FÜR EINE PENETRATION DER AORTENWAND DURCH DAS OBERE STENTENDE (PATIENTINNEN 3, 4, 6) UND EIN BEISPIEL FÜR EINE TAVI-PROTHESE IN DER AORTA DESCENDENS (PATIENT 8).....	68
ABBILDUNG 18: URSACHEN UND BEHANDLUNGEN VON FEHLPOSITIONIERUNG, MIGRATION UND EMBOLISATION VON TRANSKATHETER-AORTENKLAPPENPROTHESEN – REPRODUZIERT NACH/ REPRODUCED FROM BINDER RK, WEBB JG. TRANSCATHETER HEART VALVE MIGRATION AND EMBOLIZATION: RARE AND PREVENTABLE? EUR HEART J. 2019 OCT 7;40(38):3166-3168. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ562. MIT GENEHMIGUNG DER/ WITH PERMISSION FROM THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (22).....	75

## V. Abkürzungsverzeichnis

A. asc.	– Aorta ascendens
AA	– Aortic angulation = Abgangswinkel der Aorta ascendens
A. desc.	– Aorta descendens
AI	– Aortenklappeninsuffizienz
AK	– Aortenklappe
Art .HTN	– arterielle Hypertonie
AS	– Aortenklappenstenose
BEV	– Balloon-expandable Valve = ballonexpandierbare TAVI-Prothese
BMI	– Body-Mass-Index
CABG	– Coronary artery bypass graft = Koronararterieller Bypass
CI	– Konfidenzintervall
CKD	– Chronic-kidney-disease = Chronische Niereninsuffizienz
CT	– Computertomographie
DAPT	– Duale antithrombozytäre Therapie
DM 1	– Diabetes mellitus, Typ 1
DM 2	– Diabetes mellitus Typ 2
ESC	– European Society of Cardiology
EuroScore II	– European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GARY	– German Aortic Valve Registry = Deutsches Aortenklappen-Register
HALT	– Hypoattenuated leaflet thickening = Verdickung der Klappentaschen durch thrombotische Auflagerungen
HFrEF	– Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF
HLP	– Hyperlipoproteinämie
HU	– Hounsfield unit
ICD	– Implantierbarer Cardiodefibrillator
JACC	– Journal of the American College of Cardiology
KHK	– Koronare Herzerkrankung
KÖF	– Klappenöffnungsfläche
LCC	– Linkskoronare Aortenklappentasche
LVEF	– Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPT	– Mono-antithrombozytäre Therapie
MI	– Mitralklappeninsuffizienz

MS	– Mitralklappenstenose
MSCT	– Mehrschicht-Computertomographie
NCC	– Nonkoronare Aortenklappentasche
OAK	– Orale Antikoagulation
OR	– Odds-ratio
OP	– Operation
pAVK	– periphere arterielle Verschlusskrankung
$\Delta P_{max}$	– Maximaler Druckgradient
$\Delta P_{mean}$	– Mittlerer Druckgradient
RCC	– Rechtskoronare Aortenklappentasche
SAVR	– Surgical aortic valve replacement = chirurgischer Aortenklappenersatz
SEV	– self-expanding valve = selbstexpandierende TAVI-Prothese
SM	– Schrittmacher
Std.	– Stadium
STS	– Society of Thoracic Surgeons-Score
SVi	– Schlagvolumenindex
TAVI	– Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TAVR	– Transcatheter-aortic-valve-replacement
TEE	– Transösophageale Echokardiographie
TIA	– Transitorische ischämische Attacke
TTE	– Transthorakale Echokardiographie
TF	– Transfemorale Zugang
TVEM	– TAVI valve embolization and migration = TAVI-Dislokationen
VARC-2	– Valve Academic Research Consortium-2
$V_{max}$	– maximale Flussgeschwindigkeit

## VI. Abstrakt (Deutsch)

**Einleitung** Die hochgradige Aortenklappenstenose ist eine häufige Erkrankung vor allem des höheren Lebensalters und ist für 3,1% der Todesfälle in der Gruppe der Herz-Kreislaufkrankungen verantwortlich. Während bis Anfang der 2000er ausschließlich konventionelle chirurgische Verfahren zur Behandlung zur Verfügung standen, werden seit etwa 15 Jahren Transkatheter-Aortenklappenimplantationen (TAVI) vorgenommen. So vielversprechend dieser interventionelle Ansatz gerade für Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten ist, treten immer noch Komplikationen auf. Zu den potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen gehört die Dislokation der TAVI-Prothese durch Embolisation oder Migration nach Freisetzung (TVEM) vom Kathetersystem. Ziel dieser Arbeit ist es, Häufigkeit, Outcome und mögliche prädiktive Faktoren von TVEM in unserem TAVI Zentrum zu untersuchen.

**Methodik** Für diese retrospektive monozentrische Kohortenstudie werteten wir alle Patientinnen und Patienten unseres TAVI-Zentrums von 07/2009 bis 07/2021 aus (n= 3757). Die identifizierten Fälle von Dislokationen wurden mit einer Kontrollkohorte aus 200 konsekutiven Patientinnen und Patienten verglichen. Weiterhin erfolgte die Bildung einer Follow-up Kohorte, zur Erfassung von Langzeitfolgen einer TVEM. Wir führten eine Computertomographie (CT) und Echokardiographie zur Analyse der Position und Funktion der dislozierten TAVI-Prothese durch.

**Ergebnisse** Bei den 3757 TAVIs im Beobachtungszeitraum traten 54 Fälle (1,4 %) von TVEM auf. Verglichen mit der Kontrollkohorte konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich demographischer Charakteristika und der meisten Vorerkrankungen zeigen. Jedoch gab es in der TVEM-Kohorte signifikant mehr Patientinnen und Patienten, die eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (19,1% vs. 6,1%; p = 0,004), einen horizontalen Abgang der Aorta ascendens ( $> 48^\circ$ ) (60,0 % vs. 15,5%; p <0,001) aufwiesen und bei denen eine selbstexpandierende Prothese (SEV) (83,3 % vs. 48,0%; p <0,001) verwendet wurde. Die Konversionsrate zur offenen Operation (14,8 % vs. 1,0 %; p<0,001) und die Mortalität der TVEM-Kohorte war signifikant erhöht (11,1 % vs. 2,0 %; p=0,002). 10 Patientinnen und Patienten wurden ins Follow-up eingeschlossen. Computertomographisch wurde in drei Fällen eine Penetration der

Aortenwand, in zwei Fällen thrombotische Auflagerungen (hypoattenuated leaflet thickening, HALT) nachgewiesen.

### **Zusammenfassung**

Ein horizontaler Abgang der Aorta ascendens, eine HFrEF und die Verwendung von SEV waren in der TVEM Kohorte häufiger. Neben der erhöhten intrahospitalen Mortalität erbrachten computertomographische Verlaufsuntersuchungen der Follow-up Kohorte den Nachweis potentieller Spätfolgen (Penetrationen der Aortenwand, HALT). Unmittelbare Konsequenzen hatte dies nicht. Thrombembolische Ereignisse nach TVEM sollten jedoch eine Computertomographie zur Untersuchung der dislozierten Prothese nachsichziehen.

## VII. Abstract (English)

**Introduction** Severe aortic stenosis is a common valvular heart disease, especially in elder patients. It accounts for 3.1% of deaths in the group of cardiovascular diseases. While up to the beginning of the 2000s surgical aortic valve replacement was the only available option, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been established as an alternative for more than 15 years. As promising as this therapeutic concept is – especially for high risk patients – severe complications still occur. Dislocation of TAVI prosthesis due to embolization and migration (TVEM) subsequently to removal of the delivery catheter belongs to the potentially life-threatening complications. The present research aims at contributing evidence about incidence, outcomes and possible predictive factors of TVEM in our TAVI center.

**Methods** In this retrospective, monocentric cohort study, we evaluated all patients undergoing TAVI in our center between July 2009 and July 2021 (n= 3757). The identified cases of TVEM were compared to a control cohort of 200 consecutive patients. Furthermore, we formed a follow-up cohort to allow for assessment of long-term consequences of TVEM. We performed computed tomography (CT) and echocardiography examinations to analyze position and function of the dislocated TAVI-prosthesis.

**Results** Among 3757 TAVI implantations during the observation period, 54 cases (1.4 %) of TVEM occurred. Compared with the control cohort, we did not observe statistically significant differences regarding demographic characteristics and most comorbidities. In the TVEM cohort, however, significantly more patients showed heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) (19.1% vs. 6.1%; p = 0.004) and a horizontal angle of the ascending aorta ( $> 48^\circ$ ) (60.0% vs. 15.5%; p <0.001). Furthermore, primary implantation of a self-expanding valve (SEV) was significantly more frequent (83.3% vs. 48.0%; p <0.001) in the TVEM cohort. Conversion rate to open heart surgery (14,8 % vs. 1,0 %; p<0,001) and in-hospital-mortality (11,1 % vs. 2,0 %; p=0,002) were significantly increased within the TVEM cohort. 10 patients were included in the follow-up. CT scans showed a protrusion of the stent through the aortic wall in three cases, and hypoattenuated leaflet thickening (HALT) in two cases.

**Summary** A horizontal angle of the ascending aorta, HFrEF and TAVI using a self-expanding valve were more frequent in the TVEM cohort. Alongside increased in-hospital-mortality, CT scans in the follow-up cohort revealed potential long-term complications (stent protrusion into the aortic wall, HALT) which did not have direct consequences. Thromboembolic events following TVEM should, however, give reason to perform a CT scan of the migrated or embolized prothesis.

# 1 Einleitung

## 1.1 Relevanz von Herz-Kreislaufkrankungen in Deutschland

Laut der aktuellen Auswertung des statistischen Bundesamtes waren im Jahr 2020 34,4% aller Todesfälle auf Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zurückzuführen. Diese stellten damit die häufigste Todesursache bei Erwachsenen dar, sogar noch vor neoplastischen Erkrankungen mit 23,5% (2). Innerhalb dieser Gruppe hatten nicht-rheumatische Aortenklappenerkrankungen wiederum einen Anteil von 3,1 % (3). Aufgrund des demographischen Wandels und einer immer weiter ansteigenden Lebenserwartung werden sämtliche Herz-Kreislaufkrankungen in den nächsten Jahrzehnten zusätzlich an Gewicht gewinnen. Denn allen ist gemeinsam, dass sie über einen längeren Zeitraum durch chronische und durch degenerative Prozesse entstehen.

## 1.2 Prävalenz und Ätiologie der hochgradigen Aortenklappenstenose

Auch bei der Aortenklappenstenose handelt es sich um eine, in den Industrienationen meist chronisch-degenerativ bedingte, daher vor allem das höhere Lebensalter betreffende Erkrankung, die mit stark beeinträchtigenden Symptomen einhergehen und bei ausbleibender Behandlung schließlich einen tödlichen Verlauf nehmen kann. Bezüglich der Epidemiologie stehen vor allem Daten aus den USA und Europa zur Verfügung. Die 2003 publizierte Studie „The Euro Heart Survey“ untersuchte bei 5001 aufgrund von Vitien in einer kardiologischen oder kardiochirurgischen Klinik hospitalisierten oder in entsprechenden Ambulanzen mindestens einmal pro Woche behandelten Patientinnen und Patienten die zugrundeliegende Erkrankung (4). In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nur einer erkrankten Klappe nahm die Aortenklappenstenose (AS) mit 43,1% den höchsten Anteil ein, gefolgt von der Mitralklappeninsuffizienz (MI) mit 31,5%, der Aortenklappeninsuffizienz (AI) mit 13,3% und der Mitralklappenstenose (MS) 12,1%. Eine weitere wichtige Subgruppe waren Patientinnen und Patienten mit mehreren erkrankten Klappen. Rechtskardiale Vitien traten nicht häufig auf (4). Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung – also hospitalisierte und nicht hospitalisierte Personen – konnten aufgrund des Studiendesigns jedoch nicht gezogen werden. Eine 2006 publizierte und für die Allgemeinbevölkerung der USA repräsentative Studie analysierte die Prävalenz mittel- bis

hochgradiger Vitien. Sie konnte zeigen, dass die MI mit 1,7% insgesamt das häufigste Vitium darstellte, gefolgt von der AI (0,5%), der AS (0,4%) und der MS (0,1%) (3). Demnach käme die MI im Hinblick auf die Allgemeinbevölkerung zwar am häufigsten vor. Die AS jedoch stellte der zuerst zitierten Studie zufolge das am häufigsten behandlungsbedürftige Vitium dar.

Die Prävalenz der AS nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Beträgt sie laut der Tromso Studie durchschnittlich 0,2% in der Alterskohorte von 50-59 Jahren, so sind es in der Kohorte von 60-69 Jahren 1,3%, in der Kohorte von 70-79 Jahren 3,9% und in der Kohorte von 80-89 Jahren bereits 9,8% (5).

Ätiologisch kommt vor allem degenerativen, zu einem geringeren Teil auch kongenitalen Prozessen entscheidende Bedeutung zu. Durch Fibrose und Kalzifikation kommt es zu einer zunehmenden Reduktion der Klappen-Öffnungsfläche und einer Steigerung des linksventrikulären Druckes. In Ländern mit einem schlecht entwickelten Gesundheitssystem spielt auch die rheumatische Aortenklappenstenose, die auf Streptokokken-Infektionen zurück geht, eine wichtige Rolle (6).

### 1.3 Klinik und Diagnostik der hochgradigen Aortenklappenstenose

Patientinnen und Patienten mit Aortenklappenstenose berichten über ein breites Spektrum von Symptomen. Dieses reicht von Beschwerdefreiheit auch bei höhergradigen Stenosen über Schwindel und Synkopen aufgrund zerebraler Minderperfusion, zunehmende Leistungsminderung, Angina pectoris und Dyspnoe, bis hin zum plötzlichen Herztod.

Auskultatorisch lässt sich ein spindelförmiges raues Systolikum, in der Regel mit Punktum maximum im 2. Intercostalraum rechts parasternal mit Ausstrahlung in die Karotiden feststellen. Im EKG können sich bei höhergradigen Aortenklappenstenosen Zeichen der Linksherzhypertrophie wie ein positiver Sokolow-Lyon-Index ( $S_{V1} + R_{V5}$  oder  $R_6 > 3,5$  mV) oder linkspräkordiale T-Negativierungen ( $V_{4-6}$ ) zeigen (6).

Entscheidende Bedeutung in der Diagnostik kommt der transthorakalen Echokardiographie (TTE) zu. Mit ihrer Hilfe kann eine Einschätzung der Klappenkalzifikation und hämodynamischer Parameter zur Graduierung der Aortenklappenstenose vorgenommen

werden. Hierzu zählen neben der Klappenöffnungsfläche (KÖF) auch die maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ), der mittlere Druckgradient ( $\Delta P_{mean}$ ), der Schlagvolumen-Index (SVi) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und die Wanddicke. Entsprechend der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2021 können vier übergeordnete Kategorien eingeteilt werden (7) (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1: Einteilung der hochgradigen Aortenklappenstenosen*

<b>Hochgradige AS</b>	<b>KÖF</b>	<b><math>\Delta P_{mean}</math></b>	<b>Vmax</b>	<b>LVEF</b>	<b>SVi</b>
<b>mit hohem Gradienten</b>	$\leq 1 \text{ cm}^2$ oder $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	$\geq 40 \text{ mmHg}$	$\geq 4,0$ m/s		
<b>mit geringem Fluss und niedrigem Gradienten bei reduzierter LVEF</b>	$\leq 1 \text{ cm}^2$	$< 40 \text{ mmHg}$	$\leq 4,0$ m/s	$< 50\%$	$\leq 35 \text{ ml/m}^2$
<b>mit geringem Fluss und niedrigem Gradienten bei erhaltener LVEF</b>	$\leq 1 \text{ cm}^2$	$< 40 \text{ mmHg}$	$\leq 4,0$ m/s	$\geq 50\%$	$\leq 35 \text{ ml/m}^2$
<b>mit normalem Fluss und niedrigem Gradienten bei erhaltener LVEF</b>	$\leq 1 \text{ cm}^2$	$< 40 \text{ mmHg}$	$\leq 4,0$ m/s	$\geq 50\%$	$> 35 \text{ ml/m}^2$

Zur weiteren Diagnostik können die Dobutamin-Stressechokardiographie, die transösophageale Echokardiographie (TEE) und Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) herangezogen werden. Während der Stressechokardiographie und der TEE vor allem bei nicht eindeutigen Befunden der TTE ein hoher Stellenwert zu kommt, ermöglicht die MSCT eine genaue Beurteilung der Anatomie und Dimensionen der Aortenwurzel, der Größe und Form des Aortenklappenannulus, des Risikos einer Koronarobstruktion, der Verteilung von Kalzifikationen und der Zahl der Taschen. Außerdem besitzt sie essentielle Bedeutung in der Evaluation verschiedener Zugangswege für eine etwaige interventionelle Aortenklappenimplantation. Hierbei sind Informationen über die minimalen luminalen Diameter, die atherosklerotische Plaquelast, Aneurysmen, Thromben, die Gefäßtorquierung sowie die thorakale und linksventrikuläre Anatomie relevant (7). Zur

Evaluation der patientenspezifischen OP-Fähigkeit werden in der Charité darüber hinaus regelhaft Prüfungen der Lungenfunktion und standardisierte Assessments der Gebrechlichkeit (Frailty-Tests) durchgeführt.

#### 1.4 Ansätze zur Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose

Während asymptotische Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose allgemein eine gute Prognose haben, verschlechtert sich diese bei Einsetzen von Symptomen drastisch. Die 2-Jahreüberlebensrate beträgt  $< 50\%$  (6), wenn kein Aortenklappenersatz durchgeführt wird. Bis zum heutigen Tage existiert keine medikamentöse Therapie, um diesen Prozess aufzuhalten oder auch nur zu verlangsamen (8). Noch bis Anfang des neuen Jahrtausends standen zur Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose lediglich operativ-herzchirurgische Verfahren zur Verfügung (= surgical aortic valve replacement, SAVR). Im Jahr 2002 konnte erstmals die perkutane Implantation einer Herzklappe in Aortenposition bei einem kritisch kranken 57-jährigen Patienten im kardiogenen Schock, mit subakuter Ischämie der Beine sowie Lungenkarzinom und chronischer Pankreatitis in der Vorgeschichte durchgeführt werden (9). In den folgenden Jahren wurde dieses Verfahren, welches Transcatheter Aortic Valve Replacement / Implantation (TAVR/ TAVI) benannt wurde, zunächst bei inoperablen Patientinnen und Patienten verwendet, für die ein konventioneller, offen-chirurgischer Eingriff schlicht nicht mehr infrage gekommen wäre (10). Seither konnte schrittweise das infrage kommende Patientinnen- und Patientenkollektiv erweitert werden.

#### 1.5 Evolution der TAVI-Prozedur

Zur Indikationsausweitung trugen in den letzten Jahren vor allem die PARTNER Trials (Placement of Aortic Transcatheter Valves) bei, die randomisiert-kontrolliert die Anwendung von TAVI und surgical aortic valve replacement (SAVR) zunächst bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen (PARTNER I), dann mit einem intermediären (PARTNER II) und schließlich einem niedrigen (PARTNER III) OP-Risiko verglichen. Der primäre Endpunkt war bei PARTNER I und II Tod jeglicher Ursache nach einem Jahr, bei PARTNER III ein Komposit-Outcome bestehend aus Tod, Schlaganfall und Rehospitalisierung nach einem Jahr. Die primäre Hypothese war die Nicht-Unterlegenheit von TAVI

gegenüber SAVR (11-13). Bei der PARTNER III Studie wurde zusätzlich die Überlegenheit geprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass TAVI 30 Tage nach dem Eingriff zu einer signifikant niedrigeren Rate an Schlaganfällen, Todesfällen und neuauftretendem Vorhofflimmern führte als SAVR. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei Implantationen permanenter Herzschrittmacher, moderater bis schwerer paravalvulärer Insuffizienzen und größerer Gefäßkomplikationen (13).

Anhand von Abbildung 1, die aus der Veröffentlichung der PARTNER Studie zu Hochrisiko Patientinnen und Patienten stammt, lässt sich das grundsätzliche therapeutische Prinzip einer TAVI nachvollziehen. Über einen Führungsdraht wird von der Punktionsstelle aus – z.B. A. femoralis – das Delivery System, welches an der Spitze die Klappenprothese trägt, retrograd durch die Aorta geschoben, so dass die TAVI-Prothese in der Nativklappenebene positioniert wird. Die exakte Positionierung gelingt mithilfe einer kurzen Phase von rapid-pacing, also einer hochfrequenten Stimulation über einen venös eingebrachten Schrittmacher oder alternativ durch elektrische Stimulation der Herzens über den Führungsdraht. Es kommt zu kurzen Phase mit niedrigem kardialen Auswurf. Die Prothese und der Ballon sind noch klein gefaltet. Erst durch die Inflation des Ballons dehnt sich auch die Prothese auf die benötigte Größe aus und ersetzt die sklerosierte Nativklappe (11). Das rapid pacing ist notwendig, damit der Ballon stabil seine Position halten kann (14). Andere TAVI-Typen sind in den Katheter hinein gefaltet und selbstexpandierend ohne Ballon. Bei ihnen ist meist kein rapid-pacing notwendig (6). Alternativ kommen transaortale, transaxilläre, transcarotidale, transcavale und transapikale Zugangswege infrage.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über häufig verwendete Klappentypen. Zu beachten ist die beständige Weiterentwicklung und Optimierung der Modelle. Man spricht in diesem Fall von first- bzw. next-/ oder second- und schließlich third-generation Versionen. Eine wesentliche Motivation für die Weiterentwicklung war unter anderem, dass die Prothesen der ersten Generation nach der Freisetzung nicht mehr repositioniert oder zurückgezogen werden konnten (14). Bislang besitzen nur Edwards-lifesciences und Medtronic Prothesen eine CE-Kennzeichnung für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risiko. Anzumerken ist, dass der Hersteller der Lotus-Prothese diese freiwillig zurückzog und dass auch Centera- und Direct-Flow Klappen nicht mehr verfügbar sind (15). Als Nachfolger der Direct-Flow-Prothese wurde 2021 das Modell Trilogy der Firma JenaValve in

der EU zur Behandlung von Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose oder -insuffizienz zugelassen (16).

Tabelle 2: Übersicht verschiedener TAVI-Prothesen

<b>Gene- ration</b>	<b>Name</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Material</b>	<b>Freisetzungsme- chanismus</b>
1.	Cribier- Edwards	Edwards Lifesciences	Pferdeperikard	ballonexpandierbar
2.	Sapien XT	Edwards Lifesciences	Rinderperikard	ballonexpandierbar
3.	Sapien 3	Edwards Lifesciences	Rinderperikard	ballonexpandierbar
3.	Sapien 3 Ultra	Edwards Lifesciences	Rinderperikard	ballonexpandierbar
1.	CoreValve	Medtronic	Schweineperikard	selbstexpandierend
2.	Evolut R	Medtronic	Schweineperikard	selbstexpandierend
3.	Evolut PRO	Medtronic	Schweineperikard	selbstexpandierend
2.	ACURATE neo	Boston Scientific	Schweineperikard	selbstexpandierend
3.	ACURATE neo 2	Boston Scientific	Schweineperikard	selbstexpandierend
2.	Portico	Abbot	Rinder-/Schweine- perikard	selbstexpandierend
3.	Navitor	Abbot	Rinderperikard	selbstexpandierend
1.	Lotus	Boston Scientific	Rinderperikard	Mechanische Ex- pansion
2.	Centera	Edwards Lifesciences	Rinderperikard	selbstexpandierend
2.	Trilogy	JenaValve	Schweineperikard	selbstexpandierend

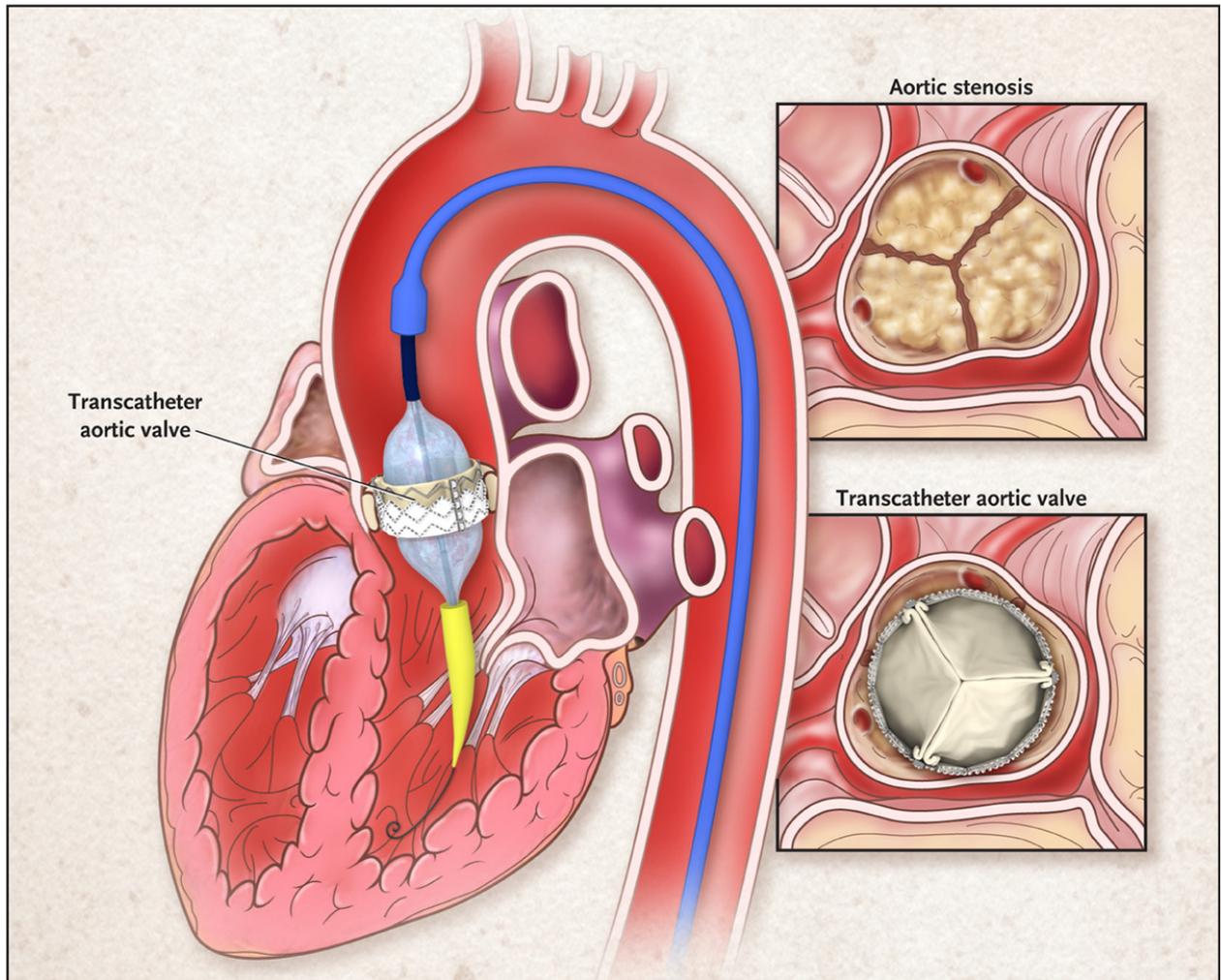


Abbildung 1: Transkatheter-Aortenklappenersatz - Reproduziert nach / reproduced from Smith CR, et. al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011 Jun 9;364(23):2187-98. doi:10.1056/NEJMoa1103510. Epub 2011 Jun 5, Copyright Massachusetts Medical Society mit Genehmigung der/ with permission from Massachusetts Medical Society (11).

