

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss der Implantationstechnik der Edwards  
„SAPIEN 3“ Aortenklappenprothese auf die Rate von  
postprozeduralen AV-Blockierungen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Fulde

aus Frankfurt (Oder)

Datum der Promotion: 13.12.2019

# Inhalt

1	Vorwort .....	4
2	Abkürzungsverzeichnis .....	5
3	Abstract .....	7
4	Einleitung.....	10
5	Einführung in die Aortenklappenstenose .....	11
5.1	Prävalenz.....	11
5.2	Pathophysiologie.....	12
5.3	Klinik.....	13
5.4	Klinische Untersuchung und Diagnostik .....	13
5.5	Klassifikation .....	15
5.6	Therapie .....	15
5.6.1	<i>Medikamentös</i> .....	15
5.6.2	<i>Indikation zum Aortenklappenersatz</i> .....	16
5.7	Prognose .....	17
6	Einführung in den kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI).....	18
6.1	Geschichte der TAVI .....	18
6.2	Zugangswege.....	19
6.3	Indikationsstellung.....	19
6.4	Kontraindikation .....	21
6.5	Durchführung der Implantation einer Edwards SAPIEN 3-Prothese.....	22
6.6	Outcome nach TAVI .....	23
6.7	Komplikationen nach TAVI .....	24
6.7.1	<i>Erregungsfortleitungsstörungen</i> .....	25
6.7.2	<i>Pathophysiologie der Erregungsfortleitungsstörungen nach TAVI</i> .....	27
6.7.3	<i>Schrittmacherimplantation</i> .....	29
7	Fragestellung .....	30
8	Material und Methodik .....	31
8.1	Studiendesign und Patientenkollektiv .....	31
8.2	Datenerhebung .....	31
8.3	Endpunkt .....	32
8.4	Bestimmung der Implantationshöhe .....	32
8.5	Statistik .....	33
9	Ergebnisse.....	35

9.1	Risikofaktoren für eine Schrittmacherimplantation .....	38
9.2	Implantationshöhe und Schrittmacherimplantationsrate .....	41
9.2.1	<i>Einfluss der Implantationshöhe während der Klappenentfaltung</i> ..	41
9.2.2	<i>Einfluss der Implantationshöhe nach der Klappenentfaltung</i> .....	43
10	Diskussion.....	46
10.1	Ergebnisdiskussion .....	46
10.2	Schlussfolgerung und klinische Implikation.....	51
11	Limitation.....	56
12	Ausblick.....	57
13	Literaturverzeichnis.....	58
14	Bildnachweis.....	70
14.1	Abbildungsverzeichnis .....	70
14.2	Abbildungsquellen .....	71
14.3	Tabellenverzeichnis .....	72
15	Eidesstattliche Versicherung.....	73
16	Anteilerklärung .....	74
17	Lebenslauf.....	75
18	Publikationsliste .....	78
19	Danksagung .....	79

# 1 Vorwort

Diese Arbeit basiert auf der Publikation „Optimized Implantation Height of the Edwards SAPIEN 3 Valve to Minimize Pacemaker Implantation After TAVI“ (Schwerg, M., Fulde, F., H. Dreger, W.C. Poller, K. Stangl, and M. Laule. Journal of Interventional Cardiology, 2016. 29(4): Seite 370-4.) [1], für welche ich als Co-Autor gelistet bin. Die vorliegende Dissertationsschrift bezieht sich grundsätzlich auf die Inhalte dieser Veröffentlichung, an welcher ich mitgewirkt und entsprechende Daten geliefert habe (siehe Anteilserklärung).

## 2 Abkürzungsverzeichnis

<b>AC(V)B</b>	Aorto Coronarer (Venen-) Bypass – (OP)
<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz
<b>AÖF</b>	Aortenklappenöffnungsfläche
<b>AV-(Block)</b>	Atrioventriklärer (Block)
<b>BB</b>	Blockbild
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>DGK</b>	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>ITN</b>	Intubationsnarkose
<b>KHK</b>	koronare Herzerkrankung
<b>KÖF</b>	Klappenöffnungsfläche
<b>LA</b>	Linker Vorhof (englisch für „left atrium“)
<b>LAHB</b>	linksanteriorer Hemiblock
<b>Lp (a)</b>	Lipoprotein (a)
<b>LSB</b>	Linksschenkelblock
<b>LV</b>	linker Ventrikel oder linksventrikulär
<b>LVEF</b>	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVOT</b>	linksventrikulärer Ausflusstrakt (englisch für „left ventrikular outflow tract“)
<b>NYHA</b>	„New York Heart Association“, Herzinsuffizienzstadien-Einteilung
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>(P)PM/SM</b>	(permanenter) Schrittmacher (englisch für „(permanent) pacemaker“)

<b>RR</b>	Blutdruck (für „Riva Rocci“)
<b>RSB</b>	Rechtsschenkelblock
<b>SAVR</b>	chirurgischer Aortenklappenersatz ( englisch für „surgical aortic valve replacement“)
<b>SD</b>	Standardabweichung (englisch für „standard deviation“)
<b>TAVI</b>	transfemoraler Aortenklappenersatz (englisch für „transcatheter aortic valve implantation“)
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern

### 3 Abstract

**Einleitung:** Die immer älter werdende Bevölkerung bedingt einen Anstieg in der Anzahl behandlungsbedürftiger Aortenklappenstenosen, während gleichzeitig vermehrte Komorbiditäten das operative Risiko eines chirurgischen Eingriffes erhöhen. Durch die Entwicklung von Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter aortic valve implantation = TAVI) können auch ältere Patienten mit erhöhtem Risikoprofil mit einem Aortenklappenersatz versorgt werden. TAVI ist gegenüber der medikamentösen Standardtherapie und Ballonvalvuloplastie überlegen. [2, 3] Gegenüber einem konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz bei Patienten mit hohem Operationsrisiko ist TAVI gleichwertig. Die 30 - Tages - Mortalität ist geringer, die Mortalität nach einem bzw. zwei Jahren annähernd gleich. [4, 5]

Doch der transfemorale Aortenklappenersatz bringt auch Komplikationen mit sich, wie (cerebro-) vaskuläre Läsionen, Blutungen, Prothesen-Insuffizienzen, Myokardinfarkte und Erregungsbildungs- und -fortleitungsstörungen mit der Folge einer Schrittmacherpflichtigkeit und Tod. [6, 7]

Schrittmacherpflichtigkeit ist eine Hauptkomplikation nach TAVI. Im Vergleich zum konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR) zeigt TAVI eine höhere Inzidenz für das Auftreten von Erregungsfortleitungsstörungen. [8-15] Die innovative Abdichtungsschürze der Edwards SAPIEN 3 steht im Verdacht, durch erhöhte Radialkräfte vermehrt Erregungsfortleitungsstörungen zu verursachen und eine höhere post-prozedurale Schrittmacherpflichtigkeit zu bedingen (etwa 19%). [16]

**Methode:** Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie unter Einschluss von 167 konsekutiven TAVI - Patienten, die im Jahre 2014 eine Edwards SAPIEN 3 Aortenklappenprothese implantiert bekamen, untersuchten wir die Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation in Abhängigkeit der Implantationshöhe. Wir ermittelten den Abstand zweier Strecken: Strecke (a) definiert als Abstand der Zentralmarkierung auf dem Expansionsballon zu den Taschenklappen vor Entfaltung der Prothese und Strecke (b) definiert als Abstand von der Klappenebene bis zum Ende des Stents nach Entfaltung. Ausgeschlossen wurden 36 Patienten, die bereits vor TAVI einen permanenten Schrittmacher erhalten hatten.

**Ergebnis:** Die Inzidenz der Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI in der Gesamtkohorte betrug 18% (n = 24). Eine Implantation > 2 mm distal der Klappenebene war im Vergleich zur einer weiter proximal gelegenen Implantation mit einer Senkung der Schrittmacherinzidenz um absolut 27,3% assoziiert (4,7% vs. 32%, Odds Ratio (OR): 0,10 (0,03 - 0,37, p<0,001). Die Daten ließen sich mit beiden von uns definierten Strecken (a, b) bestätigen. Ein vorbestehender Rechtsschenkelblock war ein unabhängiger Risikofaktor für eine postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit (Odds Ratio von 52,5 (10,5 - 263,2 , p < 0,001).

**Diskussion:** Eine distale Implantation scheint weniger Gewebeverletzungen und ödematösen Druck durch die Radialkräfte der Prothese auf den AV - Knoten und das Leitungsgewebe auszuüben und geht mit einer niedrigeren Rate an post-prozeduraler Schrittmacherpflichtigkeit einher.

Durch Optimierung der Implantationstechniken können Inzidenzen von postprozeduralen Komplikationen wie Schrittmacherpflichtigkeit reduziert werden. Ein verbessertes Nebenwirkungsprofil und verlängerte Prothesenhaltbarkeit könnten dazu beitragen, TAVI künftig auch jüngeren Patienten mit niedrigerem Risikoprofil als Therapieoption anbieten zu können.



**Introduction:** TAVI can provide elderly and high-risk patients with aortic valve replacement, with convincing results as it is superior to standard drug therapy and balloon valvuloplasty [2, 3] and equivalent to conventional surgical aortic valve replacement in patients at high surgical risk. [4, 5] But the transfemoral aortic valve replacement also brings complications with it, such as vascular lesions, bleeding, prosthesis insufficiencies, myocardial infarction, conduction abnormalities and death. [6, 7] In particular, the need for permanent pacing is one of the major complications of TAVI. Compared to conventional surgical aortic valve replacement (SAVR), TAVI performs poorly in terms of the incidence of conduction disorders. [8-15] The innovative sealing cuff of the Edwards SAPIEN 3 is suspected to cause with more radial forces an increase of conduction disturbances and the requirement of a pacemaker postprocedural (about 19%). [16]

**Method:** In our retrospective study, we identified 167 TAVI patients who underwent Edwards SAPIEN 3 aortic valve prosthesis implantation in 2014 in a TAVI procedure. We excluded 36 patients who already had received a permanent pacemaker prior. We retrospectively investigated the frequency of pacemaker implantation after the intervention as a function of the implantation height. We determined the distance over two of our defined distances: distance (a) as the distance of the central marker on the expansion balloon to the aortic cusps before deployment of the prosthesis, and distance (b) from the valve level to the end of the stent after deployment.

**Result:** The incidence of pacing after TAVI in the total cohort was 18% (n = 24). An implantation > 2 mm distal to the valve level was associated with a reduction of pacemaker incidence by 27.3% compared to a more proximal implantation (4,7% vs. 32%, Odds Ratio (OR): 0,10 (0,03 - 0,37, p<0,001). The data were validated with both of the distances we defined (a, b). A pre-existing right bundle branch block was an independent risk factor for post-intervention pacing (odds ratio of 52,5; 10.5 – 263,2 , p <0.001).

**Discussion:** We guess that distal implantation will result in less trauma and edematous pressure from the radial forces of the prosthesis on the AV-node and conduction tissue. By optimizing the implantation techniques, the incidences of post-procedural complications, e.g. a pacemaker implantation could be further reduced. An improved side effect profile and extended prosthesis durability could help to offer TAVI as a therapeutic option to younger patients with a medium and low risk profile.

## 4 Einleitung

In Deutschland werden die Menschen immer älter. Ein demografischer Wandel ist längst eingetreten. Mit zunehmendem Alter steigt zudem die Zahl der Patienten mit behandlungsbedürftigen Aortenklappenstenosen. Etwa 0,2% der 50 – bis 59 - Jährigen, 1,3% der 60 – bis 69 - Jährigen, 3,9% der 70 – bis 79 - Jährigen und 9,8% der 80 – bis 89 - Jährigen leiden an einer Aortenklappenstenose, die jährliche Inzidenz liegt bei etwa 0,005 Prozent. [17] Vermehrte Komorbiditäten steigern das operative Risiko eines chirurgischen Eingriffes zum Ersetzen der physiologischen Klappe durch eine Kunstklappe oder Bioprothese. Mit der Entwicklung der TAVI - Prozedur (englisch für „transcatheter aortic valve implantation“, also kathetergestützter Aortenklappenersatz) können Hochrisikopatienten minimalinvasiv behandelt werden. Die bisher verhältnismäßig hohe postprozedurale Schrittmacherinzidenz ist ein wesentlicher Grund, weswegen aktuell nur Patienten mit hohem Operationsrisiko für TAVI in Betracht kommen. Die von der Firma Edwards hergestellte Aortenklappenprothese „SAPIEN 3“ ist eine der neusten ihrer Art und zeichnet sich durch eine gute Dichtigkeit aus, welche durch eine innovative äußere Abdichtungsschürze gewährleistet wird. [18-20] Im Rahmen der TAVI - Prozedur können Komplikationen wie postinterventionelle Überleitungsstörungen, Leckagen der Prothesen, embolische Ereignisse oder Herzrhythmusstörungen auftreten, die gegebenenfalls wieder behandlungspflichtig sein können. [21, 22] Die innovative Abdichtungsschürze der SAPIEN 3 - Transkatheter - Aortenklappenprothese könnte in diesem Kontext durch eine Erhöhung der Radialkräfte zu einer höheren postprozeduralen Rate an AV - Blockierungen führen, was wiederum, verglichen mit den Vorläufermodellen von Edwards, eine erhöhte Rate an postprozeduralen Schrittmacherimplantationen nach sich zieht.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die Implantationshöhe der Edwards SAPIEN einen Einfluss auf die Rate an post-prozeduraler Schrittmacherpflichtigkeit hat. Zudem sollten unabhängige Risikofaktoren für eine post-prozedurale Schrittmacherpflichtigkeit identifiziert werden. Das übergeordnete Studienziel führte zu der Fragestellung, inwieweit sich Empfehlungen für die Implantationstechnik ableiten lassen, um die Inzidenz von schrittmacherpflichtigen Reizleitungsstörungen zu minimieren und damit die Mortalität und Morbidität betroffener Patienten zu senken.