Die Empfehlung, welches Verfahren des Klappenersatzes bei der jeweiligen Patientin/ dem jeweiligen Patienten anzuwenden ist, wird im interdisziplinären Herzteam, bestehend aus Ärztinnen und Ärzten der Kardiologie, Kardiochirurgie und Kardioanästhesie, ermittelt. Hierzu muss zunächst das Risiko einer möglichen Operation evaluiert werden. Dies gelingt zum einen mithilfe zweier Scores, des Society of Thoracic Surgeons-Score (STS) und des European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II). Erfasst werden mit ihrer Hilfe das Alter, relevante Komorbiditäten, die Symptomschwere und vorausgegangene kardiale Interventionen oder Operationen. Zusätzlich

berücksichtigt werden müssen die Gebrechlichkeit (Frailty), Porzellan-Aorta und Folgeschäden durch thorakale Bestrahlung (6).

## 1.6 Indikationen und Kontraindikationen zum Aortenklappenersatz

Laut der ESC Leitlinie von 2021 wird eine Intervention bei allen symptomatischen Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose mit erhöhten Gradienten (d.h. ein mittlerer transaortaler Gradient über 40 mmHg) oder mit niedrigen Gradienten, niedriger Flussgeschwindigkeit, reduziertem Schlagvolumenindex (unter 35 ml/m<sup>2</sup>) sowie reduzierter LVEF bei Nachweis einer kontraktiven Flussreserve – beispielsweise im Stresschokardiogramm empfohlen. Sie sollte im Falle symptomatischer Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose mit niedriger Flussgeschwindigkeit, niedrigem Gradienten sowie normaler LVEF oder reduzierter LVEF ohne kontraktile Flussreserve erwogen werden, wenn der Schweregrad mithilfe anderer Verfahren bestätigt werden kann – beispielsweise durch Bestimmung der Kalzifikationslast im CT. Ausgenommen werden Fälle, bei denen eine Intervention aufgrund von Begleiterkrankungen voraussichtlich nicht zu einer Verbesserung des Überlebens oder der Überlebensqualität führen würde oder wenn Komorbiditäten bestehen, aufgrund derer eine Lebenserwartung geringer als ein Jahr zu erwarten ist – zum Beispiel bei malignen Erkrankungen (7).

Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose wird eine Intervention empfohlen, falls zusätzlich eine reduzierte LVEF <50% ohne andere Ursache vorliegt, oder falls das Auftreten von Symptomen unter Belastung nachgewiesen werden kann. Eine Intervention sollte bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und reduzierter LVEF <55% ohne andere Ursache oder beim Abfall des Blutdrucks >20 mmHg unter Belastung erwogen werden. Ergeben sowohl Belastungstests als auch die Bestimmung der LVEF keine auffälligen Befunde, sollte eine Intervention bei niedrigem Risiko der Prozedur erwogen werden, falls eine besonders schwere hochgradige Aortenklappenstenose (mittlerer Druckgradient  $\geq$  60 mmHg oder  $V_{max} > 5$  m/s), eine schwerwiegende Klappenverkalkung (am besten im CT bestimmt) und ein Anstieg der  $V_{max} \geq 0,3$  m/s innerhalb eines Jahres, oder deutlich erhöhte BNP-Spiegel (oberhalb des dreifachen des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiches) vorliegen (7).

Bezüglich der Entscheidung, ob SAVR oder TAVI erfolgen sollte, verweist die Leitlinie zum einen auf die gewissenhafte Evaluation klinischer, anatomischer und prozeduraler Faktoren, sowie auf die Abwägung der Risiken und Vorteile des jeweiligen Verfahrens durch das Herzteam, stets bezogen auf den individuellen Menschen. Ein SAVR wird dabei grundsätzlich bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit niedrigem OP-Risiko (jünger als 75 Jahre und STS-PROM/ EuroScore II < 4%), oder wenn eine TAVI nicht durchführbar, die Patientin oder der Patient aber grundsätzlich operabel ist, empfohlen. Im Gegensatz dazu sollte bei Patientinnen und Patienten, die mindestens 75 Jahre alt sind, oder die ein erhöhtes OP Risiko (STS-PROM/ EuroScore II > 8%) haben, bzw. aus anderen Gründen inoperabel sind, eine TAVI erfolgen. Sind zusätzlich zur Versorgung der Aortenklappenstenose noch eine koronare Bypass-OP oder Eingriffe an der Aorta bzw. anderen Herzklappen notwendig, sollte ein SAVR bevorzugt durchgeführt werden (7).

Wurde die TAVI bis Mitte der 2000er Jahre nur in Einzelfällen durchgeführt, macht sie mittlerweile die Mehrheit der Eingriffe zur Behandlung einer hochgradigen Aortenklappenstenose aus. Eine landesweite französische Datenerhebung aus dem Jahr 2021 skizzierte, dass die Anzahl von Aortenklappenersatz-Eingriffen sich binnen eines Jahrzehnts verdoppelt hat und dass die TAVI seit 2018 zur dominanten Methode geworden ist (17).

## 1.7 Risiken und Komplikationen einer TAVI

So geeignet die TAVI-Prozedur gerade für ältere, multimorbide Patientinnen und Patienten ist, so können dennoch verschiedene Komplikationen auftreten. Eine Analyse des Deutschen Aortenklappenregisters (The German Aortic Valve Registry, GARY), untersuchte bei 13.860 konsekutiven Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 01.01.2011 und 31.12.2011 eingeschlossen wurden, die Rate verschiedener periprozeduraler Komplikationen (18). Die Ergebnisse wurden für Patientinnen und Patienten, die einen chirurgischen Aortenklappenersatz mit bzw. ohne gleichzeitige Bypass-Operation sowie eine transvaskuläre oder transapikale TAVI erhielten, dargestellt.

*Tabelle 3: Komplikationsrate verschiedener Verfahren des Aortenklappenersatzes nach einer Publikation des Deutschen Aortenklappenregisters 2011 (18)*

Komplikationen (%)	SAVR		TAVI	
	ohne CABG	mit CABG	transvas- kulär	transapi- kal
<b>Intrahospitale Mortalität</b>	2,1	4,5	5,1	7,7
<b>Koronarokklusion</b>	0,1	0,2	0,3	0,0
<b>Perikardtamponade</b>	0,05	0,0	1,4	0,2
<b>Prothesenembolisation</b>	0,0	0,0	0,6	0,3
<b>Vaskuläre Komplikationen</b>	1,8	2,3	15,9	2,0
<b>Konversion zur Sternotomie</b>	NA	NA	1,4	2,0
<b>Schlaganfall / Transitorische ischämische Attacke</b>	1,3	1,9	1,7	2,2
<b>Re-Thorakotomie</b>	6,9	7,6	0,9	4,4
<b>Akute Hämodialyse</b>	3,2	4,9	2,9	6,7
<b>Chronische Hämodialyse</b>	0,3	0,3	0,1	0,7
<b>Schrittmacherimplantation</b>	4,6	3,9	23,7	9,9

<b>0-2 Transfusionen</b>	70,6	58,0	88,5	74,6
<b>&gt; 2 Transfusionen</b>	29,4	42,0	11,5	25,4
<b>Residuelle AI I°</b>	-	-	55,5	38,6
<b>Residuelle AI II°-III°</b>	-	-	7,3	4,0

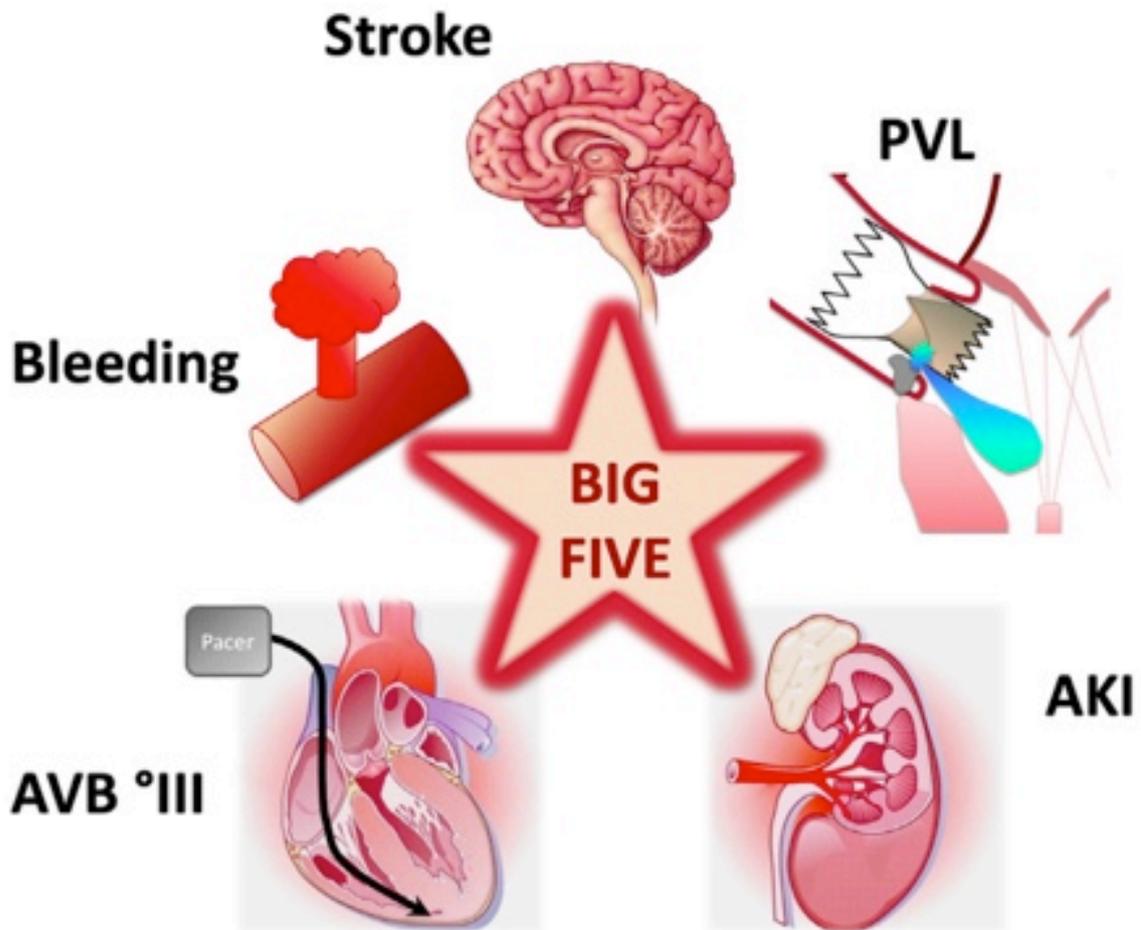
Als selten werden in der Literatur Komplikationen wie Annulusruptur oder Ventrikelruptur in <1% angegeben (6). Aktuellere Zahlen finden sich in einer Publikation von Arnold et al. aus dem Jahre 2019. Hier führten die Autorinnen eine Analyse von 3763 Patientinnen und Patienten aus der PARTNER 2 Studie durch (12, 19).

*Tabelle 4: Häufigkeit von kurzfristigen Komplikationen nach TAVI nach Arnold et al. 2019 (19)*

<b>Komplikation</b>	<b>Relative Häufigkeit</b>
Schwerer Schlaganfall	1,5 %
Leichter Schlaganfall	1,4 %
Lebensbedrohliche Blutung	6,9 %
Schwere Blutung	16,8 %
Lebensbedrohliches vaskuläres Ereignis	6,5 %
Neuer Schrittmacher	8,7 %
Akutes Nierenversagen, Std. 3	1,0 %
Moderate/ schwere paravalvuläre Leckage	8,1 %
Leichte Paravalvuläre Leckage	34,7 %

Durch die Herausgeber der entsprechenden Ausgabe des JACC: Cardiovascular Interventions werden die fünf häufigsten Komplikationen nach TAVI als „Big Five“ zusammengefasst und durch die nachstehende Abbildung 2 veranschaulicht. Neben den zuvor genannten Komplikationen kann es darüber hinaus auch zu einer Fehlplatzierung der TAVI-Prothese kommen. Diese wird im nächsten Abschnitt genauer erläutert.

**FIGURE 1** The Big 5 Periprocedural Complications That Significantly Impact Long-Term Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement



AKI = acute kidney injury; AVB = atrioventricular block;  
PVL = paravalvular leakage.

Abbildung 2: Die Big Five Komplikationen nach TAVI - reproduziert nach / reproduced from JACC Cardiovasc Interv., 2019 Feb 25;12(4):, Grube E, Sinning JM, The "Big Five" Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement Do We Still Have to Be Afraid of Them, 370-372., Copyright (2019), mit Genehmigung von/ with permission from Elsevier (20).

## 1.8 TAVI-Dislokationen

Als Gründe einer TAVI-Dislokation kommen ein falscher Freisetzungsort, eine Migration sowie eine Embolisation der TAVI infrage. Kappetein et al. 2012 definieren die Migration einer Klappe folgendermaßen: nach initial korrekter Positionierung bewegt sich die Klappenprothese von der ursprünglichen Position aorten- oder ventrikulwärts, wobei dies variable Konsequenzen nach sich ziehen kann. Im Gegensatz dazu wird eine Embolisation als ein Verrutschen der Prothese nach Freisetzung mit vollständigem Verlust des Kontaktes zum Aortenannulus verstanden (21). Der Zeitraum, indem dies geschieht kann von Minuten bis zu Tagen reichen (22, 23). Der Begriff „Dislokation“ fasst Migration und Embolisation zusammen. Weiterhin kann es auch zu einer ektopen Freisetzung kommen, wobei die Prothese primär nicht in der Aortenwurzel freigesetzt wird (23).

Dislokationen können seit Beginn der regelhaften Durchführung von TAVI beobachtet werden. Hierbei variieren die Konsequenzen erheblich. Sie reichen von klinisch weitgehend inapparenten Verläufen – z.B. bei sicherer Positionierung der dislozierten Prothese in der Aorta und Implantation einer zweiten Prothese in loco typico – bis hin zu verheerenden Komplikationen wie Kompromittieren des Blutflusses anderer Organe mit der Indikation zu einer notfallmäßigen Operation (22). Im seltenen Fall, dass die Prothese in den linken Ventrikel disloziert, ist ebenfalls in den meisten Fällen eine Not-Operation erforderlich (24). Meistens tritt die Dislokation bereits periinterventionell auf. Selten kann sie jedoch auch zeitlich verzögert auftreten und sich dann mit einer akuten Herzinsuffizienz oder einem kardiogenen Schock manifestieren (23).

Die Prothesendislokation ist eine seltene Komplikation. Laut einer Metaanalyse aus dem Jahre 2013, die die Ergebnisse von insgesamt 49 Studien zum Thema TAVI-Komplikationen untersuchte, trat sie bei 1,3% von insgesamt 3569 Patientinnen und Patienten auf. Hierbei kam es bei Edwards Sapien Prothesen (1,0%) seltener als bei CoreValve Prothesen (2,3%) zu einer Dislokation, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war (25). In der PARTNER Studie lag die Häufigkeit von Dislokationen insgesamt bei 1%, wobei eine hohe 30-Tage Mortalität von 27% festzustellen war (26).

In der Literatur sind verschiedene Gründe für eine Fehlplatzierung der Klappenprothese beschrieben worden. Eine spontane Migration oder Embolisation etwa kann sich ereignen, wenn die Größe des Aortenannulus falsch eingeschätzt und eine zu kleine Prothese ausgewählt oder sie zu hoch oder zu tief im Verhältnis zur Klappenebene implantiert wird. Bei ballonexpandierbaren Prothesen kann ein unzureichendes oder zu früh beendetes rapid-pacing zu einer Fehlplatzierung führen. Insbesondere sollte die vollständige Deflation des Ballons abgewartet werden. Als weitere Gründe sind ein vorgewölbtes hypertrophes intraventrikuläres Septum, eine Mitralklappenprothese oder eine schwere Kalzifikation des Mitralklappenannulus zu nennen (23).

Als Behandlungsmöglichkeiten der Fehlplatzierung einer selbstexpandierenden Klappe kommt der Rückzug in Richtung Aorta mittels eines Lasso-Katheters („Snare“) infrage (23). Dabei handelt es sich um eine spezielle Art von Katheter, die beispielsweise mittels dreier ein- und ausfahrbarer sowie rotierbarer Nitinol-Schlingen an der Spitze das Einfangen von Fremdkörpern innerhalb eines Blutgefäßes erlaubt. Bei selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Prothesen stellt eine weitere Möglichkeit die Implantation einer zweiten Klappe in valve-in-valve-Technik dar. Eine Embolisation in die Aorta kann in vielen Fällen durch Rückzug in die Aorta descendens mithilfe eines inflatierten Ballons behandelt werden. Hierbei ist es erforderlich, dass der Führungsdraht nicht zurückgezogen wird, um ein Umschlagen der Prothese zu vermeiden. Im Falle der Embolisation in den linken Ventrikel kommen die transapikale oder herzchirurgische Bergung infrage (23).

## 1.9 Fragestellung

Insgesamt stellen Dislokationen also eine zwar seltene, potenziell jedoch verheerende Komplikation bei TAVIs dar, über die es bisher noch nicht viele publizierte Studien gibt. Im Rahmen dieser Dissertation sollen TAVI-Dislokationen hinsichtlich ihrer Häufigkeit, Outcomes und möglicher prädiktiver Faktoren bei Patientinnen und Patienten des TAVI-Zentrums der Charité im Zeitraum von Juli 2009 bis Juli 2021 erforscht werden. Folgende Hypothesen und Fragestellungen wurden formuliert:

1. Anatomische und klinische Charakteristika erhöhen das Risiko für eine TVEM.

2. Welche grundlegenden Mechanismen liegen TAVI-Dislokationen zugrunde? Zur Visualisierung dieser Mechanismen sollten Beispiele aus den Fluoroskopie-Filmen der jeweiligen TAVI-Prozedur ausgewählt und gezeigt werden.
3. Bestimmte Komplikationen treten innerhalb der TVEM-Kohorte gegenüber der Kontrollkohorte häufiger auf.
4. Bestimmte Komplikationen der TVEM treten häufiger auf, wenn in eine offene Operation konvertiert werden muss.

In der Follow-up Kohorte sollte mithilfe der bildgebenden Verfahren die langfristige Lokalisation und mögliche strukturelle Veränderungen der dislozierten TAVI- Prothese analysiert werden.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie. Wir werteten alle Patientinnen und Patienten des TAVI Zentrums der Charité aus, die sich zwischen Juli 2009 und Juli 2021 einer TAVI Prozedur unterzogen. Insgesamt waren dies 3757 Patientinnen und Patienten. Wir definierten die Embolisation und Migration von TAVI Prothesen anhand der VARC-2 Kriterien (21).

Innerhalb dieses großen Kollektivs gelang die Identifikation von Interventionen mit Dislokation wie folgt: zunächst prüften wir, in welchen Fällen die Verwendung zweier Klappenprothesen erfolgte. Durch Sichtung der Implantationsbefunde und der Angiographiefilme konnten wir nachvollziehen, aus welchen Gründen dies geschah. Neben Dislokationen sind hier vor allem hochgradige paravalvuläre Insuffizienzen, Obstruktionen der Koronararterienabgänge mit willkürlicher Entfernung der zuerst implantierten Prothese, sonstige Dysfunktionen der Prothese oder Implantation je einer TAVI Prothese in Aorten- bzw. Mitralklappenposition zu nennen. Diese wurden demnach als Ausschlusskriterien festgelegt. Zusätzlich analysierten wir alle TAVI-Fälle mit chirurgischer Konversion und schlossen jene Fälle ein, bei denen eine Konversion durch eine TVEM bedingt war.

Zweitens bildeten wir aus den letzten 200 konsekutiven Patientinnen und Patienten vor dem Stichtag 29.05.2020 eine Kontrollkohorte. Als Ausschlusskriterien zählten hierbei eine aufgetretene Dislokation sowie das Fehlen einer Auswertung des TAVI-CTs. Zu evaluierende prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Dislokation wie Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, hämodynamische und anatomische Charakteristika der Aortenklappe bzw. der Aorta ascendens wurden für beide Kohorten in einer Datenbank erfasst. Bezüglich des Outcomes wurden bei beiden Kohorten darüber hinaus die folgenden Parameter aufgezeichnet: Konversion in offene Operation, periprozedurale Reanimation, Mortalität, Gefäßkomplikationen, Blutungen, Transfusionen, akutes Nierenversagen, Schrittmacher-Indikation, TIA, Schlaganfall, Obstruktion der Koronarostien, Ventrikelperforation, gedeckte Aortenperforation, Perikardtampnade, zweizeitige Interventionen/ Operationen. Primäre Quellen hierfür waren das Krankenhausinformationssystem der Charité,

i.s.h.med (Cerner), sowie das kardiovaskuläre Informationssystem, Centricity Cardio Workflow (GE Healthcare).

Zur besseren Veranschaulichung der Besonderheiten der Patientinnen und Patienten, bei denen nach TVEM in eine offene OP konvertiert werden musste, wurden diese Fälle deskriptiv skizziert. Weiterhin erfolgte der Versuch einer telefonischen Kontaktierung aller überlebenden Patientinnen und Patienten der Dislokationskohorte mit dem Angebot einer Teilnahme an einem Follow-up – bestehend aus einer transthorakalen Echokardiographie und einer Computertomographie (CT). Ziel dieser Untersuchungen war die Analyse morphologischer und hämodynamischer Eigenschaften der dislozierten Prothese wie z.B. ihrer aktuellen Position in der Aorta. Alle für das Follow-up einzuschließenden Patientinnen und Patienten mussten ärztlich über Sinn und Zweck der Studienteilnahme aufgeklärt werden und schriftlich ihr Einverständnis bestätigen. Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der aktuell gültigen Fassung der Deklaration von Helsinki (27) durchgeführt und durch die Ethikkommission der Charité sowie durch das Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt (Registrierungs-Nummer EA4/177/18).

## 2.2 Durchführung der Follow-up Echokardiographien und Computertomographien

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden im Echokardiographie-Labor der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte in Linksseitenlage und Rückenlage entsprechend der Empfehlungen des Expertenkonsensus der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) (28, 29) von einer/m einzelnen, erfahrenen UntersucherIn auf einem Vivid E95 (GE Vingmed, Horton, Norway) Sonographie Gerät mit einem M5S 1,5-4,5 Mhz Schallkopf durchgeführt.

Wie bereits in unserer Publikation (1) beschrieben, wurden die Computertomographien (CTs) nach folgendem Protokoll durchgeführt. Die CTs wurden unter Verwendung eines 320-row-detector CT System (Aquilion ONE Vision, Canon) und eines zweistufigen Bildgebungsprotokolls erstellt. Zunächst erfolgte ein Kardio CT. Dabei handelt es sich um ein EKG getriggertes volumetrisches Verfahren, welches einen fast vollständigen Herzzyklus aufzeichnet, d.h. 0-99% des RR-Abstands). Hierbei wird das gesamte Herz sowie die Aorta ascendens in kraniokaudaler Ausrichtung erfasst. Daraufhin fand ein Spiral-CT der thorakoabdominellen Arterien („Angio CT) statt. Pro Untersuchung wurden insgesamt 80

ml eines iodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 370, Bayer) unter Zuhilfenahme eines dual-head-power Injektors (Dual Shot GX, Nemoto Kyorindo) mit einer Flussrate von 4 ml/s gefolgt von einem Bolus von 40 ml isotonischer Kochsalzlösung mit derselben Flussrate injiziert. Der Scanner beinhaltet ein Verfahren des Bolustrackings, welches die CT Aufnahmen begann, sobald eine Verdünnung von 200 Hounsfield units (HU) in der Aorta descendens erreicht war. Die Aufnahmen erfolgten in Inspirationslage bei 135 kV Röhrenspannung, 660 mA Röhrenstromstärke und einer Rotationszeit von 275 ms. Durch unseren Kooperationspartner des Instituts für Radiologie der Charité am Campus Mitte, Herrn PD Dr. Lembcke, wurden die Aufnahmen mittels eines „standard soft tissue convolution kernel“ (FC 05) und des implementierten Rekonstruktions-Algorithmus (AIDR 3d, strong) bei einer Schichtdicke von 0,5 mm, einem Intervall von 0,5 mm und einer Bildmatrix von 512x512 rekonstruiert.

Die Aortenwurzeldimensionen, der Abgangswinkel der Aorta ascendens und der Verkalkungsgrad der Aortenklappentaschen wurden auf Basis der präinterventionellen EKG-getriggerten CTs mithilfe des Programmes 3mensio® Medical imaging software (Version 10.3, Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande) analysiert. In einer einzelnen transversalen Schnittebene der Aortenklappe wurden zunächst die drei Taschen markiert. Ein automatisch generiertes 3D-Modell erlaubte anschließend die genaue Definition der Klappenebene. Hierdurch war es möglich, Verkalkungen im LVOT, den Koronarostien und dem Mitralklappenannulus auszuschließen. In jedem Fall wurde individuell der Hounsfield-unit-(HU)-Bereich für die Messung des Calciumgehaltes festgelegt, da dieser stark davon abhängt, wie viel Kontrastmittel in der Aortenwurzel angekommen ist. Das Kalziumvolumen wurde daraufhin vom Programm in Kubikmillimeter berechnet. Ein Beispiel findet sich in Abbildung 3. Wir legten den Abgangswinkel der Aorta ascendens als den in der Koronarebene gemessenen Winkel zwischen der gedachten Längsachse durch Aortenwurzel / Aorta ascendens und der Horizontalen fest. Ein Winkel  $\geq 48^\circ$  wurde entsprechend der Arbeit von Abramowitz et al. 2016 (30), als horizontaler Abgang definiert. Abbildung 4 illustriert die Messmethode.