## 5 Einführung in die Aortenklappenstenose

### 5.1 Prävalenz

Die Aortenklappenstenose bezeichnet eine krankhafte Verengung (Stenose) der Aortenklappe, durch welche die effektive Öffnungsfläche der Klappe reduziert ist. Die Aortenklappenstenose ist das häufigste Aortenklappenvitium und betrifft etwa 2,5% der Bevölkerung. [23]

Die Ätiologie ist meist ähnlich der der Arteriosklerose. Bei jüngeren Patienten sind auch kongenitale Formen bekannt. Des Weiteren gibt es Sonderformen, wie die sub- oder supra-avalvuläre Aortenklappenstenose, sowie rheumatische Unterformen. Die Aortenklappenstenose ist vor allem bei älteren Patienten häufig. Mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz der Aortenklappenstenose zu, sodass bei Personen zwischen 18 und 44 Jahren etwa 1% erkrankt sind, während 12 bis 13% der über 75 - Jährigen betroffen sind. 3% der über 75 - Jährigen weisen eine schwere Form der Aortenklappenstenose auf, die in über 75% der Fälle symptomatisch ist. [24] Dennoch zeigen 25 bis 45% der über 80 - Jährigen keinerlei Zeichen einer Aortenklappenkalzifizierung. [25, 26]

Neben dem Alter scheinen das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus und ein erhöhter Body Mass Index (BMI) Prädiktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenkalzifizierung zu sein. [27]

Männliche Patienten weisen ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose auf. Rauchen steigert das Risiko um 35%. Eine erhöhte Blutkonzentration von Lipoprotein (a) gilt ebenfalls als Risikofaktor. [28] Die Risikofaktoren für die Aortenklappenstenose entsprechen damit jenen, die heute für die Arteriosklerose angenommen werden. [29]

Neben einer genetischen Prädisposition müssen sich allerdings die Risikofaktoren für Aortenklappenstenose beziehungsweise -stenose noch von denen der Arteriosklerose unterscheiden, da lediglich 50% der betroffenen Patienten auch eine relevante Koronarsklerose aufweisen. [30-32]

## 5.2 Pathophysiologie

Der pathophysiologische Mechanismus, der zu einer Stenose der Aortenklappe führt, ist derselbe, der für die Arteriosklerose angenommen wird. [28] Hierbei spielt eine Lipiddisposition [33] eine tragende Rolle, ebenso die Assoziation von Aortenklappenvitien mit Hyperlipidämie [34, 35], wie erhöhten Lipoprotein (a) - Werten (Lp (a)). [36] Es konnte gezeigt werden, dass sich, durch Scherkräfte und arteriellem Bluthochdruck ausgelöst, auf der distalen Seite der Klappe [37] arterioskleroseartig Endotheldefekte bilden. [38-40] Diese endothelialen Schäden führen dann zu Immunezellinfiltration und Lipiddeposition und somit zur Plaquebildung und Kalzifizierung. [41, 42] Die symptomatische Krankheitsentstehung beginnt mit der erhöhten linksventrikulären Druckbelastung durch den verringerten Ausflussdiameter des linken Ventrikels. Dies führt zunächst kompensatorisch zur konzentrischen linksventrikulären myokardialen Hypertrophie. Nach dem Kontinuitätsgesetz kommt es zu einer Flussbeschleunigung im Bereich der Stenose. Bei Kontraktion des Ventrikels und dem daraus resultierenden Blutfluss gegen die Stenose entwickelt sich ein Druckgradient zwischen Ventrikel und Aorta.

Das durch den behinderten Ausfluss erhöhte endsystolische Blutvolumen im linken Ventrikel führt im Verlauf zu einer vorerst diastolischen Insuffizienz. Bei längerem Fortbestehen des erhöhten transvalvulären Druckgradienten kann sich eine valvuläre Kardiomyopathie entwickeln, die in einer linksventrikulären Herzinsuffizienz endet.

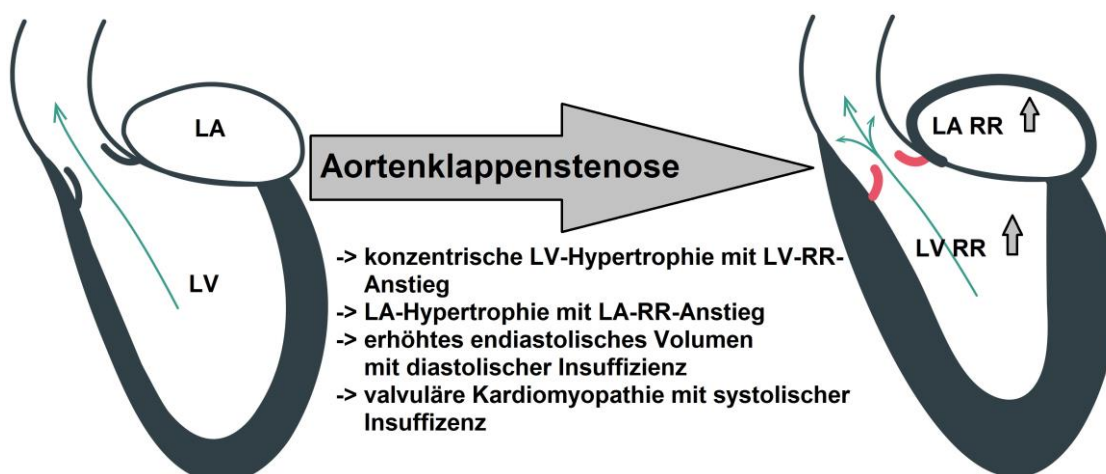


Abbildung 1: Darstellung der Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

### **5.3 Klinik**

Durch den mangelhaften linksventrikulären Auswurf steigt der Druck auch im linken Vorhof und postkapillär in der Lunge, was zu Lungenödemem und Pleuraergüssen, verbunden mit Leistungsabnahme, progredienter Luftnot und rezidivierenden Synkopen als typische, wenn auch unspezifische Symptome, führt. Weitere typische Beschwerden sind Synkopen und Schwindel.

Pectanginöse Beschwerden sind aufgrund der verkürzten Diastole und der daraus resultierenden verminderten Koronarperfusion ebenso kennzeichnend. Hierbei spielt auch das gestörte Verhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot bei erhöhter Wandspannung und höherer Kontraktionsarbeit des dilatierten Myokards eine wichtige Rolle.

Die linksventrikuläre Insuffizienz und das resultierend geringe Schlagvolumen bedingen die typischerweise niedrignormalen Blutdrücke sowie die abgeschwächten peripheren Pulse der Patienten.

Durch mangelhafte Organperfusion entsteht auf diesem Wege beispielsweise das kardiorenale Syndrom mit erhöhten Retentionswerten und vermehrter Ödembildung. Als Folge des pulmonalen Rückstaus kommt es im venösen System ebenfalls zu Ödembildung und massiver Wassereinlagerung. Ebenso kann ein plötzlicher Herztod (1 - 2 %) eintreten. [43]

### **5.4 Klinische Untersuchung und Diagnostik**

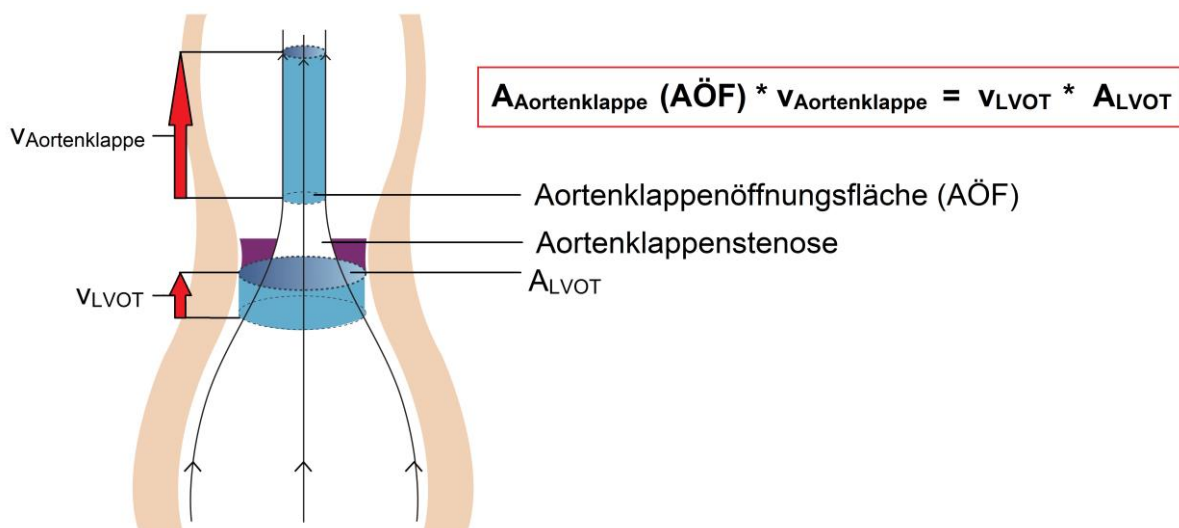
Neben einer charakteristischen Anamnese zeigt sich in der klinischen Untersuchung ein verstärkter Herzspitzenstoß. Auskultatorisch ist ein Systolikum über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Carotiden vernehmbar. Bei höhergradigen Stenosen finden sich im EKG häufig ein (überdrehter) Linkstyp sowie diverse andere linksventrikuläre Hypertrophiezeichen, wie beispielsweise ein positiver Sokolow – Lyon - Index. T - Negativierungen in V4 bis V6 können ebenso auftreten.

In der Echokardiographie zeigen sich fibrotisch verdickte und verkalkte Aortenklappen-taschen, welche hyperechogen erscheinen. Die Öffnung der Taschen wirkt dabei starr und unvollständig. Eine konzentrische Myokardhypertrophie mit einer Wanddickenzunahme über 11 mm ist signifikant. Den wichtigsten Parameter stellt die Klappenöffnungsfläche (KÖF), oder wie in diesem Fall die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF),

dar. [44] Diese kann sowohl planimetrisch, also anhand der Öffnungsfläche auf Anulusebene bestimmt werden, oder über die Kontinuitätsmethode. Bei der Kontinuitätsmethode macht man sich die Flussgeschwindigkeit zunutze. Dabei gilt nach dem Kontinuitätsgesetz, dass die Geschwindigkeit ( $v$ ) des Flusses im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT, englisch für „left ventricular outflow tract“) multipliziert mit dessen Querschnittsfläche ( $A$ ) gleich der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe multipliziert mit deren effektiver Öffnungsfläche ist.

Es ergibt sich:

$$A_{\text{Aortenklappe (AÖF)}} = \frac{v_{\text{LVOT}} * A_{\text{LVOT}}}{v_{\text{Aortenklappe}}}$$



**Abbildung 2:** Grafik zum Kontinuitätsgesetz Fläche ( $A$ ), Flussgeschwindigkeit ( $v$ ), AÖF (Aortenklappenöffnungsfläche), LVOT (englisch für „left ventricular outflow tract“)

## 5.5 Klassifikation

Diagnose und Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose sind komplex und werden den aktuellen Leitlinien gemäß gestellt. Dabei wird in eine leichtgradige, mittelgradige und hochgradige Stenose unterschieden. Verschiedene Parameter werden zur Schweregradeinteilung herangezogen: der transvalvuläre Druckgradient, die Aortenklappenöffnungsfläche sowie die Blutströmungsgeschwindigkeit über der Aortenklappe. Die Bestimmung der Klappenöffnungsfläche ist von maßgeblicher Wichtigkeit. Die Einteilung geschieht wie folgt:

Tabelle 1			
Stenosegrad	Druckgradient	Aortenklappenöffnungsfläche	Strömungsgeschwindigkeit über der Stenose
leichtgradig	< 25 mmHg	> 1,5 cm <sup>2</sup>	<3 m/s
mittelgradig	25 - 40 mmHg	1 – 1,5 cm <sup>2</sup>	3-4 m/s
hochgradig	> 40 mmHg	<1 cm <sup>2</sup>	>4 m/s

**Tabelle 1:** Einteilung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose

Bei besonders großen oder kleinen Patienten können diese Werte abweichen, sodass man einen Wert für die Aortenklappenöffnungsfläche pro Quadratmeter Körperoberfläche von unter 0,6 cm<sup>2</sup> als schwergradige Aortenklappenstenose ansieht. [45] Die Normwerte für die Öffnungsfläche der Aortenklappe liegen bei 2,6 bis 3,5 cm<sup>2</sup>.