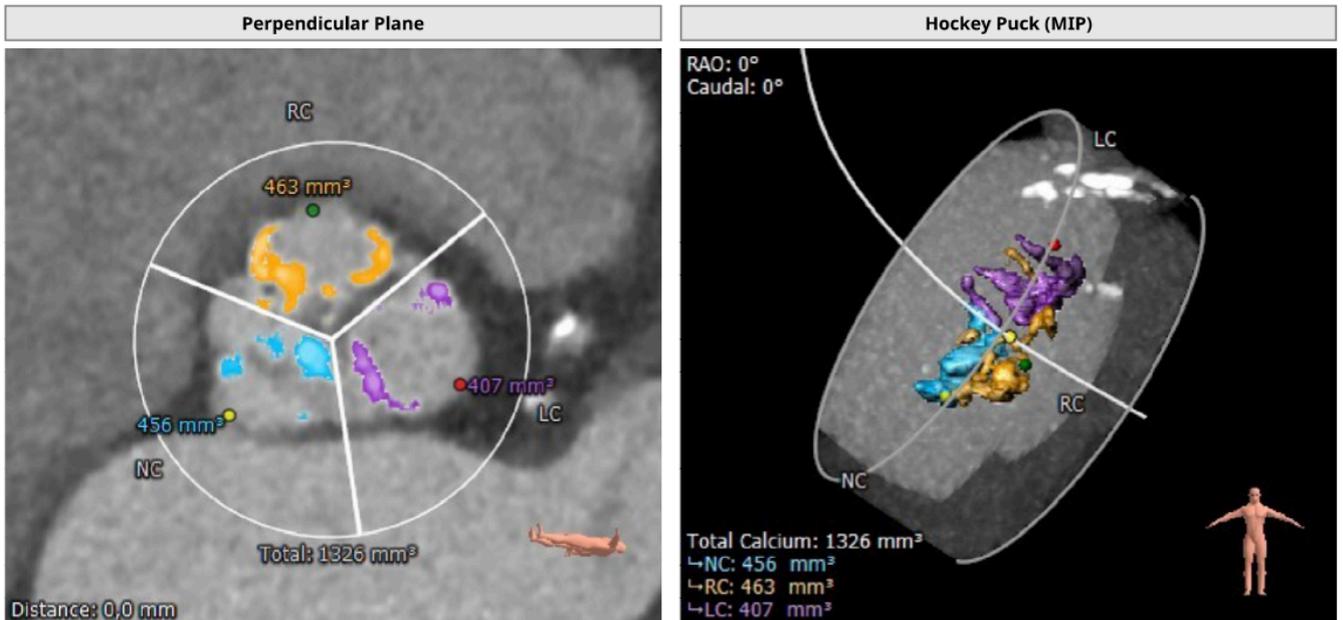


Abbildung 3: Messung des Verkalkungsgrades - mittels Farbcodierung lässt sich die Kalklast bezogen auf die jeweilige Tasche beurteilen. Nonkoronare (NCC), rechtskoronare (RCC) und linkskoronare (LCC) Tasche.

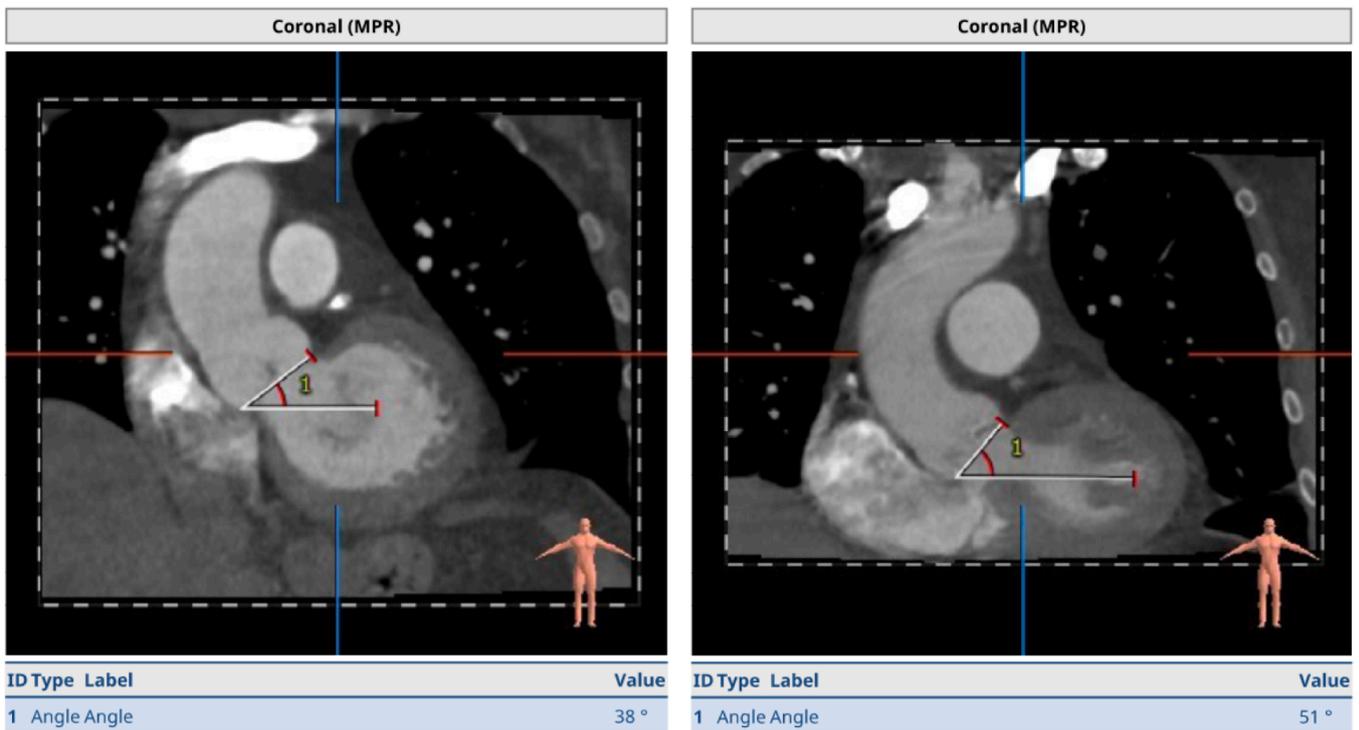


Abbildung 4: Messung des Aortenabgangswinkels. Das Beispiel links zeigt einen eher steilen, das Beispiel rechts einen horizontalen Abgang der Aorta ascendens.

### 2.3 Statistische Auswertung

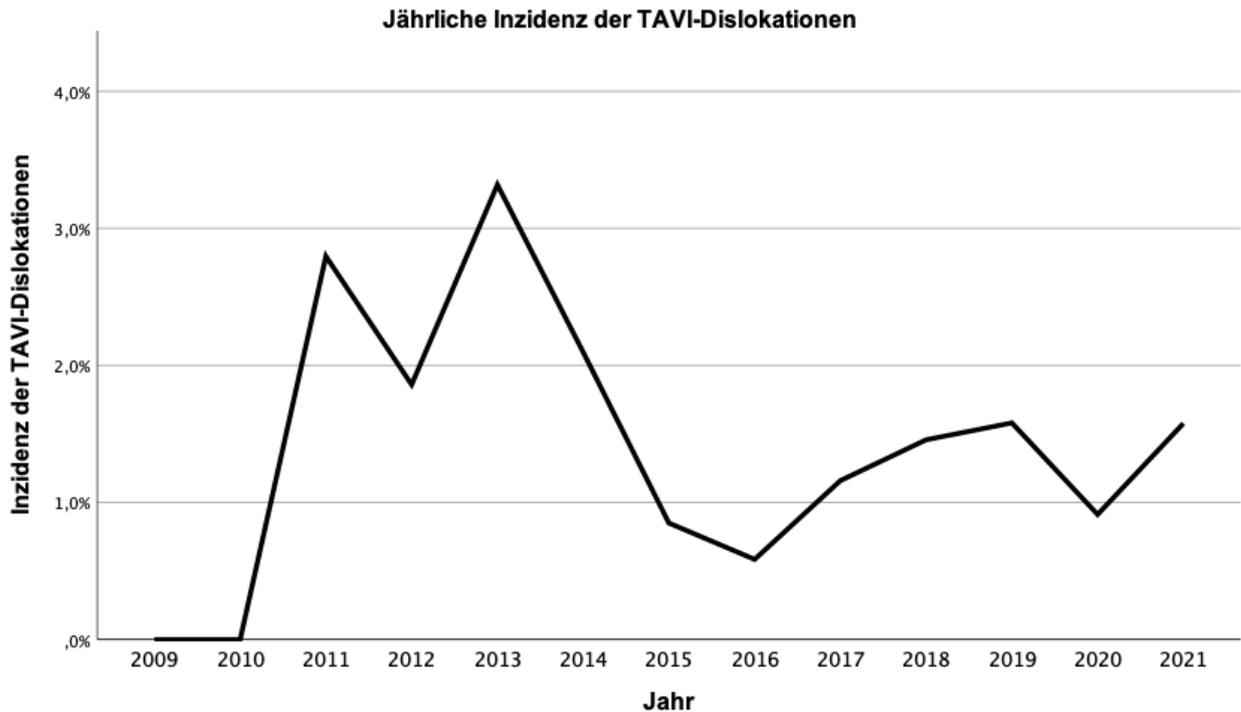
Die statistische Analyse erfolgte mittels des Programms Statistical Package for Social Studies (SPSS, IBM Corp, Released 2020, IBM SPSS Statistics for Mac OS, Version 27.0. Armonk, NY). Metrisch skalierte Variablen wurden mit dem t-Test für zwei unabhängige Stichproben analysiert. Bei den ordinal skalierten Variablen führten wir den Verteilungsvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test durch. Dichotom skalierte Variablen wurden durch einen Chi-Quadrat-Test verglichen. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant bewertet. Da es sich um eine retrospektive, hypothesengenerierende Auswertung handelt, sind die p-Werte als explorativ und nicht als beweisend zu verstehen. Daher wurde nicht für multiples Testen adjustiert. Auch die absolute und relative Inzidenz von TVEM in der Gesamtkohorte unseres TAVI Zentrums wurde bestimmt. Schließlich erfolgte noch eine Analyse des Zusammenwirkens verschiedener prädiktiver Faktoren mittels logistischer Regression. Neben dem Alter und Geschlecht wählten wir die  $V_{max}$ , den Freisetzungsmechanismus, das Vorliegen einer horizontalen Aorta und einer HFrEF aus, weil diese entweder in der vorliegenden Literatur als Einflussfaktoren demonstriert werden konnten (31, 32) oder Vorüberlegungen einen Zusammenhang suggerierten – z.B. dass eine besonders kleine Öffnungsfläche mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Dislokation führen müsste. Da vor allem in den ersten Fällen in der Dislokationskohorte die Echokardiographien und CT-Untersuchungen nicht so systematisch erfolgten wie zu späteren Zeitpunkten, fehlten hier einige Daten. Bei den Ergebnissen ist daher immer auch die in die Anzahl  $n$  der einfließenden Fälle beschrieben und die relative Häufigkeit wurde i.S. von „gültige Prozent“ angegeben.

Da der Einfluss eines horizontalen Abgangs der Aorta ascendens eine unserer Kernfragestellungen war, führten wir abschließend eine Reliabilitätsanalyse der Intra- und Interobserver-Variabilität der Winkelmessung mittels einer Berechnung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten durch. Hierzu wurden per Zufall insgesamt zehn Fälle aus der Dislokations- und der Kontrollkohorte ausgewählt. Jeder Fall wurde von drei Forschenden unserer Arbeitsgruppe unabhängig voneinander vermessen. Weiterhin maß derjenige, welcher die Messungen der Gesamtkohorte durchgeführt hatte, ein weiteres Mal den Winkel der o.g. zehn Fälle.

In den Tabellen im Ergebnis-Teil sind bei binär skalierten Variablen die absolute Häufigkeit, dahinter in Klammern die relative Häufigkeit angegeben. Bei metrisch skalierten Variablen wird der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und bei ordinal skalierten Variablen der Median und in Klammern der Interquartilsabstand in der Form (Drittes Quartil – erstes Quartil) genannt. Darunter steht jeweils die Anzahl  $n$ , der Patientinnen und Patienten zu denen Daten gefunden werden konnten und die deshalb in die Analyse mit einfließen konnten.

### 3 Ergebnisse

Für den Zeitraum von Juli 2009 bis Juli 2021 werteten wir alle 3757 konsekutiven Patientinnen und Patienten des TAVI-Zentrums der Charité aus. Beim Screening sahen wir, dass in 89 Fällen die Implantation von mehr als einer TAVI-Prothese erfolgt war. In 41 Fällen geschah dies aufgrund einer hochgradigen paravalvulären Leckage, einer Koronarobstruktion mit Notwendigkeit der Entfernung der Klappenprothese und Verwendung einer neuen Klappe, oder bei interventionellem Doppelklappenersatz (TAVI in Aorten- und Mitralklappenposition). In den übrigen 48 Fällen wurde die zweite Klappenprothese als Behandlung einer TVEM implantiert. In zwei dieser Fälle musste dennoch in eine offene Operation konvertiert werden. Darüber hinaus identifizierten wir 6 weitere Fälle direkter Konversionen in eine offene Operation, bei denen zuvor keine zweite TAVI-Prothese implantiert worden war. Letztlich blieben über den gesamten Zeitraum somit 54 Patientinnen und Patienten übrig, die eine zweite TAVI-Klappenprothese oder eine Konversion aufgrund einer Dislokation erhielten – im folgenden Dislokationskohorte genannt. Die Inzidenz von TAVI-Dislokationen betrug über den gesamten Beobachtungszeitraum somit 1,4%. In Abbildung 5 auf der folgenden Seite ist die Entwicklung der Inzidenz der TAVI-Dislokationen pro Jahr dargestellt. In 2009 (TAVI-Prozeduren n = 22) und 2010 (n = 96) traten keine Dislokationen auf. 2011 (n = 143) kam es erstmals zu einem Auftreten von TVEM. Die höchste Inzidenz wurde 2013 mit 3,3% erreicht. Ab 2015 pendelte sich die Inzidenz zwischen Werten von 0,8-1,6% der Fälle ein. Zu beachten ist, dass für 2021 die Anzahl der durchgeführten TAVIs bis einschließlich Juli 2021 (n = 317) zugrunde gelegt wurde.



*Abbildung 5: Jährliche Inzidenz der TVEM*

Retrospektiv – beginnend ab dem 29.05.2020 – schlossen wir 200 konsekutive Patientinnen und Patienten in eine Kontrollkohorte ein. In 13 Fällen lag keine Auswertung des TAVI-CTs vor, in einem Fall ereignete sich eine Dislokation. Diese Fälle wurden nicht in die Kontrollkohorte eingeschlossen.

Der Einschluss in die Follow-up Kohorte per Telefonakquise gelang bei 10 Patientinnen und Patienten. In vier Fällen waren die Patientinnen und Patienten aus gesundheitlichen Gründen nicht im Stande, teilzunehmen. Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten, deren Versterben uns bereits durch die Aktenlage bekannt war, kamen acht Fälle hinzu, in denen wir von Angehörigen vom Tod der Patientinnen oder Patienten erfuhren. Die übrigen Patientinnen und Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden. Abbildung 6 zeigt den Algorithmus der Kohortenerstellung als Flowchart.

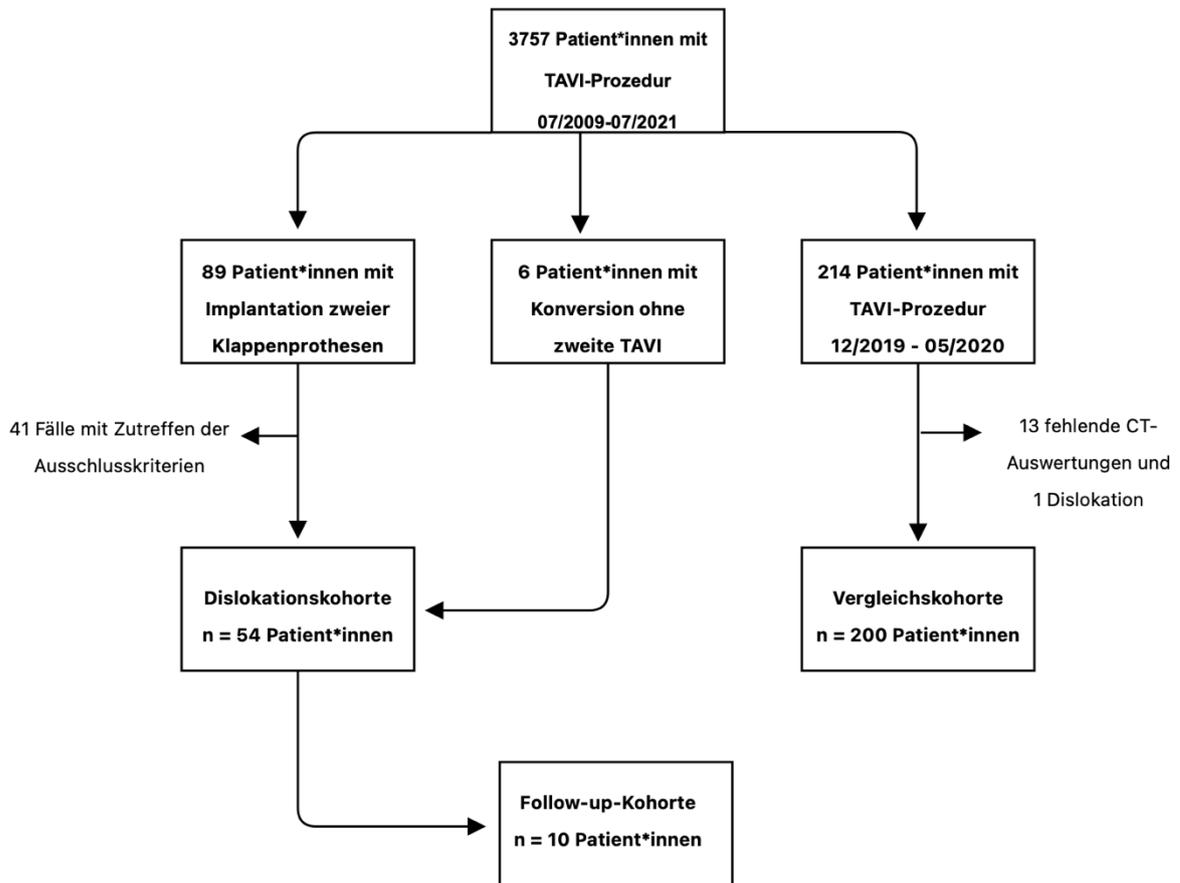


Abbildung 6: Algorithmus der Kohortenerstellung

### 3.1 Deskriptive Statistik der möglichen prädiktiven Faktoren

In den folgenden Tabellen findet sich der deskriptiv statistische Vergleich zwischen den Kohorten hinsichtlich beschreibender Charakteristika wie klinischen, hämodynamischen und anatomischen Parametern.

Tabelle 5: Klinische Baseline Charakteristika

	<b>Dislokationskohorte (n = 54)</b>	<b>Kontrollkohorte (n = 200)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Weibliches Geschlecht</b>	23 (42,6 %)	90 (45 %)	0,752
<b>Alter (Jahre)</b>	80,6 ± 6,4	80,5 ± 6,3	0,898
<b>Körpergröße (m)</b>	1,66 ± 0,1	1,68 ± 0,1	0,125
<b>Körpergewicht (kg)</b>	73,3 ± 16,6	78,3 ± 18,0	0,069
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,5 ± 5,2	27,6 ± 5,8	0,210
<b>LV-Hypertrophie</b>	44 (83,0 %) n = 53	149 (74,5 %) n = 200	0,195
<b>DM 2</b>	14 (25,9 %)	56 (28,0 %)	0,762
<b>DM 1</b>	0 (0,0 %)	2 (1,0 %)	0,461
<b>HLP</b>	38 (70,4 %)	146 (73,0 %)	0,701
<b>Art. HTN</b>	51 (94,4 %)	188 (94,0 %)	0,902
<b>KHK</b>	37 (68,5 %)	129 (64,5 %)	0,582
<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>	12 (22,2 %)	24 (12,0 %)	0,056
<b>pAVK</b>	13 (24,1 %)	29 (14,5 %)	0,093
<b>MI III°</b>	5 (9,3 %)	12 (6,0 %)	0,395

<b>Z.n. herzchirurgischer OP</b>	9 (16,7 %)	20 (10,0 %)	0,172
<b>Valve in valve-TAVI</b>	4 (7,4 %)	8 (4,0 %)	0,295
<b>Z.n. SM-/ICD Implantation</b>	8 (14,8 %)	25 (12,5 %)	0,653
<b>Z.n. Schlaganfall</b>	4 (7,4 %)	17 (8,5 %)	0,796
<b>CKD</b>	23 (42,6 %)	77 (38,5 %)	0,585
<b>Dialyse</b>	1 (1,9 %)	6 (3,0 %)	0,647
<b>Malignom</b>	10 (18,5 %)	40 (20,0 %)	0,808
<b>Nikotinabusus</b>	7 (13,0 %)	31 (15,5 %)	0,643
<b>OAK</b>	21 (38,9 %)	85 (42,5 %)	0,633
<b>DAPT</b>	10 (18,5 %)	24 (12,0 %)	0,212
<b>MAPT</b>	23 (42,6 %)	88 (44,0 %)	0,853

*BMI = Body-Mass-Index, DM 2 = Diabetes mellitus Typ 2, DM 1 = Diabetes mellitus Typ 1, HLP = Hyperlipoproteinämie, art. HTN = arterielle Hypertonie, KHK = koronare Herzkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, MI III = Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades, SM = Schrittmacher, ICD = Implantierbarer Cardiodefibrillator, CKD = Chronic kidney disease = Chronische Niereninsuffizienz, OAK = orale Antikoagulation, DAPT = duale antithrombozytäre Therapie, MAPT = mono antithrombozytäre Therapie*

Tabelle 6: Anatomische und hämodynamische Charakteristika

	<b>Dislokationskohorte (n = 54)</b>	<b>Kontrollkohorte (n = 200)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Horizontale Aorta</b>	24 (60,0 %) n = 40	31 (15,5 %) n = 200	<0,001
<b>Abgangswinkel der Aorta ascendens</b>	47,6 ± 10,9 n = 40	43,1 ± 7,3 n = 200	0,016
<b>Annulusfläche (mm<sup>2</sup>)</b>	437,9 ± 88,1 n = 25	459,9 ± 90,3 n = 200	0,250
<b>Annulusdiameter (mm)</b>	23,7 ± 2,2 n = 25	24,3 ± 2,4 n = 200	0,264
<b>Kalziumvolumen (mm<sup>3</sup>)</b>	963,3 ± 677,2 n = 35	948,8 ± 551,0 n = 200	0,890
<b>LVEF</b>	0,51 ± 0,1 n = 47	0,56 ± 0,1 n = 198	0,018
<b>HFrEF</b>	9 (19,1 %) n = 47	12 (6,1 %) n = 198	0,004
<b>V<sub>max</sub> (m/s)</b>	4,01 ± 0,9 n = 45	4,03 ± 0,7 n = 197	0,905
<b>ΔP<sub>mean</sub> (mmHg)</b>	41,7 ± 17,8 n = 46	41,65 ± 13,1 n = 196	0,996
<b>ΔP<sub>max</sub> (mmHg)</b>	68,7 ± 30,6 n = 42	67,0 ± 20,1 n = 188	0,735
<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	0,74 ± 0,3 n = 46	0,79 ± 0,3 n = 192	0,369
<b>AI III</b>	2 (4,3 %) n = 46	1 (0,5 %) n = 198	0,033

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, HFrEF = Heart Failure with reduced ejection fraction, V<sub>max</sub> = maximale Flussgeschwindigkeit, ΔP<sub>mean</sub> = mittlerer transvalvulärer Druckgradient, ΔP<sub>max</sub> = maximaler transvalvulärer Druckgradient, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, AK = Aortenklappe, AI III = Aortenklappeninsuffizienz dritten Grades

*Tabelle 7: Interventionsspezifische Unterschiede*

	<b>Dislokationskohorte (n = 54)</b>	<b>Kontrollkohorte (n = 200)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Transfemorale Zugang (TF)</b>	52 (96,3 %)	193 (96,5 %)	0,943
<b>BEV</b>	9 (16,7 %)	104 (52,0 %)	<0,001
<b>SEV</b>	45 (83,3 %)	96 (48,0 %)	<0,001

*BEV = Balloon-expandable Valve = ballonexpandierbare TAVI-Prothese, SEV = self-expanding valve = selbstexpandierende TAVI-Prothese*

Tabelle 8: Verteilung der Klappentypen und Inzidenz der TVEM

Klappentyp	Gesamt	TVEM	Inzidenz der TVEM
<b>alle</b>	3757	54	1,4 %
<b>Edwards Sapien XT</b>	302 (8,0 %)	6	2,0 %
<b>Edwards Sapien 3</b>	1444 (38,4 %)	2	0,14 %
<b>Medtronic CoreValve</b>	625 (16,6 %)	17	2,7 %
<b>Medtronic Evolut R/ PRO</b>	496 (13,2 %)	13	2,6 %
<b>Abbott Portico/ Navitor</b>	806 (21,5 %)	16	2,0 %
<b>andere (Acurate Neo, Allegra, Directflow, Centera, Lotus)</b>	84 (2,2 %)	0	0,00 %
<b>gesamt BEV</b>	1746 (46,5 %)	8	0,5 %
<b>gesamt SEV</b>	2011 (53,5 %)	46	2,3 %

BEV = ballonexpandierbare TAVI-Prothese, SEV = selbstexpandierende TAVI-Prothese

Zusammenfassend ergaben sich für demographische Daten (Tabelle 5) – wie biologisches Geschlecht, Alter, BMI – sowie für zahlreiche Pathologien, die entweder zur Entstehung von Aortenklappenstenosen beitragen – wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie – oder häufig anzutreffende Komorbiditäten – wie stattgehabte herzchirurgische Eingriffe, Implantationen von Schrittmachern oder Implantierbaren Cardiodefibrillatoren (ICD) – keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine

vorbestehende Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung zeigte keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Dislokation.