## 5.6 Therapie

Heute haben sich je nach Schweregrad der Stenose und Patientenkonfition verschiedene Behandlungsmöglichkeiten etabliert.

### 5.6.1 Medikamentös

Aktuell ist keine kausale medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose bekannt. Die Therapie erfolgt ausschließlich symptomatisch und richtet sich gegen die entstehende Herzinsuffizienz (Herzinsuffizienzmedikation) und die kardialen Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Rhythmusstörungen (Rhythmisierung, Frequenzkontrolle, Defibrillatorimplantation, Schrittmachertherapie, Antikoagulation).

Ansonsten gilt, dass die Beseitigung der Stenose der Aortenklappe bei symptomatischen Patienten, als einzig kausale Therapie, gegenüber der medikamentösen Therapie Vorrang hat.

### **5.6.2 Indikation zum Aortenklappenersatz**

Die Indikation zum operativen oder transfemorale Aortenklappenersatz wird gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und der European Society of Cardiology (ESC) gestellt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit waren die mittlerweile veralteten Leitlinien von 2013 maßgebend. [46] Seit dem Jahr 2017 gibt es eine überarbeitete Leitlinie, welche aktuelle Gültigkeit besitzt. In der aktuellen Leitlinie wird nun ein EuroScore von über 10 Prozent als TAVI - Indikation gesehen. Auch die Schweregradbestimmung ist überarbeitet worden, sodass auch Aortenklappenstenosen mit einem niedrigeren Druckgradienten als 40 mmHg als hochgradig erachtet werden. Dem Schlagvolumenindex sowie dem Verkalkungsgrad der Klappe im CT (Calcium - Score) kommt eine höhere Bedeutung zu. [47] Die speziellen zusätzlichen Indikationen für einen transfemorale Aortenklappenersatz werden unter dem Punkt 6.3. „Indikationsstellung“ beschrieben.

Bei jedem Patienten wird vor der Wahl der Therapie (TAVI oder Operation) mittels „EuroScore“ oder „STS-Score“ (als Standardprädiktoren) das Operationsrisiko bestimmt.

Patienten mit hohem Alter und Gebrechlichkeit sowie ausgeprägten Komorbiditäten, wie eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, chronischer Niereninsuffizienz oder kardialen Voroperationen gelten als Hochrisikopatienten für einen operativen Aortenklappenersatz und gegebenenfalls als inoperabel. Für diese Patienten stellt die TAVI die Therapie der Wahl dar.

In der Durchführung des chirurgischen Aortenklappenersatzes wird mittels Thorakotomie der Brustkorb eröffnet und am offenen Herzen unter Einsatz einer Herz - Lungen - Maschine die Aortenklappe, zum Beispiel durch eine Bio - Aortenklappen - Prothese vom Schwein oder Rind, ersetzt.



## 5.7 Prognose

Die Prognose für die Aortenklappenstenose ist von der Symptomatik abhängig. Mit dem Beginn von Symptomen beträgt die Lebenserwartung durchschnittlich zwei bis drei Jahre, bei Dyspnoe weniger. [43] Typischerweise ist der Zeitpunkt des Einsetzens der Symptome oft nicht genau zu beschreiben, da viele Patienten unterbewusst ihre körperliche Aktivität ihrer stetig sinkenden Belastbarkeit anpassen. Asymptomatische Patienten mit schwergradiger Stenose haben dagegen eine verhältnismäßig gute Prognose. So überleben etwa 93% der Patienten die nächsten fünf Jahre bei dauerhafter Symptombefreiheit. Die meisten asymptomatischen Patienten mit einer hämodynamisch relevanten Aortenklappenstenose entwickeln erst binnen fünf Jahren eine Symptomatik. [43, 48] Allerdings versterben von diesen Patienten ein bis zwei Prozent nach langer Konstanz in der Krankheitsdynamik am plötzlichen Herztod oder an einer rapiden Exazerbation ihrer hochgradigen Stenose. [43, 49] Einige Patienten können über lange Zeit den verringerten Ausflussdiameter mittels verstärkter Myokardkontraktion kompensieren und auch bei hochgradiger Aortenstenose asymptomatisch bleiben. Eine dopplersonografische Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und eine Flussgeschwindigkeitserhöhung stellen hier Prädiktoren für kardiale Ereignisse und den plötzlichen Herztod dar. [48] Etwa 16% aller Patienten mit Aortenklappensklerose entwickeln in den folgenden sieben Jahren eine Aortenklappenstenose. [50] Morphologische Unterschiede der physiologischen Aortenklappen spielen hierbei eine bedeutende Rolle. Es zeigt sich, dass je weniger Klappentaschen einer Aortenklappe der Patient angeboren hat, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Stenosierung durch Kalzifizierung. So sind die seltenen unikuspiden Aortenklappen am häufigsten von sklerotischen Aortenstenosen betroffen. Die etwas häufiger vorkommende bikuspidale Aortenklappe ist im Vergleich mit der Normalvariante (trikuspidal) ebenfalls mit einer erhöhten Rate an Aortenstenosen assoziiert. [49]

## **6 Einführung in den kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI)**

Eine hochgradige symptomatische Aortenklappenstenose stellt vor allem bei älteren Patienten eine schwere Diagnose mit hoher Mortalität und Morbidität dar. Da viele dieser Patienten fragil und multimorbide sind, kommt ein herkömmlicher chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR) wegen eines zu hohen Operationsrisikos oftmals nicht mehr infrage (s.o.). Für diese Patientenpopulation wurde die TAVI als ein Verfahren entwickelt, welches es ermöglicht, über einen Gefäßzugang oder minimalinvasiv die Aortenklappe kathetergestützt zu ersetzen. [46, 51]

### **6.1 Geschichte der TAVI**

Die TAVI - transcatheter aortic valve implantation, zu Deutsch kathetergestützter Aortenklappenersatz, wurde nach diversen Vorversuchen 2002 von Alain Cribier erstmals erfolgreich über einen transseptalen Zugangsweg am Menschen mit einer ballonexpandierten Prothese durchgeführt. [52] Die erste selbstexpandierende Klappe im Menschen wurde 2004 über einen Zugang durch die Arteria iliaca communis implantiert. [53]

In Europa werden TAVI - Prozeduren seit etwa 2007 betrieben. Heute gibt es verschiedene Hersteller, die auf verschiedene Implantationstechniken setzen. Die beiden gängigsten Hauptvertreter sind dabei die SAPIEN Reihe der Firma Edwards, wobei hier die Prothese durch einen Ballon expandiert wird, und die CoreValve Serie der Firma Medtronic, welche selbstexpandierende Prothesen herstellt.