Auch bei den zur Graduierung der Aortenklappenstenose herangezogenen hämodynamischen Parametern (Tabelle 6) – KÖF,  $V_{\max}$ ,  $\Delta P_{\text{mean}}$  – sowie anatomischen Charakteristika wie Annulusfläche und -diameter sowie Kalziumvolumen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz zeigte sich in der Dislokationskohorte signifikant häufiger ( $p=0,033$ ). In Tabelle 7 sind Abweichungen im interventionellen Vorgehen dargelegt. Hier wird unter anderem deutlich, dass der gewählte Zugangsweg beider Kohorten in über 96 % der Fälle transfemoral war.

Tabelle 8 veranschaulicht, welche Klappentypen in der Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten unseres TAVI-Zentrums verwendet wurden und wie häufig hier jeweils TVEM auftraten. Die Inzidenz für das Auftreten einer TVEM betrug insgesamt 1,4 % - mit großen Unterschieden zwischen den verschiedenen Klappentypen. Am häufigsten wurden TAVI-Prothesen der Firma Edwards (ballonexpandierend, BEV), gefolgt von Medtronic und Abbott (beide selbstexpandierend, SEV) verwendet. Auf die Gesamtzahl der TAVI-Prozeduren bezogen, lag die Inzidenz einer TVEM bei Verwendung einer SEV bei 2,3 %, bei Verwendung einer BEV bei 0,5 %. Auch die Analyse unserer Dislokations- und Kontrollkohorte zeigt einen Zusammenhang zwischen dem verwendeten Klappentyp und dem Auftreten einer Dislokation an. In 85,2 % der Dislokationskohorte wurde primär eine selbstexpandierende Klappe verwendet, in 14,8 % eine ballonexpandierbare Klappe. In der Kontrollkohorte waren dies 47,5 % SEV und 52,5 % BEV ( $p<0,001$ ). Die Verteilung verschiedener Klappentypen in der Kontrollkohorte entsprach weitgehend der Gesamtkohorte von 3757 Patientinnen und Patienten von 2007-2021 (2011 SEV; 46,5 % und 1746 BEV; 53,5 %).

Eine Vorerkrankung, die in der Dislokationskohorte häufiger vorkam als in der Kontrollkohorte, war eine Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (19,1 % vs. 6,1 %;  $p=0,004$ ). Die LVEF war in der Dislokationskohorte im Mittel stärker eingeschränkt ( $51 \% \pm 14\%$  vs.  $56 \% \pm 10 \%$ ;  $p=0,018$ ). Deutliche Unterschiede traten vor allem auch beim Abgangswinkel der Aorta ascendens zu Tage. Dieser lag im Mittel in der Dislokationskohorte höher als in der Kontrollkohorte ( $47,6 \pm 10,9$  vs.  $43,1 \pm 7,3$ ;  $p=0,016$ ). Vor allem die dichotome

Einteilung, wonach eine horizontale Aorta ab einem Winkel > 48° vorliegt, traf in der Dislokationskohorte häufiger zu (60,0 % vs. 15,5 %; p<0,001)

### 3.2 Inter- und Intraobserver-Variabilität der Aortenwinkel-Messung

Es wurden per Zufall zehn Fälle aus der Dislokations- und Kontrollkohorte ausgewählt. Die Messungen wurden von drei ÄrztInnen unserer Forschungsgruppe durchgeführt. Die Messergebnisse werden in Tabelle 9 wiedergegeben. Die Fälle sind in Spalte 1 dargestellt. Die Buchstaben D, F und P stehen für die Forschenden, die die Messung durchführten. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Reliabilitätsanalyse.

*Tabelle 9: Messungen der 10 zufällig ausgewählten Fälle*

<b>Fall</b>	<b>D</b>	<b>F</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>
<b>A</b>	59	60	45	44
<b>B</b>	57	55	50	52
<b>C</b>	53	55	47	47
<b>D</b>	43	37	32	35
<b>E</b>	42	45	46	47
<b>F</b>	43	43	37	35
<b>G</b>	52	54	37	40
<b>H</b>	42	50	45	45
<b>I</b>	49	49	56	53
<b>J</b>	47	49	37	40

Tabelle 10: Reliabilitätsanalyse

	Korrelation	CI 95%
<b>Interobserver (D; F; P1)</b>	0,72	0,23-0,92
<b>Intraobserver (P1; P2)</b>	0,97	0,9-0,99

### 3.3 Logistische Regression

Tabelle 11: Logistische Regression

	Regressionskoeffizient	p-Wert	OR	CI 95 %
<b>Weibliches Geschlecht</b>	0,08	0,85	1,08	0,46-2,55
<b>Alter (Jahre)</b>	-0,4	0,22	0,96	0,90-1,02
<b>Vmax (m/s)</b>	0,05	0,87	1,05	0,57-1,93
<b>SEV</b>	1,96	<0,001	7,12	1,64-19,17
<b>HFrEF</b>	0,86	0,23	2,36	0,59-9,46
<b>Horizontale Aorta</b>	2,30	<0,001	9,93	4,14-23,81
<b>Konstante</b>	-0,76	0,79	0,47	

Das assoziative Zusammenwirken verschiedener prädiktiver Faktoren, von denen wir a priori einen Einfluss auf das Eintreten einer Dislokation vermuteten, untersuchten wir mithilfe einer logistischen Regression. Die Ergebnisse dieser Analyse finden sich in Tabelle 11. Für das Geschlecht (OR 1,08; 95 % CI 0,46-2,55), die Vmax (OR 1,05; 95 % CI 0,57-1,93) und das Alter (OR 0,96; 95 % CI 0,90-1,02) ergaben sich keine statistisch

signifikanten Unterschiede. Für das Vorliegen einer HFrEF ergab sich eine 2,36fach erhöhte Wahrscheinlichkeit (95 % CI 0,59-9,46) für das Auftreten einer Dislokation. Dies stellt eine Tendenz ohne statistische Signifikanz dar. Bei Vorliegen einer horizontalen Aorta war die Chance für das Auftreten einer Dislokation um das 9,93fach (95 % CI 4,14-23,81) erhöht. Die Verwendung einer selbstexpandierenden TAVI-Prothese ging mit einer 7,22fach erhöhten Wahrscheinlichkeit (95 % CI 1,64-19,17) für ein Dislokationsereignis einher.

### 3.4 Deskriptive Statistik der Outcome Parameter

In der folgenden Tabelle 12 findet sich der deskriptiv statistische Vergleich zwischen den Kohorten hinsichtlich ausgewählter Outcome-Parameter.

*Tabelle 12: Outcome Parameter*

	<b>Dislokationskohorte (n = 54)</b>	<b>Kontrollkohorte (n = 200)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Konversion</b>	8 (14,8 %)	2 (1,0 %)	<0,001
<b>Reanimation</b>	9 (16,7 %)	6 (3,0 %)	<0,001
<b>Mortalität</b>	6 (11,1 %)	4 (2,0 %)	0,002
<b>Gefäßkomplikationen</b>	5 (9,3 %)	18 (9,0 %)	0,95
<b>Jede Blutung</b>	14 (25,9 %)	21 (10,5 %)	0,004
<b>Schwere Blutung</b>	7 (13,0 %)	8 (4,0 %)	0,01
<b>Transfusionen</b>	7 (13,0 %)	13 (6,5 %)	0,12
<b>Akutes Nierenversagen</b>	10 (18,5 %)	14 (7,0 %)	0,01

<b>Permanente Herzschrittma- cher-Implantation</b>	9 (16,7 %)	34 (17,0 %)	0,95
<b>TIA</b>	2 (3,7 %)	2 (1,0 %)	0,16
<b>Schlaganfall</b>	2 (3,7 %)	3 (1,5 %)	0,3
<b>Obstruktion der Koronarostien</b>	6 (11,1 %)	1 (0,5 %)	<0,001
<b>Ventrikelperforation</b>	1 (1,9 %)	1 (0,5 %)	0,32
<b>Gedeckte Aortenperforation</b>	1 (1,9 %)	1 (0,5 %)	0,32
<b>Perikardtamponade</b>	1 (1,9 %)	0 (0 %)	0,05
<b>Zweizeitige Operation</b>	3 (5,6 %)	1 (0,5 %)	0,008

Nach TVEM musste im Vergleich zur Kontrollkohorte statistisch signifikant häufiger in eine offene Operation konvertiert werden (14,8 % vs. 1,0 %;  $p < 0,001$ ). Auch kam es in der Dislokationskohorte statistisch signifikant häufiger zur Notwendigkeit einer periinterventionellen Reanimation (16,7 % vs. 3,0 %;  $p < 0,001$ ). Während in der Kontrollkohorte nur 2 % der Patientinnen und Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes verstarben, betrug die intrahospitale Mortalität in der TVEM-Kohorte 11,1 %, was einen statistisch signifikanten Unterschied darstellt ( $p = 0,002$ ). Darüber hinaus traten nach TVEM statistisch signifikant häufiger Blutungen (25,9 % vs. 10,5 %;  $p = 0,004$ ) – auch schwere Blutungen (13,0 % vs. 4,0 %;  $p = 0,01$ ) und ein akutes Nierenversagen (18,5 % vs. 7,0 %;  $p = 0,01$ ) auf. Eine Obstruktion der Koronarostien lag nach TVEM in sechs Fällen vor, während es in der Kontrollkohorte nur in einem Fall dazu kam (11,1 % vs. 0,5 %;  $p < 0,001$ ). Auch dies ist ein statistisch signifikanter Unterschied. Im Gegensatz dazu waren die Notwendigkeit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, die Indikation zu einer Schrittmacher-Implantation nach TAVI, das Auftreten von Gefäßkomplikationen, transitorisch-ischämischer Attacken, Schlaganfällen, einer Ventrikelperforation, einer gedeckten Aortenperforation und einer Perikardtamponade in beiden Kohorten ähnlich

häufig. Innerhalb der TVEM-Kohorte führten wir eine Subgruppenanalyse durch, um die Häufigkeit ausgewählter Outcome Parameter in Abhängigkeit davon zu untersuchen, ob eine Konversion stattfand. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 13 dargelegt. Demnach waren die Mortalität (37,5 % vs. 6,5 %;  $p=0,01$ ) sowie die Häufigkeit von Blutungsereignissen (62,5 % vs. 19,6 %;  $p=0,01$ ) und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (62,5 % vs. 4,3 %;  $p<0,001$ ) bei Fällen, die mittels Konversion behandelt werden mussten, statistisch signifikant erhöht. Gefäßkomplikationen und periinterventionelle Reanimationen waren ähnlich häufig in beiden Gruppen.

*Tabelle 13: Analyse ausgewählter Outcome Parameter innerhalb der TVEM-Kohorte*

	<b>Konversion (n = 8)</b>	<b>interventionelle Therapie (n = 46)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>	3 (37,5 %)	3 (6,5 %)	0,01
<b>Periinterventionelle Reanimationen</b>	2 (25,0 %)	7 (15,2 %)	0,5
<b>Gefäßkomplikationen</b>	1 (12,5 %)	4 (8,7 %)	0,7
<b>Blutungen</b>	5 (62,5 %)	9 (19,6 %)	0,01
<b>Schwere Blutungen</b>	5 (62,5 %)	2 (4,3 %)	<0,001
<b>Transfusionen</b>	5 (62,5 %)	2 (4,3 %)	<0,001

### 3.5 Mechanismen der TVEM

Mittels einer eingehenden Analyse der Implantationsberichte und Angiographiefilme gelang es, fünf grundlegende Mechanismen zu identifizieren, durch die es zu einer Dislokation bzw. Embolisation kam. Die Verteilung dieser Mechanismen ist in der folgenden Abbildung 7 dargestellt.

1. Spontane Embolisation in die Aorta ascendens („pop-up“)

2. Migration in den linken Ventrikel
3. Akzidenteller Rückzug der TAVI Prothese während der Entfernung des Delivery-Systems aufgrund einer inkompletten Freisetzung der Klappe
4. Embolisation während der Postdilatation
5. Embolisation durch „exit-block“ des temporären Schrittmachers während der Implantation

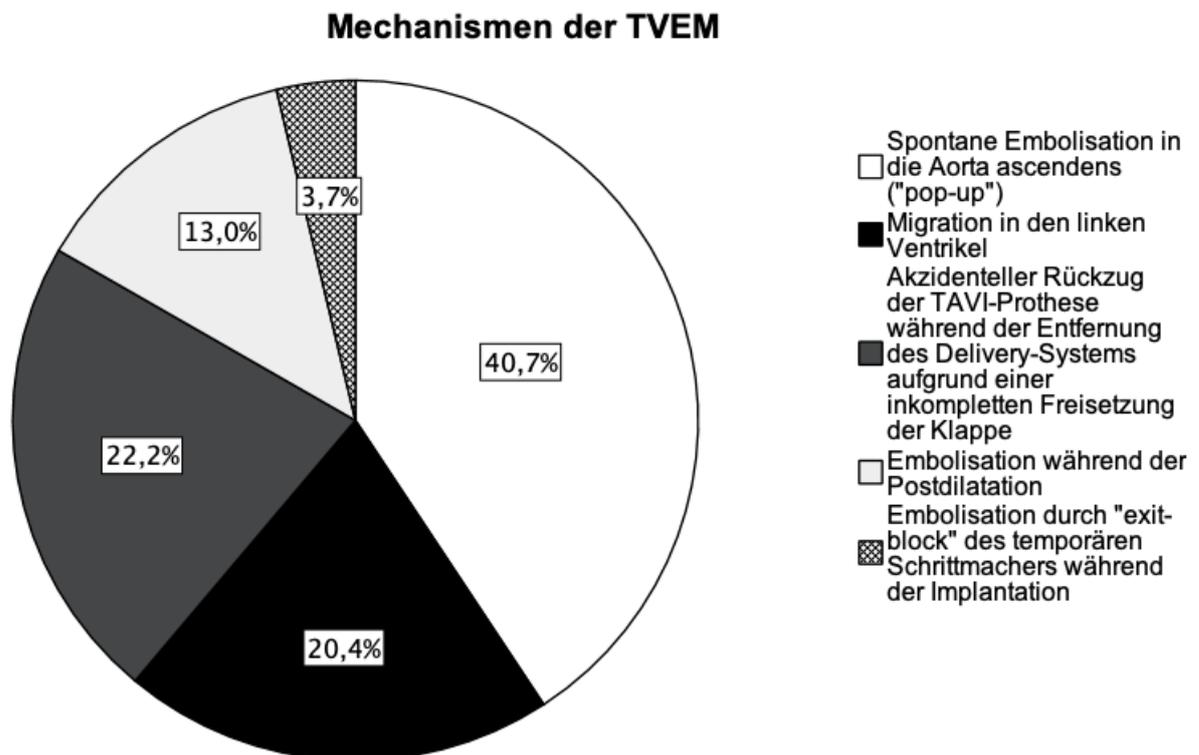


Abbildung 7: Mechanismen der TVEM

Es wird deutlich, dass bei der deutlichen Mehrzahl (40.7 %) der Fälle eine spontane Embolisation in die Aorta ascendens („pop-up“) zugrunde lag. Die Migration in den linken Ventrikel (20,4 %) und der akzidentelle Rückzug der TAVI-Prothese während der Entfernung des Delivery-Systems aufgrund einer inkompletten Freisetzung der Klappe (22,2 %) kamen in etwa gleich häufig vor. Seltener war die Postdilatation (13,0 %) ursächlich. Nur in 3,7 % (n = 2) fand eine Embolisation durch einen „exit-block“ des temporären Schrittmachers während der Implantation statt. Unter einem „exit-block“ wird allgemein verstanden, dass ein Herzschrittmacher trotz ordnungsgemäßer Programmierung und Funktionsweise keine Erregung des Myokards auslöst. Bezogen auf den temporären Schrittmacher bei einer TAVI-Prozedur könnte beispielsweise der Kontakt zwischen

Elektrode und Myokard unterbrochen sein, so dass die hochfrequente Stimulation mit dem Ziel eines vorübergehend niedrigen kardialen Auswurfs nicht übergeleitet werden kann. Somit wäre die stabile Positionierung der TAVI-Prothese deutlich erschwert. Im Folgenden finden sich für jeden der TVEM-Mechanismen ausgewählte Beispielbilder aus den Fluoroskopiefilmen der jeweiligen TAVI-Prozeduren.

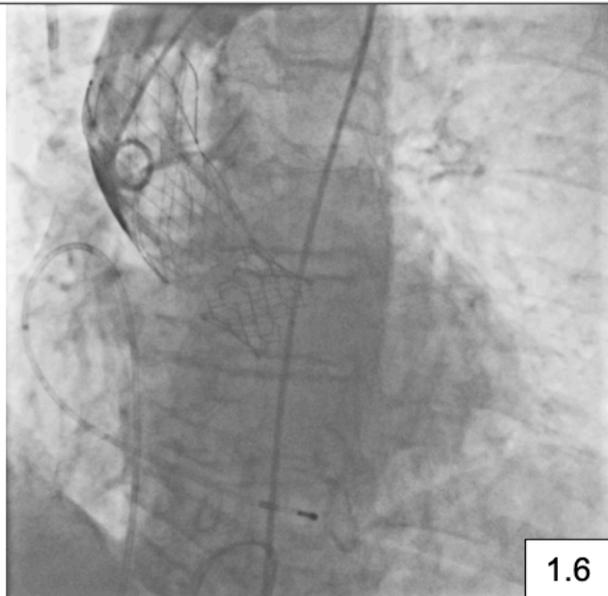
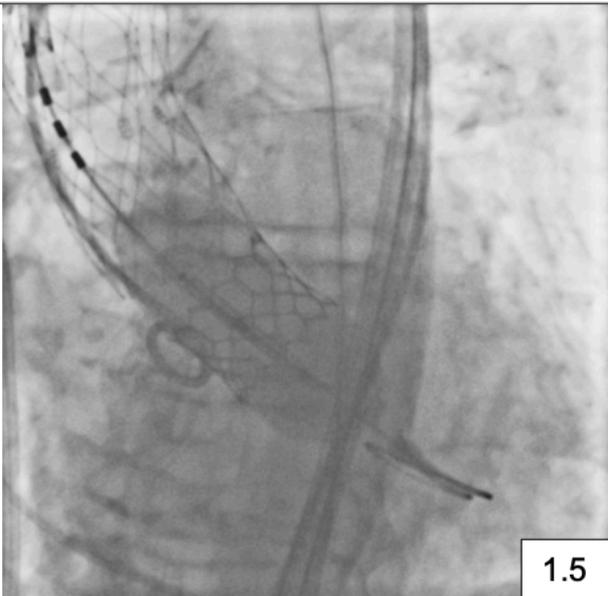
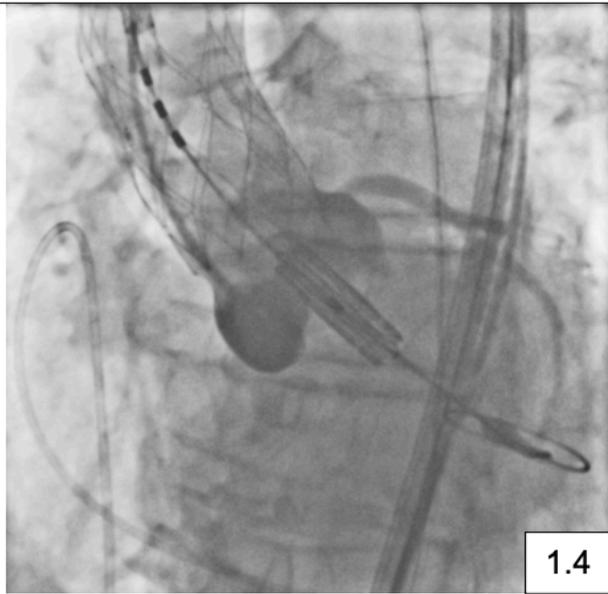
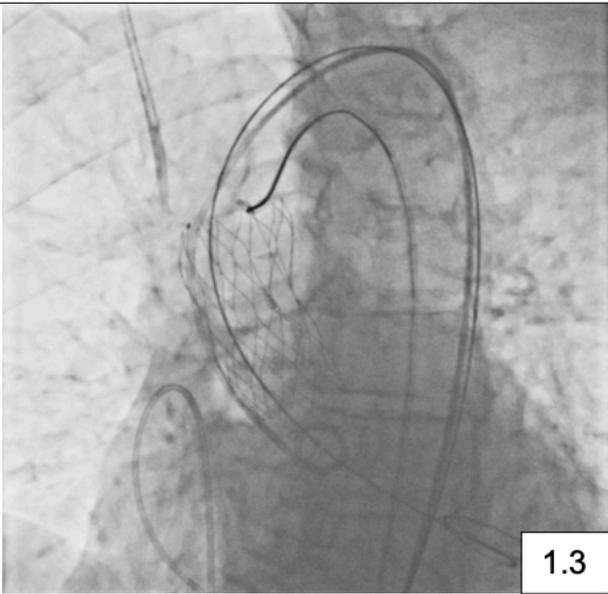
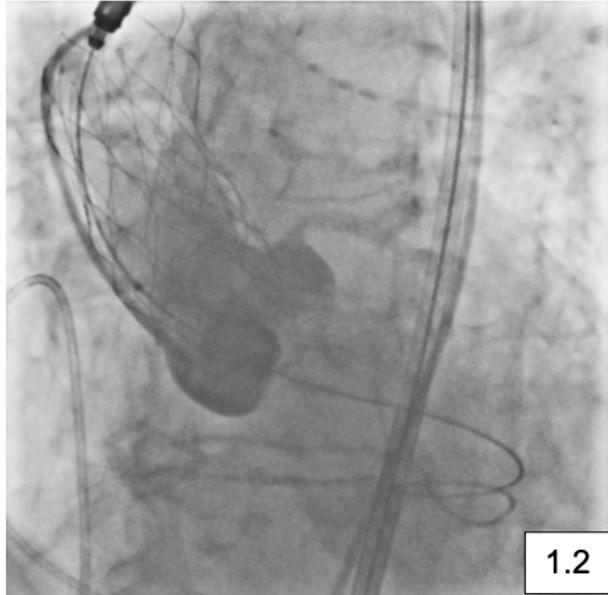
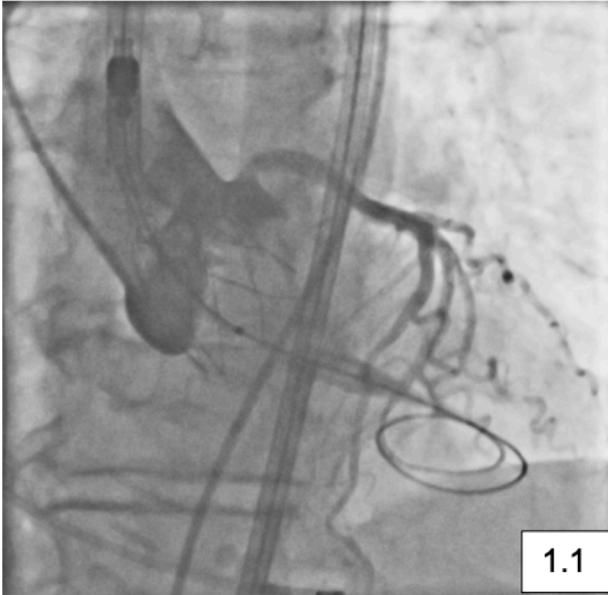


Abbildung 8 Beispiel für den TVEM-Mechanismus 1: Spontane Embolisation in die Aorta ascendens („pop-up“). 1.1 Entfaltung der selbstexpandierenden Prothese (SEV) in loco typico; 1.2 TAVI-Prothese in Aorta liegend nach „pop-up“; 1.3 Sicherung mittels „Snare“; 1.4 Vor Entfaltung der zweiten – ballonexpandierbaren – Prothese (BEV); 1.5 Entfaltung der BEV; 1.6 Zwei Prothesen in situ

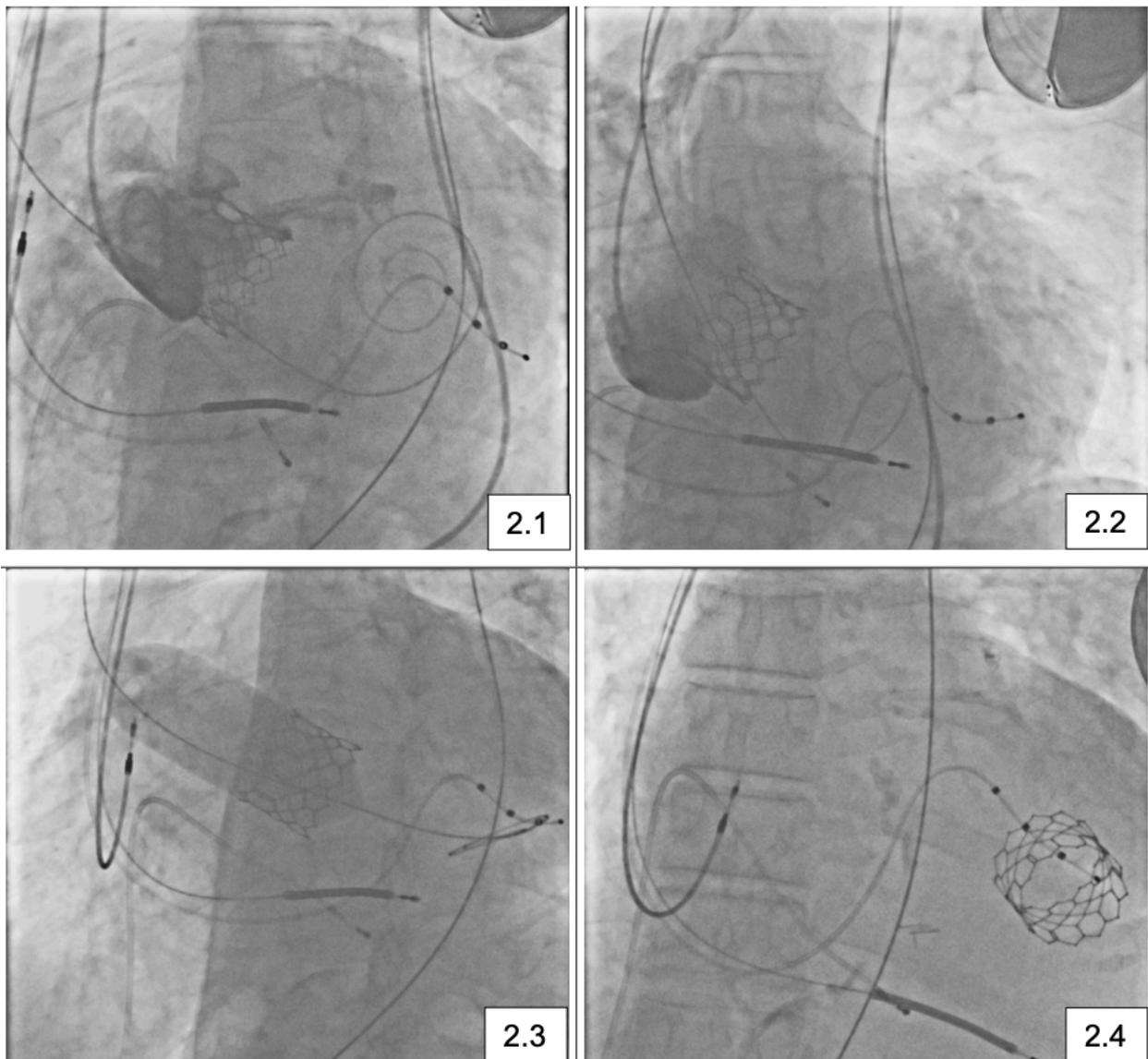


Abbildung 9: Beispiel für den TVEM-Mechanismus 2: Migration in den linken Ventrikel. 2.1 TAVI in loco typico nach Freisetzung; 2.2 Migration LVOT-wärts; 2.3 Versuch der Nachdilatation, um eine weitere Migration zu verhindern; 2.4 Endgültige Position der TAVI im linken Ventrikel vor Konversion