Hinsichtlich der Komplikationsraten (beispielsweise Mortalitätsrate und Schrittmacherpflichtigkeit) gibt es zwischen TAVI und konservativ chirurgisch versorgten Hochrisikopatienten nur geringe Unterschiede. [15, 54]

## 6.2 Zugangswege

Der Zugangsweg, über den die Implantation durchgeführt wird, kann verschieden gewählt werden. Anfänglich wurde in etwa der Hälfte aller Prozeduren ein transfemorale Zugang gewählt. Technische Neuerungen ließen diesen Anteil auf heute etwa 90 Prozent der Eingriffe steigen. Dieser Zugang kann komplett ohne chirurgische Schnitte ausgeführt werden. Die Femoralarterie ist gut punktierbar und bietet bei einem relativ großen Gefäßdurchmesser den Vorteil, dass auch großlumige Schleusen zum Einführen des Katheters verwendet werden können. [55] TAVI kann bei transfemoralem Zugangsweg unter Intubationsnarkose (ITN) oder Analgosedierung durchgeführt werden. [56]

Ein alternativer Zugangsweg ist beispielsweise der Transapikale, also über die Herzspitze. Um hier durch die Herzspitze zu gelangen, ist eine kleine Inzision am Thorax Voraussetzung. Diese Variante ist vor allem bei Patienten mit ausgeprägter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) interessant, da bei diesen Patienten durch ausgeprägte Arteriosklerose der Beckenarterien ein transfemorale Zugang unmöglich ist. Es ergibt sich zudem der Vorteil, dass es keine Grenzen für die Schleusengröße gibt. Allerdings muss bei transapikalem Zugangsweg endotracheal intubiert werden und es kann vermehrt zu Verletzungen des Myokards kommen. [57] Alternative Zugangswege sind transaxillär oder transaortal möglich.

## 6.3 Indikationsstellung

Die Indikationen zur Durchführung einer TAVI werden den Leitlinien gemäß gestellt (Tabelle 2).

Tabelle 2
<b>Indikationsstellung für TAVI laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz – und Kreislaufforschung e.V. 2015</b>
<b>A: Patienten, bei denen primär ein operativer Aortenklappenersatz durchgeführt werden sollte</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;75 Jahre +</li><li>• STS-Score &lt;5,0 +</li><li>• logistischer EuroScore &lt;10,0 ohne begleitende Risikofaktoren</li></ul>

**B: Patienten, bei denen primär eine perkutane transvaskuläre Aortenklappenimplantation durchgeführt werden sollte**

- $\geq 75$  Jahre + STS-Score  $\geq 10$  oder einem logistischen Euro-Score  $\geq 20$
- $\geq 85$  Jahre auch ohne erhöhten STS - oder EuroScore
- Patienten mit degenerierter Aortenklappenbioprothese und/oder nach anderen Herzoperationen mit begleitenden Risikofaktoren

**C: Patienten, bei denen eine perkutane transvaskuläre oder operative Aortenklappen-implantation durchgeführt werden sollte**

- Wenn Kriterien A und B nicht zutreffen
- individuelle Entscheidung für eine der beiden Therapieformen im interdisziplinären Herz - Team

**D: Patienten, bei denen nur eine palliative Maßnahme durchgeführt werden sollte (konservative Therapie oder Valvuloplastie)**

- Patienten mit einer fraglichen bzw. infausten Prognose (Lebenserwartung  $< 1$  Jahr, fortgeschrittene Demenz etc.)

**Tabelle 2:** Indikationsstellung für TAVI laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung e.V. 2015 (modifiziert übernommen) [51]

Gemäß der 2017 aktualisierten Leitlinie wird bei Patienten über 75 Jahre TAVI bereits bei einem logistischen EuroScore größer 10 favorisiert. Patienten über 85 Jahre sind sogar unabhängig vom OP-Risiko mittels TAVI zu versorgen. [58]

Grundsätzlich gelten laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung e.V. eine Verbesserung der Lebensqualität und Prognose als Therapieziel. So sollte auch die Vermeidung von Komplikationen einen wichtigen Stellenwert besitzen. Hierzu empfiehlt sich zwingend eine interdisziplinäre, klinische Einschätzung des individuellen peri- beziehungsweise postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos.

Bei inoperablen Patienten ist TAVI die Therapie der Wahl [2], während bei Patienten mit hohem Operationsrisiko die Entscheidung über einen operativen oder transvaskulären Aortenklappenersatz im interdisziplinären Herz - Team gefällt werden muss. [4, 59]

Bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko stellt der chirurgische Aortenklappenersatz die primäre Therapieoption dar. Risiko - Scores, wie der EuroScore oder STS - Score sind bei der Entscheidungsfindung nützlich. Diese dienen jedoch nicht als alleinige Grundlage der Entscheidung über die Therapieoption. [46] Letzten Endes ist der Wille des Patienten als entscheidungsgebend anzusehen.

## 6.4 Kontraindikation

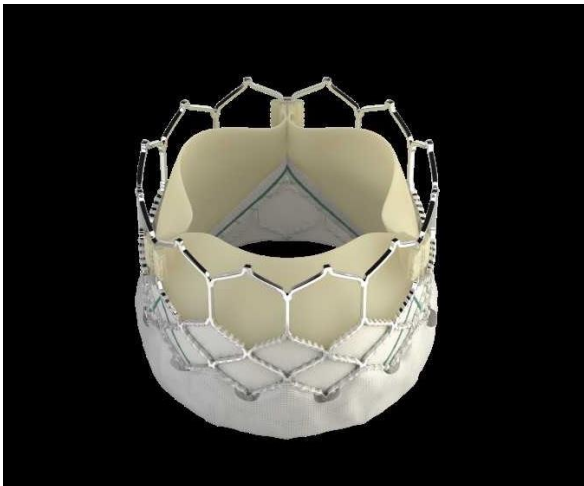
Entsprechend den Leitlinien der ESC gelten für die TAVI folgende Kontraindikationen:

Tabelle 3
<b>Absolute Kontraindikationen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fehlen eines Herz - Teams und einer Herzchirurgie am Standort</li><li>• Die Angemessenheit der TAVI als Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz wurde nicht vom Herz - Team bestätigt.</li><li>• Klinisch geschätzte Lebenserwartung &lt; 1 Jahr</li><li>• Infolge der Begleiterkrankungen erscheint eine Verbesserung der Lebensqualität durch die TAVI unwahrscheinlich</li><li>• Hochgradige primäre Erkrankung einer anderen Herzklappe, welche maßgeblich für die Symptomatik des Patienten verantwortlich ist und nur chirurgisch behandelt werden kann</li><li>• Anatomisch inadäquate Größe des Aortenannulus (&lt; 18 mm, &gt; 29 mm)</li><li>• Linksventrikulärer Thrombus</li><li>• Aktive Endokarditis</li><li>• Erhöhtes Risiko für Obstruktion eines Koronarostiums (asymmetrische Klappenverkalkung, geringer Abstand zwischen Annulus und Koronarostium, kleiner Sinus Valsalva)</li><li>• Plaques mit beweglichen Thromben der Aorta ascendens oder im Aortenbogen</li><li>• Für den transfemorale/Subclavia-Zugang: unzureichende Zugangsmöglichkeit (Gefäßgröße, Kalzifizierung, Gefäßkinking).</li></ul>
<b>Relative Kontraindikationen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bikuspidale oder nicht kalzifizierte Aortenklappen</li><li>• Unbehandelte koronare Herzerkrankung, die einer Revaskularisierung bedarf</li><li>• Hämodynamische Instabilität</li><li>• LVEF &lt; 20%</li><li>• Für den transapikalen Zugang: schwere Lungenerkrankung, LV-Apex nicht zugänglich.</li></ul>

**Tabelle 3:** TAVI - Kontraindikation gemäß der Leitlinien der European Society of Cardiology (modifiziert übernommen) [46]

### 6.5 Durchführung der Implantation einer Edwards SAPIEN 3 - Prothese

Die Edwards SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese ist ein mit Rinderperikard bespannter, ballonexpandierbarer Stent aus einer Chrom-Cobalt-Legierung (Abbildung 3). Sie besteht aus einer im Durchmesser 20 bis 29 mm großen Klappe und, als Innovation zum Vorgängermodell XT, einer Dichtungsschürze, um perivalvuläre Regurgitationen zu vermindern.



**Abbildung 3:** Edwards SAPIEN 3-Aortenklappenprothese, Copyright by Edwards Lifesciences (Nutzungsrechte vorliegend)

Alle Patienten erhalten ein präprozedurales Angiogramm oder eine Computertomographie (CT) der iliofemorale Beckengefäße, der Aorta und der Koronargefäße. Weiterhin ist zuvor eine transthorakale Echokardiographie (TTE), oder bestenfalls eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchzuführen, um den Grad der Aortenklappenstenose zu evaluieren. Eine der wichtigsten Voruntersuchungen stellt die TAVI - oder Herz - CT (Cardiac - CT) dar. Dieses ist essentiell zum Ausmessen der Diameter des Aortenanulus, des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aorta ascendens, sowie zum Ermitteln des Aortenklappen - Koronarostium - Abstands. [60] Ein Röntgen des Thorax sowie des Gesichtsschädels im Vorfeld soll eventuelle Infekt-herde aufdecken, welche nach Implantation der Klappe zu einer Endokarditis führen können. Eine TTE wird zudem bei allen Patienten zusätzlich vor Entlassung durchgeführt.

Mit einem Lokalanästhetikum wird die Punktionsstelle betäubt (zumeist die Leiste für den transfemorale Zugangsweg) und eine Schleuse arteriell vorgeschoben. Über diese werden dann Drähte dem Blutstrom entgegen durch die Aorta vor den linken Ventrikel vorangebracht. Mittels der Gabe von Kontrastmittel durch Pigtail - Katheter

unter gleichzeitiger Röntgendurchleuchtung können die Position des Katheters, Blutströme sowie die Lage der Prothese und der physiologischen Aortenklappe beurteilt werden.

Anschließend wird über einen Führungsdraht die auf einen Ballon gepresste Prothese positioniert. Hierbei hilfreich ist eine röntgendichte zentrale Markierung am Ballon, an der sich der Untersucher bezüglich der Implantationshöhe orientieren kann. [60] Durch Überstimulation mittels eines passageren Schrittmachers wird eine kurzzeitige Kammertachykardie erzeugt, die die Auswurfleistung des Ventrikels minimiert. Hierbei kann die Prothese nun in der richtigen Position platziert werden. Die ventrikuläre Überstimulation ist vor allem bei ballonexpandierbaren Prothesen wichtig, da diese bei Kontraktion des Ventrikelmyokards leicht dislozieren. [56]

Wird der Ballon in der Klappenebene aufgeblasen, entfaltet sich die herumgelegte Prothese. Dabei sollte der Klappenring möglichst dicht mit der Wand des linksventrikulären Ausflusstraktes abschließen, um paravalvulären Leckagen oder Regurgitationen vorzubeugen. Die physiologische Klappe wird auf diese Weise von der Prothese nach außen verdrängt.

Postinterventionell ist eine mindestens 24-stündige intensivmedizinische Überwachung indiziert. [56] Eine postprozedurale duale Plättchenhemmung mit ASS (100 mg) und Clopidogrel (75 mg) mit einer Dauer von 3 Monaten sowie eine anschließende lebenslange ASS (100 mg) - Einnahme wird empfohlen. [56]

## **6.6 Outcome nach TAVI**

Die Einführung der TAVI - Prozedur stellt einen Meilenstein in der minimalinvasiven kardiologischen Therapie dar. Die PARTNER B Studie zeigte 2010 erstmals, dass TAVI gegenüber der medikamentösen Standardtherapie und Ballonvalvuloplastie überlegen ist. Hierbei wurden als inoperabel geltende Patienten mit schwerer Aortenstenose randomisiert. Es zeigte sich, dass TAVI eine etwa 20- beziehungsweise 25-prozentige Reduktion der Mortalität nach einem beziehungsweise zwei Jahren postprozedural (50,7% versus 30,7% nach einem Jahr; 68% versus 43,3% nach 2 Jahren) erreichte. Die Rehospitalisierungsrate nach 2 Jahren postprozedural war mit 35% weniger als halb so hoch verglichen mit der Standardtherapie. [2, 3] Die PARTNER A Studie zeigte erstmals, dass TAVI und der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz bei Patienten mit hohem Operationsrisiko gleichwertig sind.