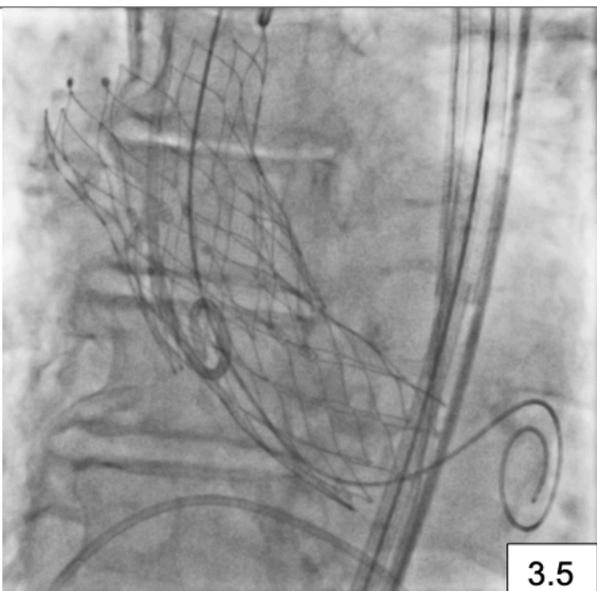
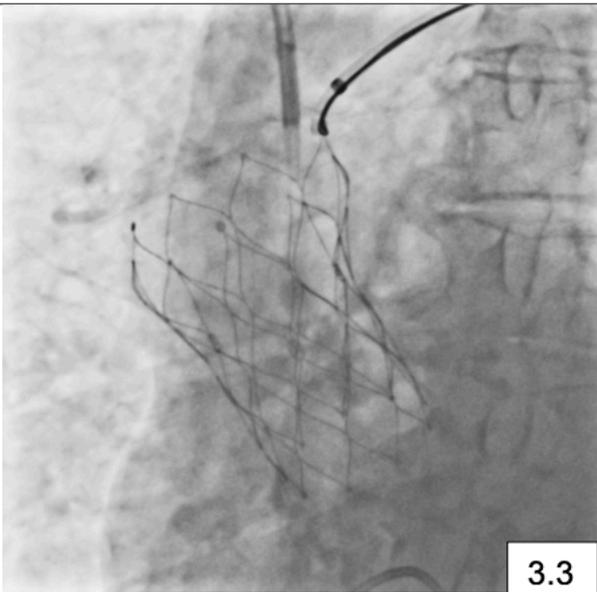
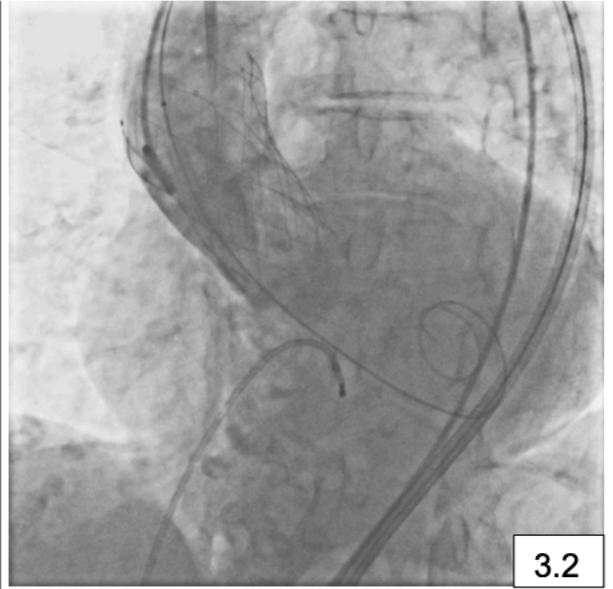
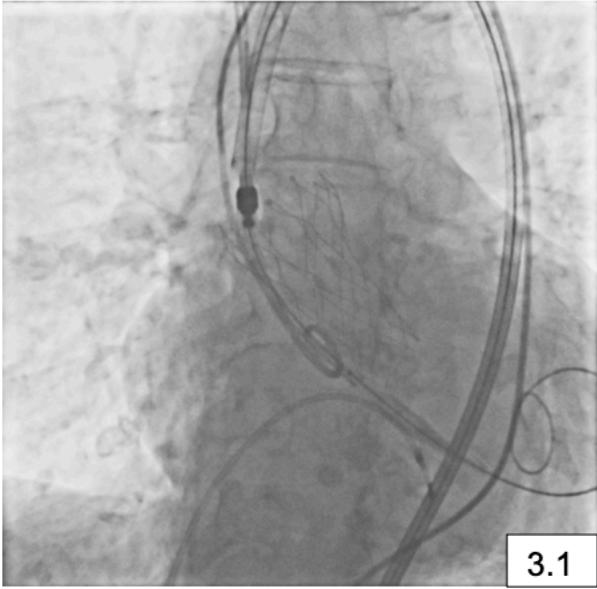


Abbildung 10: Beispiel für den TVEM-Mechanismus 3: Akzidenteller Rückzug der TAVI während Entfernung des Delivery-Systems aufgrund inkompletter Freisetzung der Klappe. 3.1 TAVI in loco typico; 3.2 TAVI in der A. ascendens; 3.3 Greifen per „Goose-Snare“; 3.4 Position in A. ascendens nach „Snare“-Manöver; 3.5 Zwei Prothesen in situ

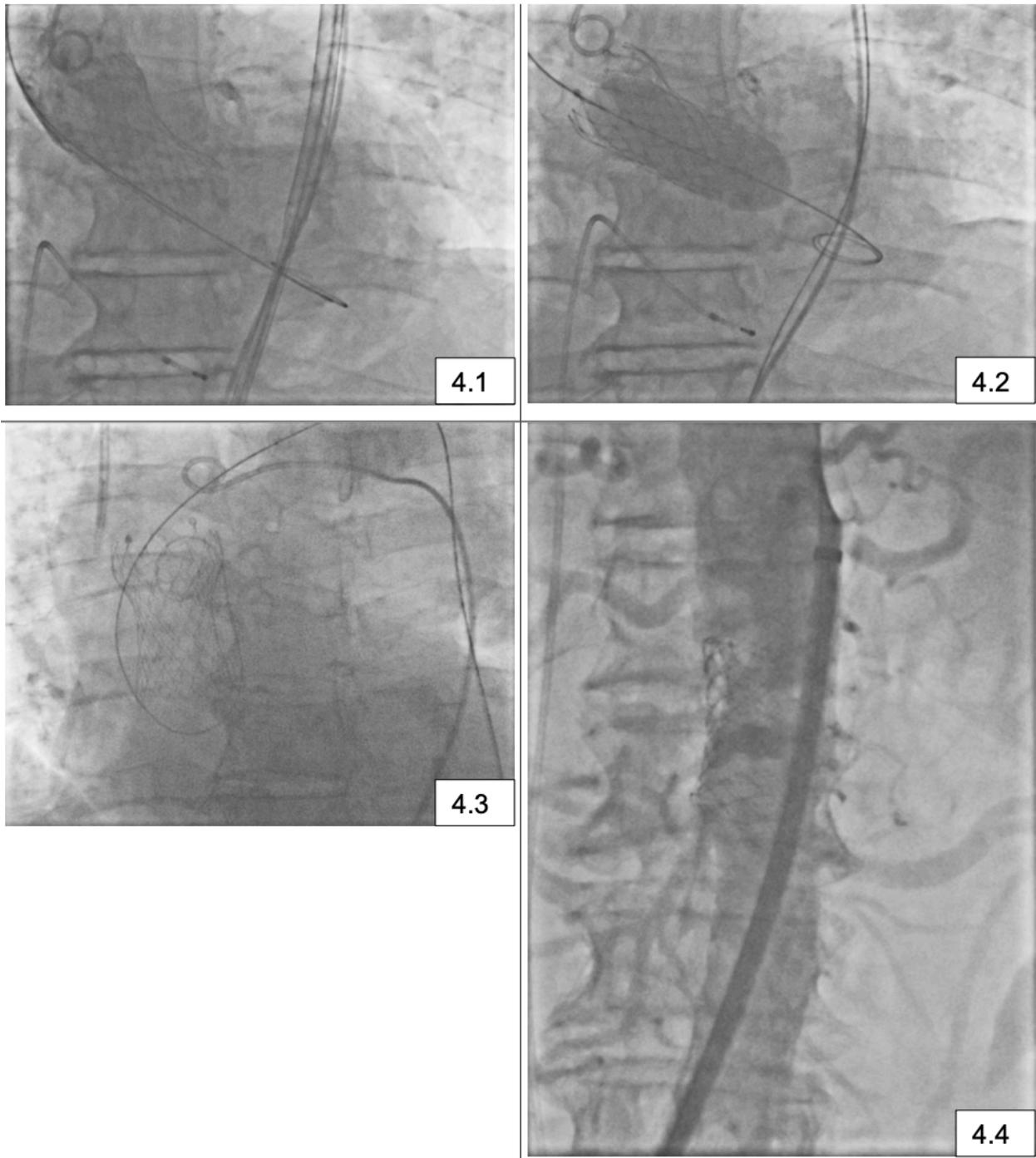


Abbildung 11: Beispiel für den TVEM Mechanismus 4: Embolisation während der Postdilatation. 4.1 TAVI in loco typico; 4.2 Postdilatation; 4.3 SEV in A. asc. 4.4. SEV in A. desc.

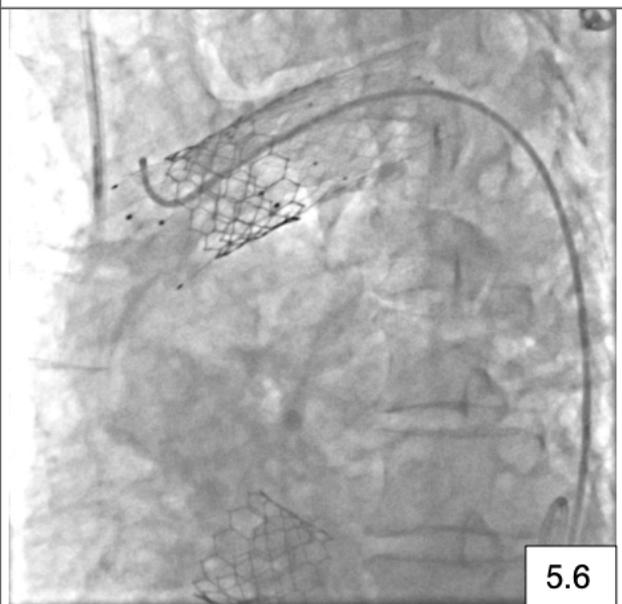
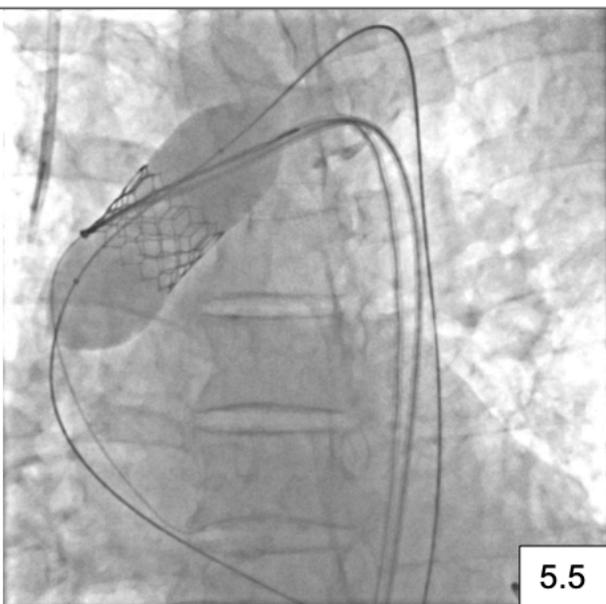
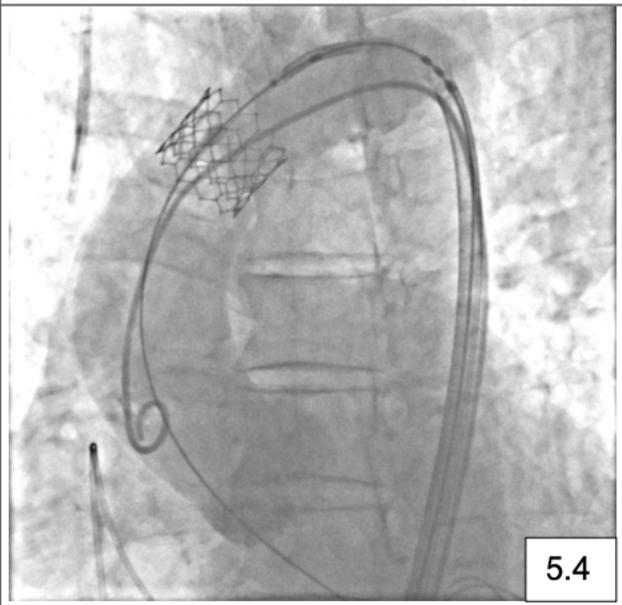
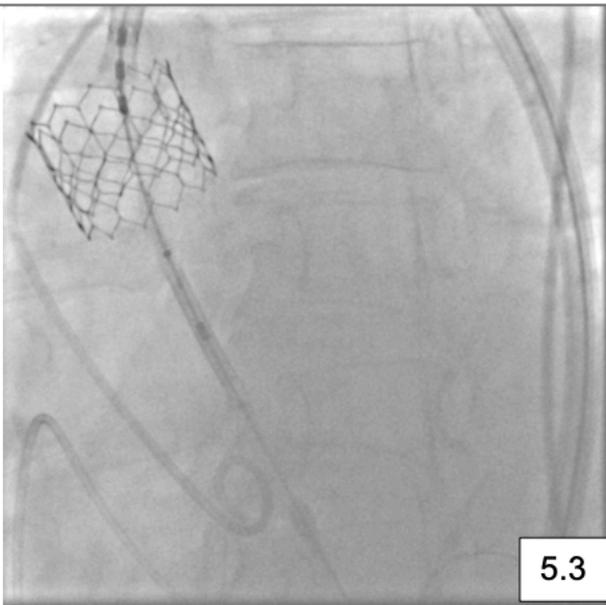
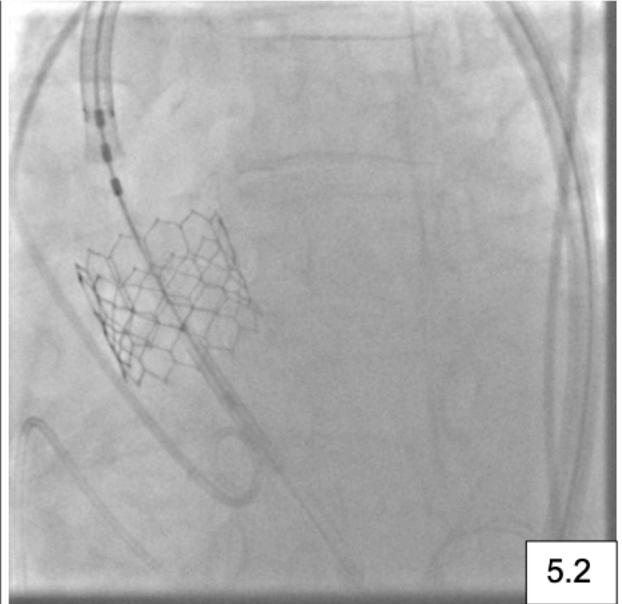
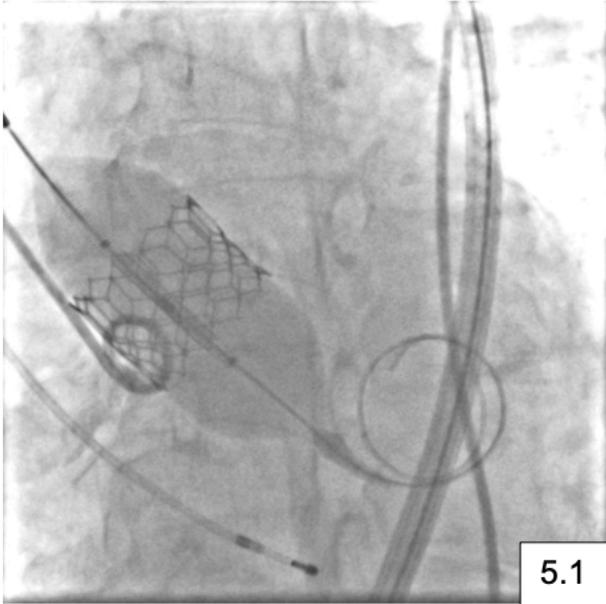


Abbildung 12: Beispiel für den TVEM-Mechanismus 5: Embolisation durch "exit-block" des temporären Schrittmachers während der Implantation. 5.1 TAVI in loco typico nach Ballonexpansion; 5.2 TAVI in Aorta ascendens; 5.3 Rückzug zum Arcus aortae; 5.4 TAVI im Arcus aortae; 5.5 Fixierung mittels Ballonexpansion im Arcus aortae; 5.6 Mit zwei zusätzlichen Stents im Arcus aortae fixierte dislozierte TAVI-Prothese und als Bail-Out implantierte zweite TAVI in loco typico

### 3.6 Position der dislozierten Prothese

Wir analysierten die Berichte und Fluoroskopie-Filme der TAVI-Prozeduren auch hinsichtlich der Dislokationsorte. Dabei zeichneten wir zum einen die primäre Lokalisation auf, zu der die Prothese spontan migrierte oder embolisierte (Abbildung 13). Zum anderen erfassten wir die endgültige Position der dislozierten Prothese bei Ende der Prozedur, also beispielsweise nach Snaring-Manövern oder Nachdilatationen zur Sicherung der dislozierten Prothese (Abbildung 14).

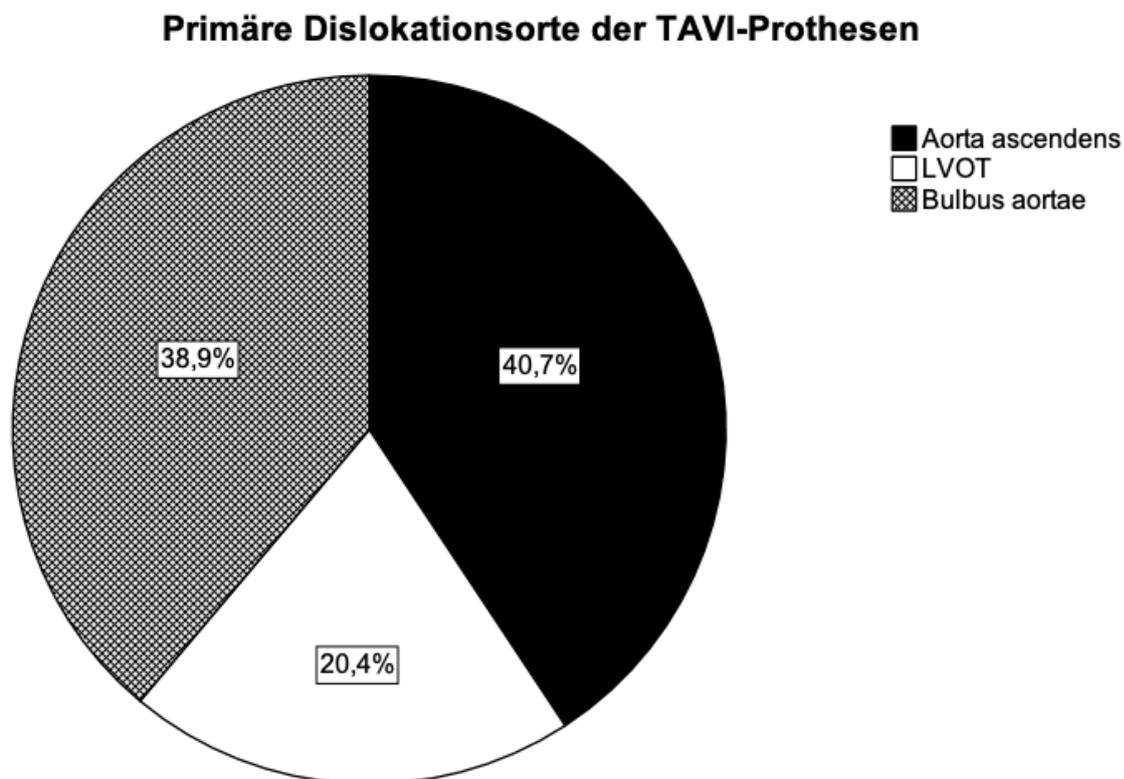


Abbildung 13: Primäre Dislokationsorte der TAVI-Prothesen

In die Aorta ascendens dislozierte primär die Mehrzahl (40,7 %) der TAVI-Prothesen. Fast gleich häufig (38,9 %) fanden die Dislokationen in den Bulbus aortae statt. In 20,4 % der Fälle migrierte die Prothese in den LVOT.

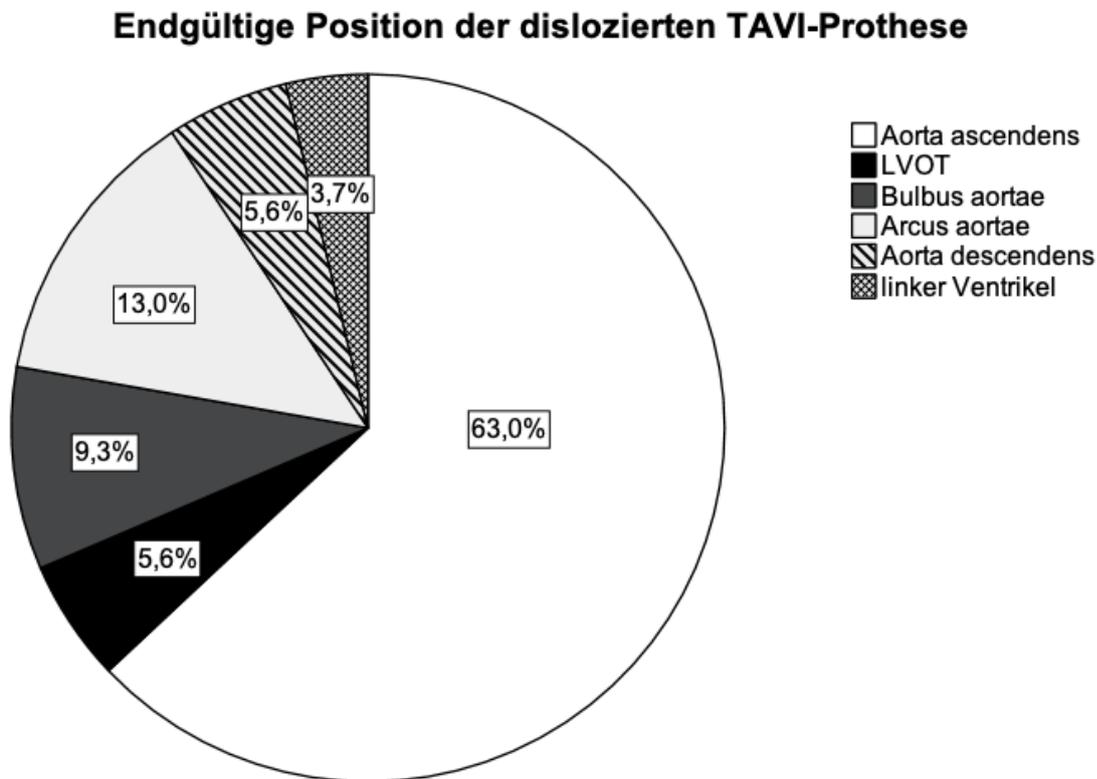


Abbildung 14: Endgültige Position der dislozierten TAVI-Prothesen

Bei Ende der Prozedur befanden sich 63,0 % der dislozierten Prothesen in der Aorta ascendens. Im Arcus aortae kamen 13,0 % und im Bulbus aortae 9,3 % endgültig zu liegen. Je 5,6 % verblieben im LVOT und in der Aorta descendens. In zwei Fällen (3,7 %) dislozierte die Prothese bei Manövern zur Repositionierung sekundär in den linken Ventrikel.

### 3.7 TVEM mit Konversion in eine offene Operation an unserem Zentrum

Die Konversion in eine offene Operation stellt eine Ultima ratio im Management der TVEM dar, wenn besonders schwerwiegende Komplikationen auftreten, die anderweitig – z.B. durch Repositionierung der dislozierten Prothese mittels Snare oder Implantation einer zweiten TAVI-Prothese nicht beherrschbar sind. In unserem Zentrum war dies in acht Fällen notwendig. Im Folgenden sind kurze Fallberichte skizziert. Kurz zusammengefasst

lag in vier Fällen eine Dislokation in die Aorta, in drei Fällen in den linken Ventrikel bzw. in den LVOT vor. Jeweils in einem Einzelfall fand eine Perforation des linken Ventrikels, eine Perforation der Aorta ascendens und eine Obstruktion der Koronararterien in Folge der Dislokation statt.

*Fall 1 – 76-jähriger, männlicher Patient*

Die Klappenprothese (26 mm Edwards-Sapien) kam zu weit im LVOT zu liegen. Beim Versuch des nochmaligen Auffädels auf den Ballon dislozierte die Prothese in den linken Ventrikel und konnte nicht mehr ausreichend in die Klappenebene zurückgezogen werden. Daher wurde die Indikation zum chirurgischen Klappenersatz gestellt.

*Fall 2 – 79-jähriger, männlicher Patient*

Die TAVI (29 mm CoreValve) saß nach der Freisetzung etwas zu tief. Deshalb wurde Zug auf das System ausgeübt. Nach dem Ablösen des ersten Haltepins sprang die Klappenprothesen sofort in die Aorta. Daher wurde die Entscheidung zur Konversion getroffen.

*Fall 3 – 71-jähriger, männlicher Patient*

Hier war die Platzierung der Prothese (31 mm CoreValve) sehr schwierig. Innerhalb des sehr großen Annulus rutschte die Klappenprothese bei hoher Implantation zunächst nach supraannulär, konnte dann aber wieder nach infraannulär gebracht werden. Hierbei geriet sie etwas zu tief. Es verblieb eine bedeutsame Insuffizienz. Beim Versuch des "Hochziehens" mit zwei Schlingenkathetern dislozierte sie schließlich in die Aorta ascendens. Wegen des individuell hohen OP-Risikos fiel zunächst die Entscheidung zur Implantation einer zweiten TAVI unter TEE Sicht. Hierbei gelang eine höhere Implantation. Doch nach vollständiger Freisetzung arbeitete sie sich wieder in den linken Ventrikel hinein. Damit nahm die Insuffizienz von initial ersten wieder auf zweiten Grades zu. In den folgenden Tagen war die Insuffizienz weiterhin progredient, so dass der Patient vier Tage später operativ mit Entfernung der TAVI Prothesen und Rekonstruktion des Aortenbogens im Kreislaufstillstand sowie Bio-AKE behandelt wurde.

*Fall 4 – 82-jähriger, männlicher Patient*

Die TAVI Prothese (29 mm CoreValve) kam etwas tief zu liegen und bot eine schwere Insuffizienz. Trotz zweifacher Post-Valvuloplastie, kam es kaum zu einer Verminderung der Insuffizienz. Beim Versuch, die Prothese über einen Snare-Katheter höher zu

positionieren, dislozierte sie in die Aorta ascendens. Anschließend wurde die CoreValve-Prothese mittels eines Führungsdrahts, der bis in den linken Ventrikel geschoben wurde, resoniert. Hierüber wurde die Implantation einer zweiten TAVI-Prothese (Portico 29 mm) versucht. Es gelang zwar die Passage der CoreValve Prothese, beim Vorbringen der Portico in Annulusebene kam es unter erhöhtem Anpressdruck jedoch zu einer Perforation der Ventrikelwand. Daher war letztlich die Konversion zur OP notwendig.

#### *Fall 5 – 67-jähriger, männlicher Patient*

Trotz initial guter Lage dislozierte die Klappenprothese (34 mm CoreValve Evolut) nach kompletter Freisetzung etwas in Richtung LVOT. Insgesamt ergab sich eine akzeptable Lage, aber angiographisch bestand weiterhin eine höhergradige Insuffizienz. Daher erfolgte die Nachdilatation mit einem 28 mm Ballon. Es verblieb eine relevante Restinsuffizienz. Diese erschien inakzeptabel. Daher fiel zunächst die Entscheidung, die Klappenprothese mit einem Snare-Draht zu greifen und etwas hochzuziehen. Dabei dislozierte die Prothese jedoch weit in den Aortenbogen. Somit wurde in eine offene OP konvertiert.

#### *Fall 6 – 81-jähriger, männlicher Patient*

Nach Implantation der TAVI-Prothese (25 mm Portico) bestand zwar eine korrekte Lage, die Klappe war aber unterexpandiert. Noch vor Nachdilatation begann die Klappe in Richtung der Aorta zu migrieren und dislozierte letztlich nach supraannulär. Bei Sitz in der Aortenwurzel mit Risiko einer Koronarverlegung wurde die Prothese mit einer Snare gefangen und vorsichtig aortenwärts gezogen. Anschließend erfolgte die Implantation einer zweiten TAVI-Prothese (23 mm Sapien 3). Während des Schleusenzugs wurde der Patient tachykard und hypoton. In der erneuten Aortographie stellte sich eine kleine Aortenperforation im Bereich einer Strebe der Portico-Prothese dar. Im TEE imponierte ein deutliches Wandhämatom der Aorta ascendens und ein Perikarderguss. Die Aorta descendens war unauffällig. Zum Ersatz der Aorta ascendens war die Konversion in eine offene Operation notwendig.

#### *Fall 7 – 76-jähriger, männlicher Patient*

Nach Vordilatation mit einem 26 mm Ballon kam es zu einer Hypotonie mit Reanimation bei freier Aortenklappeninsuffizienz. Die Platzierung der Prothese (29 mm Edwards Sapien 3) war unter Reanimation bei stark elongierter Aorta erschwert. Letztlich gelang die Implantation mit zunächst korrekter Lage, aber relevanter paravalvulärer Insuffizienz.

Infolge einer Nachdilatation mit einem 30 mm Ballon lag ein akzeptables Ergebnis mit – auch echokardiographisch – geringer paravalvulärer Insuffizienz vor. Im Verlauf schien die Klappe langsam in den LVOT zu migrieren. Daher wurde eine erneute Nachdilatation mit maximaler Ballonfüllung durchgeführt. Dennoch dislozierte die Klappenprothese. Es fiel die Entscheidung zur Konversion.

#### *Fall 8 – 76 Jahre alte weibliche Patientin*

Nach Valvuloplastie mit einem 20 mm Ballon erfolgte die Implantation der TAVI-Prothese (25 mm Portico). Es lag keine Insuffizienz vor. Die Gradienten waren regelrecht. Im postoperativen Verlauf kam es auf der Intermediate-Care Station zu starker Angina pectoris und erhöhten Gradienten über der TAVI, so dass ein erneuter Herzkatheter zur invasiven Darstellung der Koronararterien erfolgte. Hierbei imponierte eine Prothesen-Dislokation in die Aorta ascendens oberhalb der Koronarostien. Im TEE bestätigte sich dieser Befund. Interventionell gelang keine Positionierung der Prothese in der Aorta ascendens, so dass die Entscheidung zum chirurgischen Aortenklappenersatz fiel.

### 3.8 Verlaufsbildgebung

Von den 54 Patientinnen und Patienten der Dislokationskohorte lebten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Verlaufskontrollgruppe noch 35 Patientinnen und Patienten. Hiervon konnten 22 telefonisch erreicht werden. 10 Patientinnen und Patienten zeigten sich mit der Durchführung von Verlaufs-CT und transthorakaler Echokardiographie (TTE) einverstanden. Allgemeine Informationen zu diesen Individuen finden sich in Tabelle 14. In den meisten Fällen gelang es nicht, die dislozierte TAVI Prothese mittels TTE darzustellen. Jedoch zeigte die als Bail-Out in die Aortenwurzel eingebrachte TAVI Prothese eine normale Funktion nach echokardiographischen Kriterien.

Die CT Untersuchungen wurden durchschnittlich 26 Monate (2-84 Monate) nach TAVI-Prozedur durchgeführt. Die Position der embolisierten bzw. dislozierten TAVI Prothese war bei acht von zehn Patientinnen und Patienten in der Aorta ascendens – der beobachteten Verteilung in der gesamten Dislokationskohorte entsprechend. In zwei Fällen konnten thrombotische Auflagerungen an den Klappensegeln („hypoattenuated leaflet thickening“, HALT) festgestellt werden (Abbildung 15).

Die Kombination eines Aneurysmas der Aorta ascendens und eines engen, stark verkalkten Aortenbogens erschwerte die Behandlung der TVEM in Patient 7. Durch beides konnte die Prothese weder in der dilatierten Aorta ascendens implantiert, noch in die Aorta descendens zurückgezogen werden. Stattdessen wurde sie so vorsichtig wie möglich mittels eines teilweise inflatierten Ballons so weit wie möglich in den proximalen Aortenbogen gezogen und dort mit zwei selbst expandierenden Stents verankert (Abbildung 16).

Darüber hinaus ragten bei drei Patientinnen und Patienten Teile des Klappenstents in die Aortenwand (Abbildung 17). In einem Fall – Patient 8 – verblieb die embolisierte Evolut R-Prothese in der Aorta descendens (Abbildung 17). Im Rahmen der TAVI wurde ein Snare verwendet, um die Prothese bei drohender Koronarobstruktion weiter nach distal in die Aorta ascendens zu ziehen. Das Snare verhakte sich im Klappenstent.

Entsprechend der insgesamt geringeren Häufigkeit von TVEM bei Verwendung von BEV, gab es in der Follow-up Kohorte nur zwei Patienten, bei denen initial eine Edwards Sapien 3 Prothese implantiert worden war. Bei beiden Patienten lag ein „loss-of-capture“ (exit-block des temporären Schrittmachers) vor. Bei Patient 1 verblieb die dislozierte Prothese in der Aortenwurzel. Durch Implantation einer zweiten Sapien 3-Prothese in valve-in-valve Technik wurde diese gesichert.

Wie bereits in unserer Publikation (1) beschrieben, lassen sich die wesentlichen Charakteristika der Follow-up Kohorte in folgender Tabelle zusammenfassen.

Tabelle 14: Übersicht der Follow-up Patientinnen und Patienten

	Alter bei TAVI	Geschlecht	Erste THV	Mechanismus der TVEM	Zweite THV	Follow up (Monate)	Endposition THV	CT -Befund	OAK
1	73 Jahre	m	Sapien XT 26 mm	Dislokation in Aortenwurzel durch Kontaktverlust während Postdilatation aufgrund schwerer Regurgitation	Sapien XT 29 mm	84	Aortenwurzel	Ohne pathologischen Befund	Ja
2	78 Jahre	m	CoreValve 29 mm	Rückzug in Aorta asc. durch inkomplette Freisetzung vom Delivery Katheter	CoreValve 29 mm	57	Aorta ascendens	Ohne pathologischen Befund	Ja
3	77 Jahre	w	Portico 29 mm	Rückzug in die Aorta asc. durch inkomplette Freisetzung vom Delivery Katheter	Sapien 3 26 mm	43	Aorta ascendens	Oberes Stenotende ragt in die Aortenwand	nein
4	79 Jahre	w	Evolut R 26 mm	„pop-up“ nach Klappenfreisetzung	Evolut R 26 mm	37	Aorta ascendens	Oberes Stenotende ragt in die Aortenwand	nein

5	76 Jahre	w	Evolut R 26 mm	Rückzug in Aorta asc. durch inkomplette Freisetzung vom De- livery Katheter	Sapien 3 23 mm	19	Aorta ascendens	Ohne patholo- gischen Befund	ja
6	84 Jahre	w	Portico 27 mm	„pop-up“ nach Klap- penfreisetzung	Sapien 3 23 mm	9	Aorta ascendens	Oberes Sten- tende ragt in die Aortenwand	Ja
7	85 Jahre	m	Sapien 3 Ultra 26 mm	Kontaktverlust wäh- rend der Implantation	Sapien 3 Ultra 26 mm	6	Aortenbo- gen	Ohne patholo- gischen Befund	nein
8	82 Jahre	m	Evolut R PRO 29 mm	Dislokation in Aorten- wurzel durch Kontakt- verlust während Post- dilatation aufgrund schwerer Regurgita- tion	Sapien 3 Ultra 26 mm	4	Aorta descen- dens	Ohne patholo- gischen Befund	nein
9	84 Jahre	w	Portico 27 mm	„pop-up“ nach Klap- penfreisetzung	Sapien 3 Ultra 23 mm	2	Aorta ascendens	Hypoattenu- ated leaflet thickening der embolisierten Prothese	nein

10	84 Jahre	m	Navitor 29 mm	„pop-up“ nach Klappenfreisetzung	Sapien 3 29 mm	2	Aorta ascendens	Hypoattenuated leaflet thickening der embolisierten Prothese	nein
----	-------------	---	---------------	----------------------------------	-------------------	---	--------------------	--	------

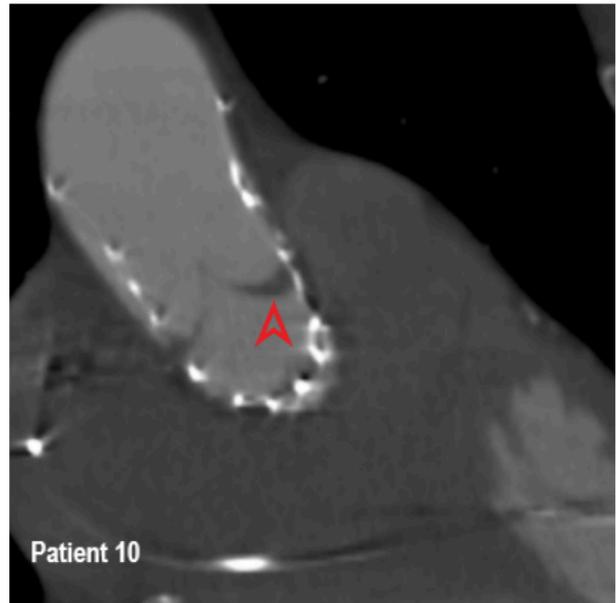
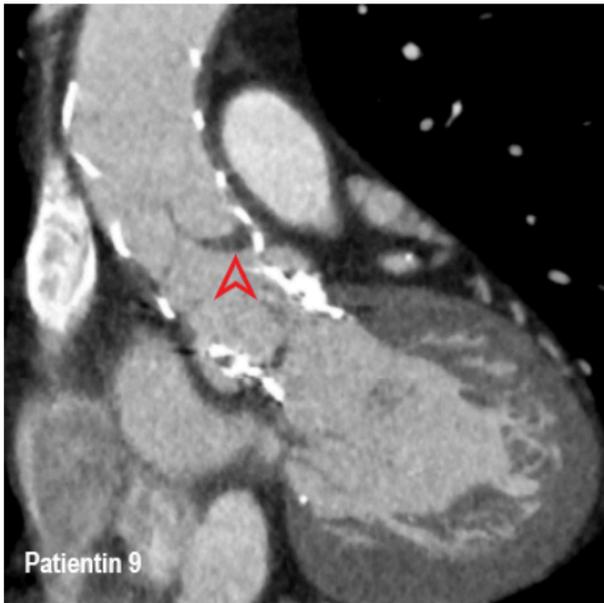


Abbildung 15: Zwei Beispiele für ein Hypoattenuated leaflet thickening (HALT)

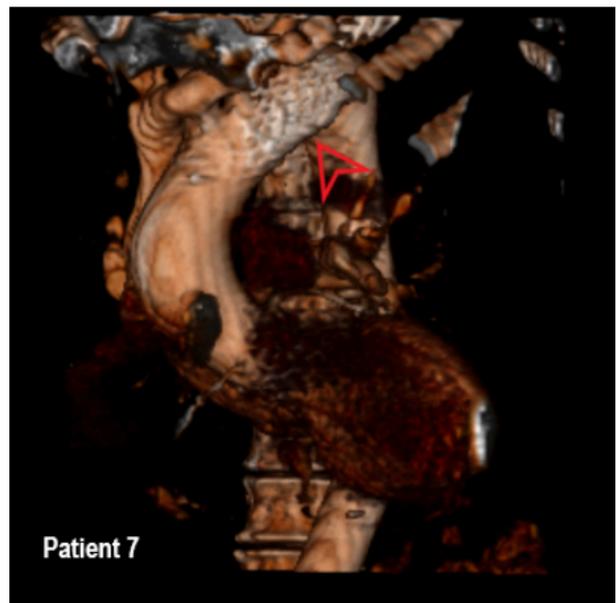
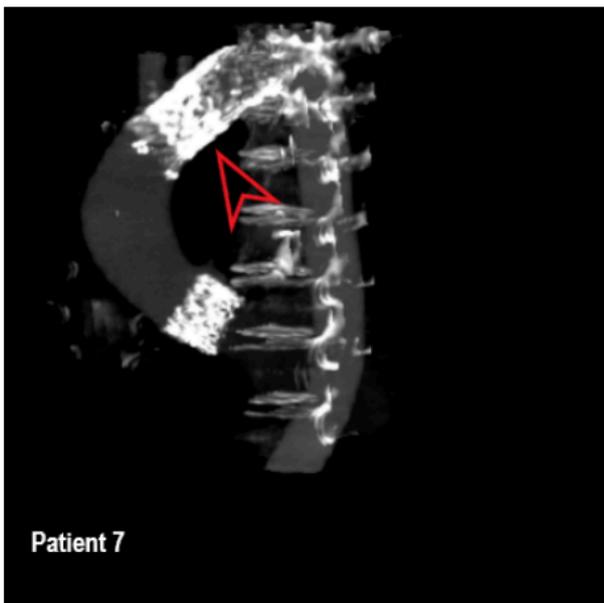
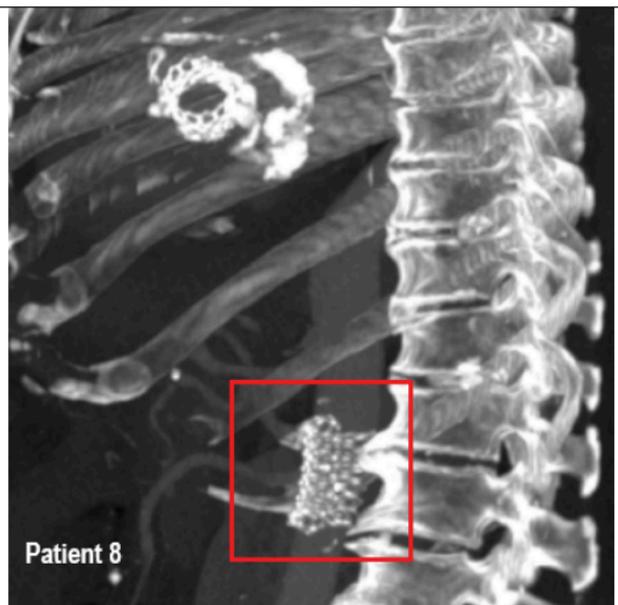
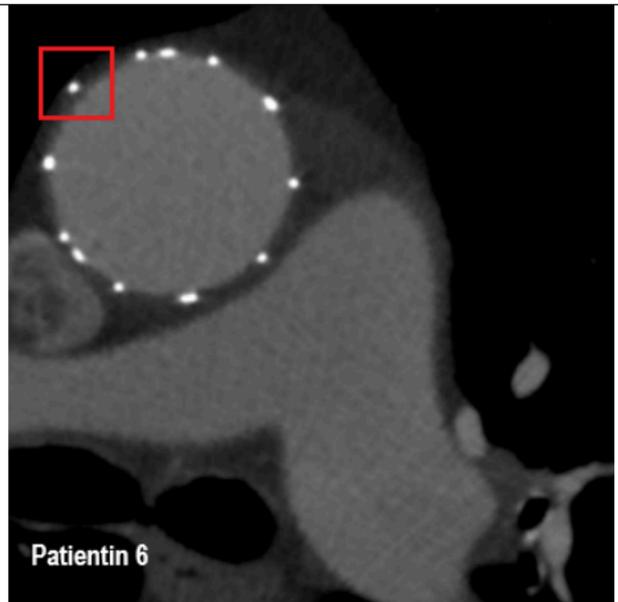
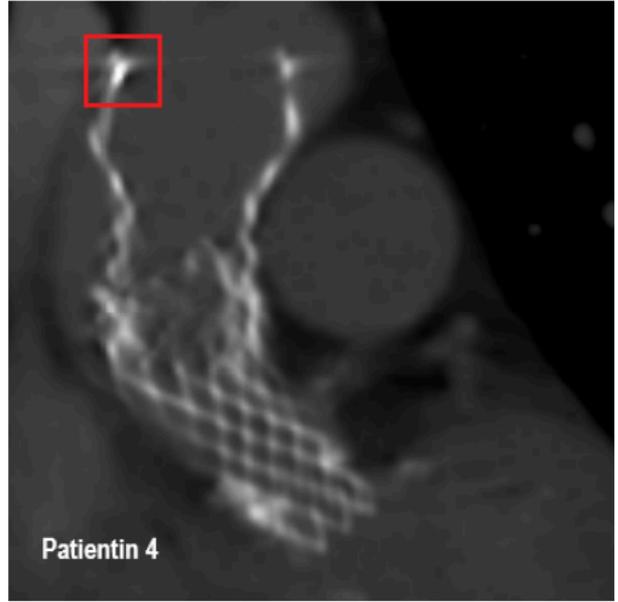
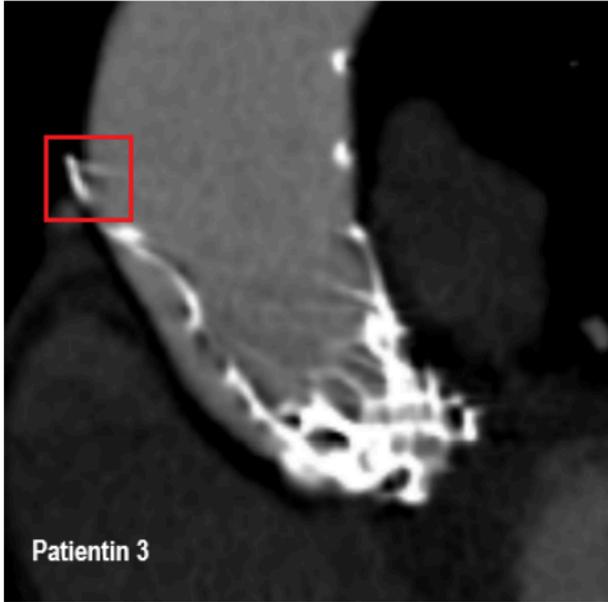


Abbildung 16: Dislozierte, mit zwei selbstexpandierenden Stents im Aortenbogen fixierte TAVI-Prothese.



*Abbildung 17: Drei Beispiele für eine Penetration der Aortenwand durch das obere Sten-tende (Patientinnen 3, 4, 6) und ein Beispiel für eine TAVI-Prothese in der Aorta descen-dens (Patient 8)*

## 4 Diskussion

### 4.1 Prävalenz der TAVI-Dislokationen

Insgesamt betrachtet konnten wir feststellen, dass die Dislokation eine seltene Komplikation der TAVI-Prozedur ist. Sie trat bei 1,4 % der 3757 TAVI-Prozeduren des gewählten Beobachtungszeitraums (Juli 2009 - Juli 2021) auf. Das Maximum der jährlichen Inzidenz von 3,3% wurde – wie in Abbildung 5 dargestellt –im Jahr 2013 erreicht. 2009 und 2010 kam es zu keinen Fällen von TVEM, was durch die noch niedrigeren Eingriffszahlen erklärt werden kann. Ab 2015 pendelte sich die jährliche Inzidenz in einem Bereich zwischen 0,8-1,6% ein. Darin spiegelt sich wider, dass die TAVI-Prozedur immer mehr zu einem Routineeingriff geworden ist. Es wird insgesamt deutlich, dass es sich um Einzelfälle handelt und die Inzidenz sich mit in etwa stabiler Tendenz in einem niedrigen Bereich bewegt.

Somit lag die Inzidenz in unserer Kohorte auf einem ähnlichen Niveau, wie es in großen Metaanalysen oder multizentrischen Studien berichtet wurde. Bei Khatri et al. 2013 findet sich eine Inzidenz von 1,3 % (25). Kim et al. 2019 analysierten in ihrer Publikation zwischen Januar 2010 und Dezember 2017 an 26 internationalen Zentren (Europa und Nordamerika) 29636 TAVI-Prozeduren im Hinblick auf Dislokationen und Embolisationen (TVEM) – die bisher größte Studie dieser Art. Hierbei konnten 273 Fälle von TVEM identifiziert werden – ein Anteil von 0,92 % der Gesamtkohorte, je nach Zentrum 0,28-3,68 % (32). Insgesamt gesehen ist die TVEM somit etwas häufiger als andere schwerwiegende Komplikationen. Holmes et al. 2015 berichten niedrigere Inzidenzen etwa von Aortendissektionen (0,4 %), Annulusrupturen (0,2 %), Koronarkompressionen/ -obstruktionen (0,4 %) oder Perforationen mit oder ohne Perikardtamponade (1,0 %) (33).

### 4.2 Mechanismen der TAVI-Dislokationen

Wir konnten fünf grundlegende Mechanismen der TAVI-Dislokationen identifizieren.

1. Spontane Embolisation in die Aorta ascendens („pop-up“)
2. Migration in den linken Ventrikel

3. Akzidenteller Rückzug der TAVI Prothese während der Entfernung des Delivery-Systems aufgrund einer inkompletten Freisetzung der Klappe
4. Embolisation während der Postdilatation
5. Embolisation durch „exit-block“ des temporären Schrittmachers während der Implantation

In der Literatur findet sich nach gründlicher Recherche keine so detaillierte Analyse der Dislokationsmechanismen. Die erste Studie, die sich mit diesem Thema beschäftigte stammt von Ussia et al. aus dem Jahr 2012. Es wurden dort 176 konsekutive TAVI-Fälle analysiert, wobei 7 Dislokationen auftraten. Daraus wurden drei zugrunde liegende Mechanismen der Dislokation abgeleitet: 1. akzidentelle Dislokation direkt nach der Implantation (n=1; 14,3 %); 2. Dislokation während des Snaring Manövers mit dem Ziel einer Repositionierung bei Freisetzung der Prothese unterhalb des Annulus begleitet von hämodynamisch signifikanter Insuffizienz (n=4; 57,1 %); 3. absichtliche Dislokation mittels Snaring-Manöver als Bail-Out in Fällen einer Koronarobstruktion oder einer hochgradigen Protheseninsuffizienz (n=2; 28,6 %) (34). Kritisch anzumerken ist, dass auch absichtlich herbeigeführte Veränderungen der Prothesenlokalisierung mittels Snaring Manöver als Dislokationen gewertet wurden. Im Gegensatz dazu lagen den von uns als Dislokation gewerteten Ereignissen nur solche Mechanismen zugrunde, die auf anatomische oder prothesenspezifische Eigenschaften, bzw. auf mechanische Probleme bei der Implantation – wie bei den Mechanismen 3 und 5 – zurückzuführen sind.

Bei Kim et al. 2019 werden die folgenden Ursachen der TVEM beschrieben: Fehlpositionierung (50,2 %), Manipulation (20,9 %), Postdilatation (5,9 %), Fehler bei der Auswahl der Prothesengröße (5,1 %) und Versagen der hochfrequenten Schrittmacherstimulation (4,8 %) (32). Auch hier wurden also Fälle eingeschlossen, bei denen eine Manipulation ursächlich war. Es ist offensichtlich eine Definitionsfrage, ob die absichtliche Veränderung der Prothesenlokalisierung als Dislokationsereignis zu werten ist.

#### 4.3 Konsequenzen von TVEM

In der Analyse der Outcome-Parameter unserer Kohorte konnten wir zeigen, dass nach TVEM im Vergleich zur Kontrollkohorte statistisch signifikant häufiger in eine offene Operation konvertiert werden musste (14,8 % vs. 1 %;  $p < 0,001$ ) und periinterventionelle

Reanimationen statistisch signifikant häufiger notwendig waren (16,7 % vs. 3 %;  $p < 0,001$ ). Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich auch bzgl. der intrahospitalen Mortalität. Diese lag in der Kontrollkohorte bei 2 %. In der TVEM-Kohorte verstarben 11,1% der Patientinnen und Patienten im Krankenhaus ( $p = 0,002$ ). Blutungen (25,9 % vs. 10,5 %;  $p = 0,004$ ) – auch schwere Blutungen (13,0 % vs. 4,0 %;  $p = 0,01$ ) und ein akutes Nierenversagen (18,5 % vs. 7 %;  $p = 0,01$ ) traten in der TVEM-Kohorte statistisch signifikant häufiger auf. Eine Obstruktion der Koronarostien lag nach TVEM in sechs Fällen vor, während es in der Kontrollkohorte nur in einem Fall dazu kam (11,1 % vs. 0,5 %;  $p < 0,001$ ).

Laut Gaede et. al. 2017 betrug die Krankenhausmortalität aller Patientinnen und Patienten die in Deutschland von 2014 bis 2016 eine transvaskuläre TAVI erhielten 2,6 % (35) und damit auf ähnlichem Niveau wie in unserer Kontrollkohorte (2 %). Verglichen hiermit war die intrahospitale Mortalität nach TVEM etwa um den Faktor 4-5 erhöht.

Die erhöhte Konversionsrate und Mortalität nach TVEM wird auch in anderen Studien berichtet. Vergleichbare – statistisch signifikante – Ergebnisse finden sich bei Kim et al. 2019 wieder. Die Konversionsrate nach TVEM lag dort bei 17,4 % vs. 1,5 % in der non-TVEM-Kohorte ( $p < 0,001$ ). Die 30-Tage-Mortalität betrug in der TVEM-Kohorte 18,6 %, in der non-TVEM-Kohorte bei 4,9 % ( $p < 0,001$ ). In der Beurteilung ist zu beachten, dass unsere Arbeit die intrahospitale Mortalität analysierte. Todesfälle zwischen der Entlassung und dem 30. Tag nach TAVI erfassten wir nicht. Auf diese Weise könnten die insgesamt niedrigeren Mortalitätsraten unserer Studie zu erklären sein.

Zum akuten Nierenversagen kam es bei Kim et al. 2019 in 19,1 % der Fälle nach TVEM, vs. 6,2 % in der non-TVEM-Kohorte ( $p < 0,001$ ). Schwere Blutungsereignisse wurden bei 23,0 % der TVEM gefunden. Die non-TVEM Kohorte zeigte einen Wert von 9,4 % ( $p < 0,001$ ). Schrittmacher-Implantationen waren dagegen weder bei Kim et al. 2019 (15,3 % vs. 14,8 %;  $p = 0,84$ ) noch in unserer Studie signifikant häufiger nach TVEM notwendig.

Im Gegensatz zu unserer Arbeit war bei Kim et al. die Häufigkeit von Obstruktionen der Koronarostien nicht statistisch signifikant unterschiedlich, zeigte jedoch eine ähnliche Tendenz. In der TVEM Kohorte trat sie bei 1,3 %, in der non-TVEM Kohorte bei 0,2 % auf ( $p = 0,07$ ) (32). Während die Rate schwerer Schlafanfalle innerhalb von 30 Tagen (10,6

% vs. 2,7 %;  $p < 0,001$ ), schwerer Gefäßkomplikationen (16,2 % vs. 7,5 %;  $p < 0,001$ ), Aortenverletzungen (3,8 % vs. 1,1 %;  $p = 0,007$ ), bei Kim et al. 2019 statistisch signifikant erhöht war, war dies in unserer TVEM Kohorte während des Beobachtungszeitraumes nicht der Fall.

Die erhöhte Blutungsrate ist gut dadurch erklärbar, dass in der TVEM-Kohorte natürlich auch die in eine offene Operation konvertierten Fälle enthalten sind. Die Subgruppenanalyse unserer TVEM Kohorte ergab, dass Blutungen und Transfusionen hier häufiger waren. Untermuert wird dies durch eine Studie von Genereux et al. 2014, die zeigte, dass schwere Blutungen bei SAVR häufiger als bei transfemorale und transaxilläre TAVI (22,7 % vs. 11,3% bzw. 8,8%;  $p < 0,0001$ ) auftraten (36).

Wir konnten zeigen, dass 79,6 % der primär implantierten Prothesen in eine aortale Position, 20,4 % in den LVOT dislozierten. Eine primäre Dislokation in den linken Ventrikel gab es in unserer Kohorte nicht. Auch bei Kim et al. 2019 fanden 79,5 % der Dislokationen primär nach aortal, 20,5 % nach ventrikulär statt (32), wobei hier nicht klar definiert wurde, ob es sich um Dislokationen in den LVOT oder in den linken Ventrikel handelte. Gleichsam dislozierten 69 % der Prothesen bei Ibebuogu et al. 2015 in eine aortale Position und 31 % in den linken Ventrikel (31). Abweichend lag bei Makkar et al. 2013 eine gleichmäßige Verteilung zwischen aortalem und ventrikulärem Dislokationsort vor (50 % aortal, 50 % ventrikulär) (26). Kim et al. 2019 interpretieren dies im Rahmen der ausschließlichen Verwendung ballonexpandierbarer Prothesen bei Makkar et al. 2013. Selbstexpandierende Prothesen hätten im Gegensatz zu diesen nämlich ein länglicheres Design und würden sich in Richtung des Blutflusses erweitern, was eine vollständige Dislokation in den linken Ventrikel verhindere (32).

#### 4.4 Risikofaktoren für TVEM

Durch die dargelegte Analyse der TAVI-Dislokationskohorte unseres Zentrums konnten wir zeigen, dass die primäre Verwendung selbstexpandierender Klappenprothesen in der Dislokationskohorte statistisch signifikant häufiger stattfand als in der Kontrollkohorte (85,2 % vs. 47,5 % SEV ( $p < 0,001$ )). Als relevante Vorerkrankung lag eine Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF in der Dislokationskohorte statistisch signifikant häufiger vor (19,1 % vs. 6,1 %;  $p = 0,004$ ). Dementsprechend konnten wir eine signifikant niedrigere LVEF

beobachten ( $51 \% \pm 14 \%$  vs.  $56 \% \pm 10 \%$ ;  $p=0,018$ ). Mit dem Nachweis, dass ein horizontaler Abgangswinkel der Aorta ascendens ( $> 48^\circ$ ) in der Dislokationskohorte statistisch signifikant häufiger vorlag, konnten wir auch einen anatomischen Prädiktor des Auftretens einer TVEM identifizieren ( $60,0\%$  vs.  $15,5 \%$ ;  $p<0,001$ ). Der Vergleich demographischer Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht), allgemein häufiger Vorerkrankungen (z.B. KHK, Z.n. CABG-OP, Schlaganfall oder COPD) und der gewählte Zugangsweg (transfemoral in  $96,3 \%$  vs.  $96,5 \%$  der Fälle) lieferte hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dislokations- und Kontrollkohorte unseres Zentrums.

Ibebuogu et al. 2015 erfassten im Zeitraum 2002 bis 2013 durch Einschluss von insgesamt 19 Fallberichten, Fallserien und Originalberichten 71 Fälle von TAVI Dislokationen (31). Nur von diesen Patientinnen und Patienten wurden Daten erhoben und ausgewertet, eine Kontrollkohorte wurde nicht erstellt. Bezüglich der demographischen Parameter ergaben sich viele Parallelen zu unserer Arbeit. So waren die meisten Patient\*innen männlichen Geschlechts und im Durchschnitt  $80,3 \pm 6,3$  Jahre alt. Am häufigsten wurde ein transfemorale Zugangsweg gewählt ( $80 \%$ ). Ein relevanter Unterschied zu unserer Studie besteht beim verwendeten Klappentyp. So wurden in  $72 \%$  der Fälle ballonexpandierende und in  $28 \%$  selbstexpandierende Prothesen verwendet (31). Diesbezüglich liegen gänzlich andere Verhältnisse vor als in unserer Dislokationskohorte. Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass in unserem Zentrum bezogen auf die Gesamtkohorte geringfügig häufiger SEVs verwendet wurden ( $53,5 \%$ ). Andererseits ist dies ein so geringer Unterschied, dass er keine so große Diskrepanz in der Dislokationskohorte erklären kann. Deswegen ist eine andere mögliche Erklärung, dass bei Ibebuogu et al. 2015 nur Studien solcher Zentren ins Review eingingen, die vorwiegend ballonexpandierbare Devices verwendeten – also ein „selection bias“ vorläge. Da jedoch weder ein Überblick über die Gesamtkohorte noch über eine Kontrollkohorte ohne Dislokation gegeben wurde, konnte dies nicht überprüft werden. Bedacht werden sollte bei der Interpretation auch das Alter dieses Reviews. Während im berücksichtigten Zeitraum vor 2014 global betrachtet die ballonexpandierenden Prothesen der Firma Edwards lifesciences dominierend waren, haben sich seither die Klappenmodelle, ihre Häufigkeit sowie die Implantationstechniken verändert.

Im Gegensatz hierzu lag bei Kim et al. 2019 eine ähnliche Verteilung der verwendeten Prothesentypen wie in unserer Arbeit vor. Selbstexpandierende Prothesen wurden in

74,5 %, ballonexpandierende Prothesen in 25,5 % der Fälle der TVEM Kohorte verwendet (32). In unserem Zentrum wurden SEVs in 83,3 % und BEVs in 16,7 % der TVEM-Fälle implantiert. Auch bei Kim et al. 2019 waren in der non-TVEM Kohorte SEVs mit 57,6 % der Fälle geringfügig häufiger. Dabei könne das erhöhte Risiko einer TVEM bei Verwendung selbstexpandierender Prothesen ihrem komplexeren Freisetzungsmechanismus, der das Risiko für eine Fehlpositionierung berge, und ihrer geringeren radialen Kraft attribuiert werden, während im Gegensatz dazu ballonexpandierbare Prothesen eine simplere Art der Freisetzung und eine sicherere Verankerung hätten, wie Kim et al. 2019 berichten (37).

Andererseits beschreiben Jatene et al. 2017 in einer monozentrischen Studie, die das Outcome von 162 Patientinnen und Patienten bei Verwendung von Sapien XT-, CoreValve, oder Acurate neo-Prothesen untersuchte, dass zwar auch hier die Embolisationsrate bei CoreValve Prothesen mit 9% am höchsten war. Acurate Neo Prothesen dislozierten aber in keinem der Fälle, obwohl auch sie einen selbstexpandierenden Freisetzungsmechanismus besitzen (38). Eine mögliche Erklärung ist der dennoch etwas unterschiedliche Freisetzungsmechanismus: so wird die Acurate neo-Klappe zunächst aortenseitig und erst anschließend ventrikelseitig freigesetzt. Alle anderen üblichen selbstexpandierenden Prothese werden dahingegen zunächst ventrikelseitig freigesetzt, bevor das aortenseitige Klappenstentende als letztes vom Kathetersystem abgelöst wird.

Zur Fragestellung, welcher Einfluss dem Abgangswinkel der Aorta ascendens bei der Entstehung einer TVEM zukommt, liegen nur einzelne Studien vor. Erstmals systematisch exploriert wurde dies bei Abramowitz et al. 2016 (30). In dieser Studie wurden 582 Patientinnen und Patienten einer monozentrischen Kohorte dahin gehend analysiert, in welchem Winkel die Aorta ascendens vom linken Ventrikel abging. Dieser betrug im Durchschnitt  $47,3 \pm 8,7^\circ$ . Daher wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Aortenabgangswinkel (= aortic angulation = AA)  $< 48^\circ$  und  $AA \geq 48^\circ$  (30). Interessanterweise hatte bei den 480 Patientinnen und Patienten, die eine BEV erhielten, der AA keinen Einfluss auf das Outcome Prozedurergebnis. Jedoch führte ein horizontaler Abgangswinkel ( $\geq 48^\circ$ ) bei Implantation einer SEV zu einer signifikant geringeren Erfolgsrate der Prozedur. Patientinnen und Patienten mit einem horizontalen Aortenabgangswinkel hatten insgesamt ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit der Implantation einer zweiten Prothese, einer Postdilatation und einer Prothesenembolisation (30).

Auch bei Kim et al. 2019 waren Vorerkrankungen wie KHK, Z.n. CABG-OP, Schlaganfall oder COPD ähnlich in der Non-TVEM und der TVEM Kohorte verteilt. Anders als in unserer Studie traf dies jedoch auch für die LVEF zu ( $52,8 \pm 13,4 \%$  vs.  $52,9 \pm 13,6 \%$ ) (32). Weitere von Kim et al. 2019 identifizierte Risikofaktoren waren das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe sowie Fehler bei der Prothesengrößen-Auswahl.

Im zugehörigen Editorial der Ausgabe des European Heart Journal vom August 2019, in welchem der Artikel von Kim et al. 2019 erschien, summieren und kommentieren die Herausgeber Binder und Webb 2019 die Arbeit von Kim et al. 2019. Sie präsentieren die folgende Grafik, anhand derer die Kernaussagen gut veranschaulicht werden

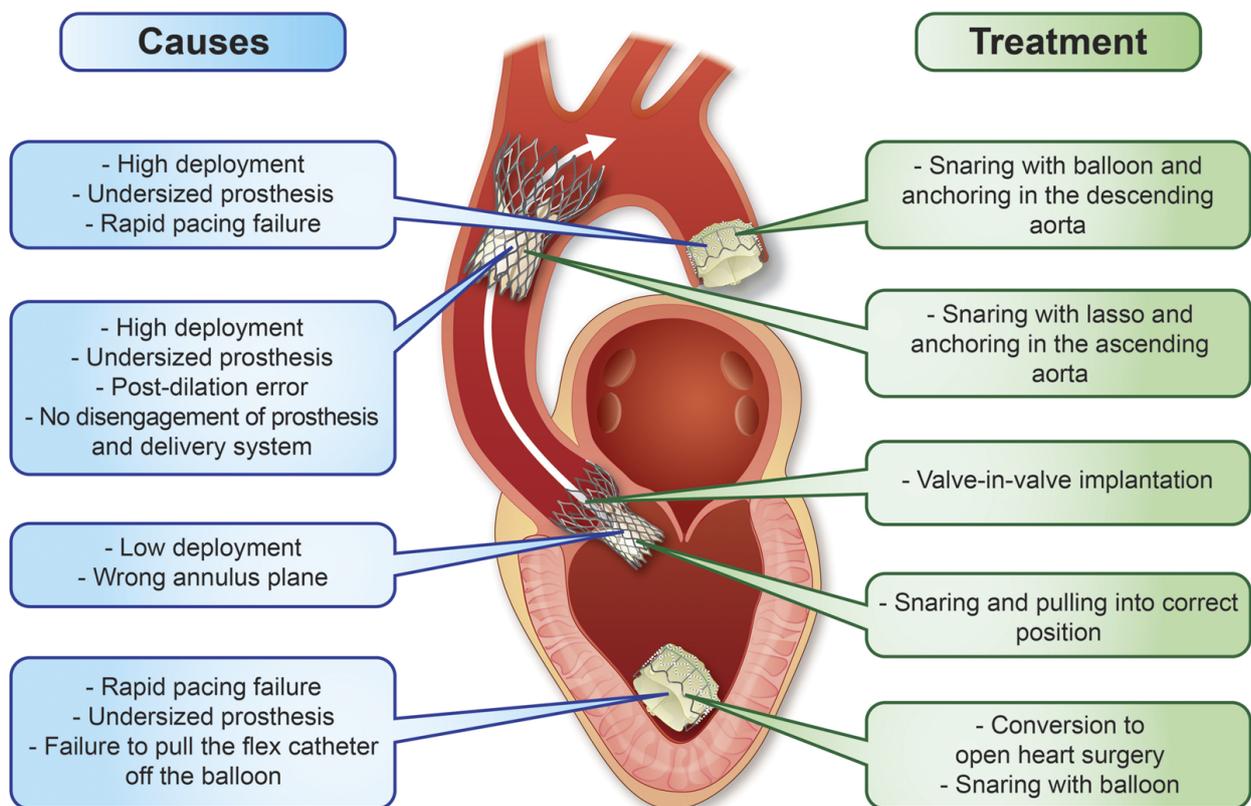


Abbildung 18: Ursachen und Behandlungen von Fehlpозиtionierung, Migration und Embolisation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen – reproduziert nach/reproduced from Binder RK, Webb JG. Transcatheter heart valve migration and embolization: rare and preventable? Eur Heart J. 2019 Oct 7;40(38):3166-3168. doi: 10.1093/eurheartj/ehz562. mit Genehmigung der/ with permission from the European Society of Cardiology (22).

In der obigen Abbildung wird also festgehalten, dass eine zu hohe oder zu tiefe Freisetzung, eine zu kleine TAVI Prothese, Fehler beim Rapid Pacing, Fehler bei der Post-Dilatation und Fehler bei der abschließenden Entfernung des Delivery Katheters die wesentlichen Ursachen einer TVEM darstellen. Anders als die Abbildung suggeriert, sind diese Aspekte jedoch nicht einem bestimmten Dislokationsort bevorzugt zugeordnet. Gleichsam zählen zu den Behandlungsoptionen vor allem das Fangen der Prothese mit einem Ballon (bei BEV) oder einem Lasso (bei SEV) – lediglich die direkte Valve in Valve Implantation bei einer annulusnahen Lage und die Konversion zur offenen Herzchirurgie, die vor allem bei ventrikulären Dislokationen erforderlich wird, sind spezifischen Lokalisationen zugeordnet. Während bei SEVs vor allem Snares zur Repositionierung erforderlich sind, erfolgt die Manipulation bei BEVs in der Regel mit Ballons. Abschließend kommen Binder und Webb 2019 zu dem Schluss, dass auch bei weiterführender technischer Optimierung der Prothesen das Risiko einer TVEM immer Teil der TAVI Prozedur bleiben wird (22).

Fassa et al. 2013 betonen das Risiko einer TVEM durch eine insuffiziente oder zu früh terminierte hochfrequente Schrittmacher-Stimulation insbesondere bei BEVs. Daher sollte der Operateur / die Operateurin bei BEVs immer auf eine ausreichend lange hochfrequente Schrittmacherstimulation bis zur vollständigen Deflation des Ballons achten. Zusätzlich reduziere eine langsame Inflation Fehlpositionierungen. Auch Fassa et al. 2013 sehen eine fehlerhafte Einschätzung der Annulus Größe und Implantation einer zu klein dimensionierten TAVI Prothese sowie eine inkorrekte Positionierung durch unzureichende Darstellung der Klappenebene als die periinterventionellen Hauptrisikofaktoren einer TVEM an. Im Gegensatz zu den Resultaten unserer Arbeit würde auch ein hypertrophiertes interventrikuläres Septum einen Risikofaktor darstellen. Als Behandlungsstrategien bei ventrikulären Dislokationen geben Fassa et al. 2013 zusätzlich zur herzchirurgischen Entfernung auch eine transapikale Extraktion und einen Recapture-Versuch mittels Ballon gefolgt von einer Repositionierung in der Aorta an (23).

Die Ergebnisse unserer Studie und die dargestellten Erkenntnisse aus der publizierten Literatur in der Gesamtzusammenschau würdigend, könnte man also folgende Schlussfolgerung aufstellen. Bei Patientinnen und Patienten mit Vorliegen bestimmter Risikofaktoren – wie HFrEF und einem horizontalen Abgang der Aorta ascendens - sollte eine möglichst genaue Einschätzung der Prothesengröße vorgenommen und primär

ballonexpandierbare Prothesen für die TAVI-Prozedur ausgewählt werden. Die hochfrequente Schrittmacher-Stimulation sollte stets ausreichend lange ausgeführt werden.

#### 4.5 Langzeitkonsequenzen

Bei zehn ausgewählten Patientinnen und Patienten mit Z.n. Dislokation einer TAVI-Prothese führten wir ein Follow-up mittels Echokardiographie und CT durch. In drei Fällen konnte eine Penetration der Aortenwand durch das Stentmaterial dargestellt werden. Hierbei zeigten sich keine behandlungsbedürftigen Verletzungen der Aorta. Da unsere retrospektive Verlaufskontrolle einen „Survivorship-Bias“ hat, wäre es jedoch denkbar, dass es noch in weiteren Fällen zu einer solchen Penetration oder auch Perforation kam – welche potentiell zu einer lebensbedrohlichen Aortendissektion oder Blutungen geführt haben könnte. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patientinnen und Patienten auf diese Weise verstorben sind, ohne dass dies in unserem Follow-up erfasst werden konnte. Tatsächlich ist die periinterventionell auftretende Aortendissektion allgemein betrachtet eine relevante Ursache für die notfallmäßige Herzchirurgie bei TAVI-Prozeduren. So berichten Eggebrecht et al. 2018, dass im Zeitraum von 2013 bis 2016 in 0,76 % der 27760 TAVI-Prozeduren an 79 Zentren eine Konversion in eine herzchirurgische OP notwendig war. Dies geschah in 11,8 % der Fälle aufgrund einer Aortendissektion (37). Die häufigsten Gründe für eine Konversion waren eine Perforation des linken Ventrikels durch den Führungsdraht und eine Annulus-Ruptur, die zusammen alleine die Hälfte der Fälle ausmachten. Nur die Hälfte der Patientinnen und Patienten konnte durch die Not-OP gerettet werden (37).

In zwei Fällen unserer Follow-up Kohorte imponierten thrombotische Auflagerungen an der embolisierten Prothese. In der Literatur wird dies als subklinische Thrombose der Klappentaschen (oder hypoattenuated leaflet thickening [HALT]) bezeichnet, wodurch die Beweglichkeit der Tasche eingeschränkt wird (39-41). Wunderlich et al. 2021 beschreiben die klinische und subklinische Entität der Klappenthrombose (42). Während eine klinische Klappenthrombose typischerweise mit deutlich sichtbarer mobiler Thrombusmasse auf den Klappentaschen und mit offensichtlichen Funktionseinschränkungen – wie einer reduzierten Taschenmobilität oder eines Koaptationsdefektes – einhergehe, werde die subklinische Klappenthrombose häufig inzidentell gefunden und zeige nur teilweise eine reduzierte Taschenbeweglichkeit. Wunderlich et al. 2021 machen darauf

aufmerksam, dass Studien zu diesem Thema keine einheitliche Definition verwenden. Bei einigen werde eine reduzierte Taschenmobilität nämlich als notwendige Voraussetzung für die Diagnose einer subklinischen Klappenthrombose angesehen (42). Dementsprechend schwierig ist es, Schlussfolgerungen aus der Literatur zu ziehen.

Laut Wunderlich et al. 2021 handelt es sich bei der subklinischen Taschenthrombose um eine dünne Thrombusschicht, die eine oder alle drei Klappentaschen einbeziehen kann. Im kardialen CT stellt sie sich als hypo-attenuierender Defekt an der aortalen Seite der Klappentaschen dar, was als hypoattenuated leaflet thickening (HALT) bezeichnet wird. Die Inzidenz wird mit 7-35 % aller TAVI Implantationen angegeben. Während bei klinischer Thrombose eine orale Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulanzen oder Warfarin indiziert ist (42), gibt es bei subklinischer Thrombose keine klaren Empfehlungen, da die Daten bezüglich der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse wie Schlaganfall oder TIA in der Literatur nicht eindeutig sind. So stellten Vollema et al. 2017 in Computertomographien von 128 Patientinnen und Patienten, die zuvor eine TAVI erhielten, zwar eine allgemeine Inzidenz der HALT – teilweise mit reduzierter Taschenbeweglichkeit – von 12,5 % fest; diese Patientinnen und Patienten zeigten jedoch kein erhöhtes Auftreten von Schlaganfällen oder TIAs in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren. Die CTs wurden im Median 35 Tage post interventionem durchgeführt (43).

Chakravarty et al. veröffentlichten 2017 eine Studie, die CTs von 890 Patientinnen und Patienten nach chirurgischer oder interventioneller Implantation biologischer Aortenklappenprothesen im Hinblick auf das Auftreten einer reduzierten Taschenbeweglichkeit analysierte (44). Eine reduzierte Taschenbeweglichkeit wurde in 12 % der Fälle gefunden. Dabei waren Patientinnen und Patienten nach TAVI (13 %) signifikant häufiger betroffen als Patientinnen und Patienten nach SAVR (4 %). Erhielten die Patientinnen und Patienten bereits zuvor eine orale Antikoagulation (4 %) war die reduzierte Taschenbeweglichkeit seltener als bei einer dualen antithrombozytären Therapie (15 %). Die CTs wurden im Median 83 Tage post interventionem/ operationem durchgeführt. Patientinnen und Patienten mit reduzierter Taschenbeweglichkeit zeigten keine erhöhte Rate an Schlaganfällen gegenüber Patientinnen und Patienten ohne eine solche (4,12 vs. 1,92 pro 100 Personenjahre;  $p=0,1$ ). Jedoch war die Rate an TIAs erhöht (4,18 vs. 0,6 pro 100 Personenjahre;  $p=0,0005$ ), ebenso das zusammengefasste Auftreten von Schlaganfällen und TIAs (7,85 vs. 2,36 pro 100 Personenjahre;  $p=0,001$ ) (44).

Makkar et al. konnten zeigen, dass die Inzidenz von HALT 30 Tage nach TAVI Implantation bei 13 % und nach einem Jahr bei 28 % liegt. Bei SAVR war die Rate an Tag 30 nach der Operation statistisch signifikant geringer, nach einem Jahr aber auf gleichem Niveau wie nach TAVI (45). Die transvalvulären Gradienten waren jeweils signifikant erhöht. Die Inzidenz war geringer bei einer bestehenden oralen Antikoagulation, nicht jedoch bei einer antithrombozytären Therapie. Mittels oraler Antikoagulation konnte die HALT aufgelöst und die Beweglichkeit der Tasche normalisiert werden (46).

Kim et al. 2019 wiesen nach, dass die Rate an schweren Schlaganfällen binnen 30 Tagen post interventionem in der TVEM Kohorte gegenüber der non-TVEM Kohorte statistisch signifikant erhöht war (10,6 % vs. 2,7 %  $p < 0,001$ ), wobei es nach einem Jahr keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr gab (32). Es wurde nicht überprüft, ob bei den Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall eine HALT vorlag.

Zusammenfassend gibt es also Anhaltspunkte für eine allgemein erhöhte Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei HALT bezogen auf die gesamte TAVI-Population. Die Ergebnisse von Kim et al. 2019 lassen zudem darauf schließen, dass dieses Problem nach TVEM zumindest vorübergehend – nämlich innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI noch etwas häufiger ist (32). Dies könnte gut dadurch erklärbar sein, dass bei Auftreten einer TVEM die Durchführung einer TAVI-Prozedur komplexer wird. Somit wäre die Wahrscheinlichkeit für intraprozedurale Schlaganfälle, die auch in die 30-Tages-Frist fallen, erhöht. Ob eine Behandlung mit oralen Antikoagulanzen hier empfehlenswert ist, wurde noch nicht in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht. Ein dafür sprechendes Argument, ist die Beobachtung von Chakravarty et al. 2017, dass eine Behandlung mit Warfarin oder direkten oralen Antikoagulanzen bei 36 von 36 Patientinnen und Patienten zu einer Auflösung der subklinischen Taschenthrombose/ der reduzierten Taschenbeweglichkeit führte, während sie bei 20 von 22 Patientinnen und Patienten ohne eine solche Therapie persistierte (44). Andererseits sollte der Einsatz antikoagulativer Therapien hinsichtlich der zu befürchtenden Blutungskomplikationen insbesondere im Kollektiv älterer Patientinnen und Patienten gut abgewogen werden. Unsere Arbeit zeigt nun erstmals, dass HALT auch bei embolisierten Klappen auftreten kann. Bei thrombembolischen Komplikationen sollte bei Patientinnen und Patienten nach TVEM eine erweiterte Bildgebung auch eine CT-Angiographie der dislozierten Prothese mit einschließen. Für eine

genaue Aussage zur Häufigkeit ist unsere CT-Kohorte zu klein. Zudem kann auch hier wieder ein „survivorship“-Bias nicht ausgeschlossen werden.

Soweit uns bekannt ist, handelt es sich bei unserer Studie um die erste Forschungsarbeit zum Thema TAVI-Dislokationen, die systematisch die langfristigen Konsequenzen einer TVEM mittels einer Follow-up Kohorte, bei der Echokardiographien und CTs durchgeführt wurden, erfasste. Der wichtigste Beitrag unserer Arbeit zum Forschungsgegenstand ist deshalb der Nachweis von HALT und Penetrationen der Aortenwand bei Patientinnen und Patienten mit Z.n. TAVI-Dislokation – teilweise mehrere Jahre nach der Implantation. Es lässt sich festhalten, dass im langfristigen Verlauf unserer Follow-up Kohorte teils beunruhigende Komplikationen der TAVI-Dislokation wie Penetrationen der Aorta und HALT auftraten. Dies zog jedoch keine unmittelbar nachweisbaren Konsequenzen nach sich. Zu den resultierenden langfristigen Folgen – wie dem Auftreten thrombembolischer Ereignisse - liegen noch keine eindeutigen Daten vor, so dass keine Empfehlung bezüglich einer Indikation zur Antikoagulation bei Vorliegen einer HALT ausgesprochen werden kann.

## 4.6 Limitationen

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Kohortenstudie mit den typischen, Design-bedingten Schwächen. Daten wie z.B. die Körpermaße und Diagnosen konnten nur aus den vorliegenden Arztbriefen übernommen werden. Die Erfassung von Vorerkrankungen wie z.B. einer chronischen Niereninsuffizienz oder eines Diabetes mellitus wurde nicht an Laborparametern wie dem baseline-Kreatinin, HbA1c oder Nüchtern-glucose festgemacht, sondern an der Diagnosenliste. Deshalb ist es möglich, dass die von uns berichtete Prävalenz verschiedener Vorerkrankungen nicht ganz der Realität entspricht.

Mittlerweile gehört in unserem Zentrum die Durchführung eines vorbereitenden TAVI CTs zur routinemäßigen Diagnostik. In den ersten Jahren nach Einführung der TAVI Prozedur war dies jedoch nicht so. Bei 14 Patientinnen und Patienten (25,9%) in der Dislokationskohorte konnte deshalb kein TAVI CT in den Archiven gefunden und ausgewertet werden. Unter diesem Gesichtspunkt sind die Aussagen über eine horizontale Aorta, den Verkalkungsgrad, Annulusfläche und -diameter eingeschränkt zu verwerfen.

Im Vergleich zu anderen Arbeiten, die die Messung des Kalzifizierungsscores bei Aortenklappenstenosen untersuchten, erscheint die von uns gewählte Messmethode als zu ungenau, weil sie nicht vollständig für alle Patientinnen und Patienten gleich erfolgte. Während andere Autorinnen und Autoren die standardisierten Vorgaben des Agatston-Score einsetzten, der ursprünglich zur Bestimmung der Kalklast in Koronararterien entwickelt wurde und der die Verwendung nicht mit Kontrastmittel verstärkter CT-Bilder vorsieht, bei welchen a priori eine standardisierte Schwelle von 130 HU für die Messung von Calcium im Agatston score definiert ist, verwendeten wir Kontrastmittel-verstärkte CT-Bilder, bei denen die Schwelle jeweils individuell festgelegt werden musste. Zwar wurde mit größtmöglicher Sorgfalt vorgegangen. Um eine gut reproduzierbare Messung zu erreichen, wäre aber ein standardisiertes Vorgehen sinnvoller gewesen.

Darüber hinaus sind insbesondere die echokardiographischen Untersuchungen, aber auch die Interpretation der CT-Bilder und Angiographie-Filme abhängig von der untersuchenden bzw. befundenden Person. Wir versuchten diesen potentiellen Bias bei der Bewertung des Abgangs der Aorta ascendens mithilfe einer Reliabilitätsanalyse zu

erfassen. Die Ergebnisse lassen sich anhand der Publikation von Cichetti et al. 1994 einordnen (47). Demnach liegt der Wert für die Korrelation der drei Messungen bei der Interobserver-Analyse mit 0,72 im guten Bereich mit einem allerdings recht breiten Konfidenzintervall (CI 0,23 – 0,92). Anders sieht es bei der Intraobserver-Analyse aus. Sowohl die Korrelation beider Messungen desselben Untersuchers (0,97) als auch das Konfidenzintervall (CI 0,9-0,99) liegen im sehr guten Bereich. Offensichtlich hängt das Resultat der von uns gewählten Messmethode des Aortenabgangswinkels also von der messenden Person ab, wobei trotzdem ähnliche Werte bestimmt wurden. Die Ergebnisse lassen sich in verschiedenen Messungen derselben Person sehr gut reproduzieren. Auch dass die Korrelation bei Vergleich der drei Untersuchenden im guten Bereich liegt, lässt die Messmethode grundsätzlich als valide und reproduzierbar erscheinen. Eine mögliche Aufgabe für die Zukunft wäre eine noch genauere Definition der Methode bzw. die automatisierte Messung durch Algorithmen künstlicher Intelligenz.

Unsere Arbeit erfasste bei bestimmten Outcome-Parametern nur Ereignisse innerhalb des stationären Behandlungszeitraumes. Beispielsweise ermittelten wir die intrahospitale Mortalität. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erhöhen, wäre die Erfassung der 30-Tage bzw. der Einjahres-Mortalität sinnvoller gewesen. Zukünftige Forschungsarbeiten zu Fragestellungen rund um das Thema TAVI sollten routinemäßig ein Follow-up aller Patient\*innen nach TAVI innerhalb gewisser Zeiträume – beispielsweise 30 Tage und 1 Jahr – beinhalten. Dabei sollten einerseits Komplikationen wie Rehospitalisationen, thrombembolische Ereignisse oder auch die Mortalität systematisch erfasst werden. Auch die Regredienz oder Progredienz der Symptome sollte erfragt werden. Denn obwohl die TAVI-Prozedur mittlerweile die Standardtherapie hochgradiger Aortenklappenstenosen bei Patientinnen und Patienten älter als 75 Jahre darstellt, bleibt sie ein noch verhältnismäßig junges Therapieverfahren, so dass ein relevanter Forschungsbedarf zu Optimierungsmöglichkeiten besteht, um die Sicherheit der Patientinnen und Patienten weiterhin zu erhöhen.

Bezogen auf unsere Follow-up Kohorte ist das Fehlen einer Kontrollkohorte ein limitierender Faktor. In zukünftigen Arbeiten sollte beispielsweise eine der Follow-up Kohorte ähnlich große Anzahl an Patientinnen und Patienten, bei denen die TAVI-Prozedur primär erfolgreich – ohne TVEM – verlief, ebenfalls eine Verlaufskontrolle erhalten. Die Beobachtungen pathologischer Veränderungen im Bereich der TAVI-Prothesen bei unserer

Follow-up Kohorte können nicht eindeutig der Dislokation zugeordnet werden. Jedoch handelte es sich um einen ersten Ansatzpunkt, einzelne Aspekte in der Langzeitbeobachtung zu identifizieren, die prognostisch relevant sein könnten und weiterer Erforschung bedürfen.

Weiterhin fiel bei der Literaturrecherche auf, dass die meisten der über das Thema TAVI und TVEM Publizierenden Interessenskonflikte haben – dergestalt, dass Sie Honorare z.B. für Vorträge im Auftrage der Hersteller von TAVI Prothesen erhielten.

## 5 Zusammenfassung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation stellt den zahlenmäßig wichtigsten Bestandteil der Therapie hochgradiger Aortenklappenstenosen dar. Bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem OP-Risiko ist sie die bevorzugte Therapiemethode, u.a. da sie in den meisten Fällen ohne extrakorporale Zirkulation, ohne Thorakotomie und mit einer deutlich kürzeren Eingriffszeit durchgeführt werden kann. Somit ist einerseits das perioperative Risiko geringer als bei konventionell-chirurgischen Herzklappenoperationen. Andererseits kommt es i.d.R. auch schneller zur Rekonvaleszenz, so dass die Hospitalisierungsdauer mit all ihren negativen Folgen – wie Immobilisation, nosokomiale Infektionen etc. – verkürzt wird. Dennoch kann es auch bei TAVIs zu schweren Komplikationen kommen. Gegenstand dieser wissenschaftlichen Arbeit waren die Dislokation und Embolisation von TAVI-Prothesen, im Speziellen prädiktive Faktoren, Häufigkeit und Outcomes.

TAVI-Dislokationen traten in unserem Zentrum im Zeitraum von Juli 2009 bis Juli 2021 bei 1,4 % der 3757 mit einer TAVI behandelten Patient\*innen auf. Als Prädiktoren konnten wir den horizontalen Abgang der Aorta ascendens, das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit hochgradig reduzierter LVEF und die Verwendung selbstexpandierender Klappenprothesen nachweisen. Während 85,2 % der Dislokationen interventionell durch Implantation einer zweiten TAVI-Prothese in loco typico und teilweise gezielter Repositionierung der dislozierten Prothese zum Beispiel mittels Snaring-Manöver behandelt werden konnten, war in 14,8 % der Dislokationen die Konversion in eine offene Operation erforderlich. Wie im Diskussionsteil dieser Arbeit dargelegt, sollten zur Vermeidung von TAVI-Dislokationen bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Prädiktoren – wie einem horizontalen Abgang der Aorta ascendens und einer HFrEF – primär ballonexpandierbare Prothesen ausgewählt werden, da selbstexpandierende Prothesen in unserem Zentrum und auch in anderen großen Studien wie Kim et al. 2019 (32) mit dem Auftreten von TVEM assoziiert waren. Bei den vorbereitenden TAVI-CTs sollte routinemäßig die Messung des Aortenabgangswinkels erfolgen.

Während TVEM in der Akutsituation mit erheblichen Konsequenzen – wie der gegenüber der Kontrollkohorte statistisch signifikant erhöhten Konversions- und Mortalitätsrate – einhergingen, sind die Daten zu langfristigen – klinisch relevanten – Komplikationen nicht

eindeutig. So konnten wir beim langfristigen Follow-up von 10 Patientinnen und Patienten zwar in einigen Fällen eine teilweise Penetration der Aortenwand durch Stentmaterial und eine subklinische Klappenthrombose (HALT) nachweisen. Man könnte vermuten, dass mit einer HALT ein erhöhtes Risiko für zerebrale thrombembolische Ereignisse wie Schlaganfall oder TIA einhergeht. So wiesen Kim et. al. 2019 eine erhöhte Schlaganfallrate dreißig Tage nach TAVI nach (32). Ob dies jedoch mit HALT assoziiert war, lässt sich nicht überprüfen. Die Daten zu langfristigen Komplikationen einer HALT wie Schlaganfall oder TIA sind in der Literatur nicht eindeutig. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die nachgewiesenen Penetrationen und HALT in unserer Follow-up Kohorte Anlass dazu geben, die TAVI Dislokation weiterhin ernst zu nehmen und Beschwerden betroffener Patientinnen und Patienten ggf. niederschwellig mittels CT weiter abzuklären. Es sollte angestrebt werden, die Häufigkeit von TAVI Dislokationen weiter zu minimieren.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Frumkin D, Pietron M, Kind A, Brand A, Knebel F, Laule M, Leistner DM, Landmesser U, Krackhardt F, Sherif M, Sündermann SH, Grubitzsch H, Lembcke A, Niehues SM, Stangl K, Dreger H. Valve embolization during transcatheter aortic valve implantation: Incidence, risk factors and follow-up by computed tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:928740.
2. Statistisches\_Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachen durch Herz-Kreislauf-erkrankungen [updated 04.11.2021. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-11.
4. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
5. Eneboren GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart.* 2013;99(6):396-400.
6. Herold G. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis / Gerd Herold und Mitarbeiter. Köln: Köln : Gerd Herold; 2020. 1 Online-Ressource (1002 Seiten) : p.
7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Juni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632.
8. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Généreux P, Piérard LA, O'Gara PT, Bonow RO. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(2 Pt 1):481-93.
9. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic

valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.

10. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.

11. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.

12. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.

13. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.

14. Rozeik MM, Wheatley DJ, Gourlay T. Percutaneous heart valves; past, present and future. *Perfusion*. 2014;29(5):397-410.

15. Abraha IC, Emilio & Corio, Mirella & Gillespie, Francesca & Migliore, Antonio & Cerbo, Marina & Lauvrak, Vigdis & Fagerlund, Beate & Harboe, Ingrid & Stoinska-Schneider, Anna. . TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION (TAVI) FOR THE TREATMENT OF PATIENTS AT INTERMEDIATE SURGICAL RISK. [https://www.researchgate.net/publication/330764067\\_TRANSCATHETER\\_AORTIC\\_VALVE\\_IMPLANTATION\\_TAVI\\_FOR\\_THE\\_TREATMENT\\_OF\\_PATIENTS\\_AT\\_INTERMEDIATE\\_SURGICAL\\_RISK/citation/download2018](https://www.researchgate.net/publication/330764067_TRANSCATHETER_AORTIC_VALVE_IMPLANTATION_TAVI_FOR_THE_TREATMENT_OF_PATIENTS_AT_INTERMEDIATE_SURGICAL_RISK/citation/download2018) [

16. JenaValve Technology Receives CE Mark for its Trilogy™ TAVI System for the Treatment of Aortic Regurgitation and Aortic Stenosis [Available from: <https://jenavalve.com/jenavalve-receives-ce-mark/>].
17. Nguyen V, Willner N, Eltchaninoff H, Burwash IG, Michel M, Durand E, Gilard M, Dindorf C, Lung B, Cribier A, Vahanian A, Chevreul K, Messika-Zeitoun D. Trends in aortic valve replacement for aortic stenosis: a French nationwide study. *Eur Heart J*. 2022;43(7):666-79.
18. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014;35(24):1588-98.
19. Arnold SV, Zhang Y, Baron SJ, McAndrew TC, Alu MC, Kodali SK, Kapadia S, Thourani VH, Miller DC, Mack MJ, Leon MB, Cohen DJ. Impact of Short-Term Complications on Mortality and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(4):362-9.
20. Grube E, Sinning JM. The "Big Five" Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Do We Still Have to Be Afraid of Them? *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(4):370-2.
21. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2403-18.
22. Binder RK, Webb JG. Transcatheter heart valve migration and embolization: rare and preventable? *Eur Heart J*. 2019;40(38):3166-8.
23. Fassa AA, Himbert D, Vahanian A. Mechanisms and management of TAVR-related complications. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(12):685-95.
24. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, Tuzcu ME, Kodali S, Leon MB, Webb JG. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(9):811-20.

25. Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, Fremes SE, Ruel M, Lau K, Guo H, Wijesundera HC, Ko DT. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(1):35-46.
26. Makkar RR, Jilaihawi H, Chakravarty T, Fontana GP, Kapadia S, Babaliaros V, Cheng W, Thourani VH, Bavaria J, Svensson L, Kodali S, Shiota T, Siegel R, Tuzcu EM, Xu K, Hahn RT, Herrmann HC, Reisman M, Whisenant B, Lim S, Beohar N, Mack M, Teirstein P, Rihal C, Douglas PS, Blackstone E, Pichard A, Webb JG, Leon MB. Determinants and outcomes of acute transcatheter valve-in-valve therapy or embolization: a study of multiple valve implants in the U.S. PARTNER trial (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):418-30.
27. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
28. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagendorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1301-10.
29. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr., Otto CM. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):372-92.
30. Abramowitz Y, Maeno Y, Chakravarty T, Kazuno Y, Takahashi N, Kawamori H, Mangat G, Cheng W, Jilaihawi H, Makkar RR. Aortic Angulation Attenuates Procedural Success Following Self-Expandable But Not Balloon-Expandable TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):964-72.
31. Ibebuogu UN, Giri S, Bolorunduro O, Tartara P, Kar S, Holmes D, Alli O. Review of reported causes of device embolization following trans-catheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2015;115(12):1767-72.
32. Kim WK, Schäfer U, Tchetché D, Nef H, Arnold M, Avanzas P, Rudolph T, Scholtz S, Barbanti M, Kempfert J, Mangieri A, Lauten A, Frerker C, Yoon SH, Holzamer A, Praz

F, De Backer O, Toggweiler S, Blumenstein J, Purita P, Tarantini G, Thilo C, Wolf A, Husser O, Pellegrini C, Burgdorf C, Antolin RAH, Díaz VAJ, Liebetau C, Schofer N, Möllmann H, Eggebrecht H, Sondergaard L, Walther T, Pilgrim T, Hilker M, Makkar R, Unbehaun A, Börgermann J, Moris C, Achenbach S, Dörr O, Brochado B, Conradi L, Hamm CW. Incidence and outcome of peri-procedural transcatheter heart valve embolization and migration: the TRAVEL registry (TranscatheteR HeArt Valve EmboLization and Migration). *Eur Heart J*. 2019;40(38):3156-65.

33. Holmes DR, Jr., Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, Peterson ED, Rumsfeld JS, Shahian DM, Thourani VH, Tuzcu EM, Vemulapalli S, Hewitt K, Michaels J, Fitzgerald S, Mack MJ. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2813-23.

34. Ussia GP, Barbanti M, Sarkar K, Aruta P, Scarabelli M, Cammalleri V, Immè S, Pistritto AM, Gulino S, Mulè M, Deste W, Cannata S, Tamburino C. Transcatheter aortic bioprosthesis dislocation: technical aspects and midterm follow-up. *EuroIntervention*. 2012;7(11):1285-92.

35. Gaede L, Blumenstein J, Liebetau C, Dörr O, Kim WK, Nef H, Husser O, Elsässer A, Hamm CW, Möllmann H. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *Eur Heart J*. 2018;39(8):667-75.

36. Généreux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, Kirtane AJ, Xu K, McAndrew TC, Makkar R, Smith CR, Leon MB. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1100-9.

37. Eggebrecht H, Vaquerizo B, Moris C, Bossone E, Lämmer J, Czerny M, Zierer A, Schröfel H, Kim WK, Walther T, Scholtz S, Rudolph T, Hengstenberg C, Kempfert J, Spaziano M, Lefevre T, Bleiziffer S, Schofer J, Mehilli J, Seiffert M, Naber C, Biancari F, Eckner D, Cornet C, Lhermusier T, Philippart R, Siljander A, Giuseppe Cerillo A, Blackman D, Chieffo A, Kahlert P, Czerwinska-Jelonkiewicz K, Szymanski P, Landes U, Kornowski R, D'Onofrio A, Kaulfersch C, Søndergaard L, Mylotte D, Mehta RH, De Backer O. Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI). *Eur Heart J*. 2018;39(8):676-84.

38. Jatene T, Castro-Filho A, Meneguz-Moreno RA, Siqueira DA, Abizaid AAC, Ramos AIO, Arrais M, Le Bihan DCS, Barretto RBM, Moreira AC, Sousa A, Eduardo Sousa J.

Prospective comparison between three TAVR devices: ACURATE neo vs. CoreValve vs. SAPIEN XT. A single heart team experience in patients with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(1):139-46.

39. Kefer J. Hypoattenuated Leaflet Thickening in Transcatheter and Surgical Aortic Valves\*. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(19):2443-5.

40. Pache G, Blanke P, Zeh W, Jander N. Cusp thrombosis after transcatheter aortic valve replacement detected by computed tomography and echocardiography. *European Heart Journal.* 2013;34(46):3546-.

41. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, Gick M, Buettner H-J, Leipsic J, Langer M, Neumann F-J, Ruile P. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *European Heart Journal.* 2015;37(28):2263-71.

42. Wunderlich NC, Honold J, Swaans MJ, Siegel RJ. How to Image and Manage Prosthesis-Related Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(8):94.

43. Vollema EM, Kong WKF, Katsanos S, Kamperidis V, van Rosendael PJ, van der Kley F, de Weger A, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Transcatheter aortic valve thrombosis: the relation between hypo-attenuated leaflet thickening, abnormal valve haemodynamics, and stroke. *Eur Heart J.* 2017;38(16):1207-17.

44. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilaihawi H, Shiota T, Abramowitz Y, Jørgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Bhatt DL, Leon MB, Makkar RR. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;389(10087):2383-92.

45. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, Thourani V, Chakravarty T, Brown D, Trento A, Guyton R, Babaliaros V, Williams M, Jilaihawi H, Kodali S, George I, Lu M, McCabe JM, Friedman J, Smalling R, Wong SC, Yazdani S, Bhatt DL, Bax J, Kapadia S, Herrmann HC, Mack M, Leon MB. Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3003-15.

46. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, Friedman J, Berman D, Cheng W, Kashif M, Jelnin V, Kliger CA, Guo H, Pichard AD, Weissman NJ, Kapadia S, Manasse E, Bhatt DL, Leon

MB, Søndergaard L. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2015-24.

47. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment.* 1994;6(4):284-90.

## **7 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Malte Justin Pietron, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Häufigkeit, Outcome und prädiktive Faktoren von Prothesen-Dislokationen während Transkatheter-Aortenklappenimplantationen. / Incidence, outcome and predictive factors of transcatheter heart valve-embolization and migration in transcatheter aortic valve implantations.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Malte Pietron hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Frumkin D, Pietron M, Kind A, Brand A, Knebel F, Laule M, Leistner DM, Landmesser U, Krackhardt F, Sherif M, Sündermann SH, Grubitzsch H, Lembcke A, Niehues SM, Stangl K, Dreger H. Valve embolization during transcatheter aortic valve implantation: Incidence, risk factors and follow-up by computed tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:928740.

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Herr Pietron hatte wesentlichen Anteil an der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten der Follow-up Kohorte. Er führte u.a. Telefonakquise und Aufklärungsgespräche durch. Die Dislokationskohorte und die Vergleichskohorte, welche Grundlage der Publikation und auch der hier vorliegenden Dissertation sind, wurden von ihm selbstständig erstellt. Zugehörige Daten wie klinische und hämodynamische Charakteristika wurden von ihm in Tabellen erfasst, um die statistische Auswertung zu ermöglichen. Sämtliche in dieser Dissertation veröffentlichten Tabellen und Abbildungen wurden – sofern nicht explizit anders gekennzeichnet – selbstständig von ihm erstellt. Die statistische Auswertung dieser Dissertation stammt von ihm und ist keine Übernahme aus der Publikation.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **9 CURRICULUM VITAE**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 10 Publikationsliste

Frumkin D, Pietron M, Kind A, Brand A, Knebel F, Laule M, Leistner DM, Landmesser U, Krackhardt F, Sherif M, Sündermann SH, Grubitzsch H, Lembcke A, Niehues SM, Stangl K, Dreger H. Valve embolization during transcatheter aortic valve implantation: Incidence, risk factors and follow-up by computed tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:928740.

## 11 Danksagung

Ich schätze mich sehr glücklich über diese Erfahrung wissenschaftlicher Forschung, die mir viel Freude am Entdecken und Schreiben ermöglicht hat. Insofern gilt mein allererster und herzlichster Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Henryk Dreger, für die engmaschige und sehr gute Betreuung sowie für das ausgezeichnete wissenschaftliche Teaching. Außerdem bedanke ich mich sehr bei meinem Zweitbetreuer, Herrn Prof. Dr. med. Fabian Knebel und meinem Drittbetreuer, Herrn Dr. med. David Frumkin. Ebenfalls danke ich Frau M.Sc. Kerstin Rubarth vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie sehr für die gute statistische Beratung.

Oft ist es mir schwergefallen, die Motivation zu finden und das Durchhaltevermögen zu bewahren, um diese Dissertation abzuschließen. Eine sehr große Hilfe waren die wertvolle Unterstützung und die guten Worte vieler Freundinnen und Freunde und insbesondere meiner Verlobten. Vielen lieben Dank Euch allen. Abschließend möchte ich mich sehr bei meinen lieben Eltern, Dr. Birgit und Georg Pietron, für all ihre Liebe und Güte bedanken.

## 12 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

**Name, Vorname: Pietron, Malte Justin**  
**Emailadresse: malte-justin.pietron@dhzc-charite.de**  
**Matrikelnummer: 217313**  
**PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Henryk Dreger**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin**

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
frank.konietzschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Malte Justin Pietron innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 29.07.2021
- Termin 2: 07.04.2022

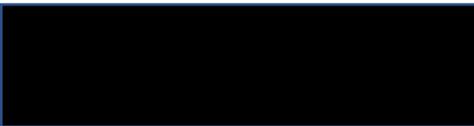
Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Fokus der Arbeit sollte auf der Deskription der Daten liegen.
- Statistische Testverfahren sollten je nach Skalenniveau ausgewählt werden. Es wird keine statistische Testung der Normalverteilung empfohlen.
- Anwendung von logistischer Regression.
- Die Ergebnisse (insbesondere p-Werte) sollten als explorativ (hypothesen-generierend), nicht als hypothesen-bestätigend interpretiert werden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters\ der Beraterin: Kerstin Rubarth



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