So wurde TAVI - Patienten eine leicht geringere 30 - Tages - Mortalität nachgewiesen. Die Mortalität nach einem beziehungsweise zwei Jahren waren annähernd gleich (etwa 25% nach einem Jahr beziehungsweise etwa 34,5 % nach zwei Jahren). [4, 5] Die Morbidität nach fünf Jahren, gemessen an der New York Heart Association (NYHA) - Klassifikation, war bei TAVI - Patienten deutlich reduziert (86% NYHA I-II vs. 60% NYHA I-II). Des Weiteren zeigte sich auch nach dieser Zeit ein deutlich positiver Effekt auf die Hämodynamik mit einer durchschnittlichen Aortenklappenöffnungsfläche von 1,52 cm<sup>2</sup> und einem Gradienten über der Klappe von 10,6 mmHg bei den TAVI - Patienten. [2, 61]

Diese Überlegenheit gegenüber der medikamentösen Standardtherapie ist der Grund für immer mehr TAVI-Prozeduren. Jedoch wurden einige wichtige prognostische Faktoren für das Outcome nach TAVI seit der Veröffentlichung der PARTNER - Studien ermittelt, welche im Vorfeld einer TAVI - Prozedur beachtet werden müssen. [2, 4] So sind eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion [62], ein pulmonaler Hypertonus [63] und postprozedural auftretende Regurgitationen mit einem schlechten Outcome assoziiert. [64] Eine aktuelle Metanalyse der PARTNER - Studien zeigt, dass der Body Mass Index (BMI), Koagulopathien, chronische Nieren - und Lebererkrankungen, sowie der kognitive Status, der STS - Score und periprozedurale Komplikationen einen negativen Einfluss auf die Mortalität zwischen dem 30. postprozeduralen Tag und einem Jahr nach TAVI haben. [65] Neben einem akutem Nierenversagen und dem Auftreten von Regurgitationen wurde neuauftretendes Vorhofflimmern als einer der wichtigsten Mortalitätsprediktoren nach TAVI ermittelt. Patienten mit vorbestehenden Vorhofflimmern wiesen das größte Risiko auf zu versterben. [66]

### **6.7 Komplikationen nach TAVI**

Etwa ein Drittel aller TAVI-Patienten entwickeln Komplikationen im ersten Monat nach der Prozedur. Definitionsgemäß gehören zu diesen Komplikationen nach der VARC (Valve Academic Research Consortium) cerebrovaskuläre Läsionen, vaskuläre Ereignisse, Blutungen, chronische Niereninsuffizienz, Klappenprothesenleckagen und -insuffizienzen, Klappenfehlpositionierungen, Koronarobstruktionen, Myokardinfarkte und gehäuft Erregungsbildungs - und Erregungsfortleitungsstörungen mit der Folge einer Schrittmacherpflichtigkeit und der Tod. [6, 7]



### **6.7.1 Erregungsfortleitungsstörungen**

Die häufigste Komplikation nach TAVI ist das Auftreten einer Überleitungsstörung im Sinne eines Linksschenkelblockes (LSB) oder höhergradigen AV - Blockes (5 - 65% der TAVI - Patienten) mit der Konsequenz der Schrittmacherpflichtigkeit (bei 6 - 27% aller Patienten). Die genauen Daten variieren dabei stark zwischen den Modellen der Aortenklappenprothesen. [9, 21, 67-69]

Im Vergleich mit dem konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz hat TAVI damit hinsichtlich der Erregungsfortleitungsstörungen die schlechtere Datenlage, da chirurgisch versorgte Patienten nur etwa in 3 - 10% der Fälle schrittmacherpflichtig werden. [8-15] Die Schrittmacherinzidenz speziell bei chirurgisch versorgten Hochrisikopatienten (EURO Score > 20) liegt doppelt so hoch (circa 5% bei EURO-Score < 20 versus circa 10% bei EURO - Score  $\geq$  20). [15]

TAVI - Patienten sind zudem im Schnitt älter und morbider. [70] Oft sind schon präprozedural Überleitungsstörungen bekannt, welche postinterventionell aggravierend. So haben TAVI - Patienten statistisch längere PR - Intervalle und breitere QRS - Komplexe, also vermehrt komplette oder inkomplette Schenkelblöcke sowie AV - Blöcke ersten Grades. [13]

Das Auftreten von Überleitungsstörungen scheint wesentlich vom Modell der Klappenprothese abhängig zu sein. Es sind bedeutsame Unterschiede in den Inzidenzen der einzelnen postinterventionellen Komplikationen zu beobachten. Dabei können diese zwischen Klappen verschiedener Hersteller (und somit teilweise verschiedener Implantationstechniken), oder auch zwischen Modellen einer Prothesenserie auftreten (wie etwa zwischen SAPIEN XT und SAPIEN 3).

In diesem Kontext ist die selbstexpandierende CoreValve - Serie von Medtronic im Vergleich mit der ballondilatierten SAPIEN - Serie von Edwards mit einer hohen Inzidenz von postinterventionellen Erregungsfortleitungsstörungen assoziiert (circa 57% versus 28%). [22, 69, 71-79] Die Schrittmacherinzidenzen verhalten sich äquivalent (37,6% versus 17,3%). [80] Auch ein Linksschenkelblock tritt bei Verwendung der CoreValve - Prothese häufiger auf, als bei einer SAPIEN - Prothese (circa 26,7% versus 6% im Mittel). [73-75, 81-106]

Vergleicht man innerhalb der SAPIEN - Serie nun die SAPIEN 3 mit ihrem Vorgänger, der SAPIEN XT, so kann man auch hier Unterschiede in der Häufigkeit postinterventioneller Komplikationen erkennen.

Speziell die Implantation einer SAPIEN 3 - Klappe geht, verglichen mit der SAPIEN XT, mit höheren Inzidenzen postinterventioneller Schrittmacherimplantationen (19% [16] versus 6 - 9,5% [55, 69, 107, 108]) und Linksschenkelblöcken (24% [8, 109, 110] versus 13,5% [73]) einher, was wahrscheinlich der neuartig designten Abdichtungschürze und den daraus resultierenden höheren Radialkräften der Prothese geschuldet ist. Zwischen 12 und 20% der TAVI - Patienten mit einer SAPIEN 3 werden der Literatur nach wegen eines Linksschenkelblocks mit einem Schrittmacher versorgt. [8, 109, 110]

Viele Komplikationen nach einer TAVI - Prozedur treten erst nach einer gewissen Zeit auf. So können beispielsweise Insuffizienzen oder Erregungsfortleitungsstörungen auch noch nach Jahren auftreten. Eine fortschreitende Expansion der Prothese sowie die Zunahme eines Ödems oder Einblutungen im Gewebe um die Prothese herum können mit einer postinterventionellen Zunahme des Druckes auf das umliegende Leitungsgewebe einhergehen und zu verzögert eintretenden Überleitungsstörungen führen. [8] Die meisten Erregungsfortleitungsstörungen (90%) treten allerdings innerhalb der ersten Woche postinterventionell auf. [111] 20 bis 30% dieser Fortleitungsstörungen sind von transienter Natur und bilden sich häufig innerhalb von wenigen Tagen zurück. [112] Leitungsstörungen, die über 30 Tage postinterventionell bestehen bleiben, persistieren danach zum größten Teil (62%). [76] Auch hinsichtlich des Auftrittszeitpunktes sowie des Remissionszeitpunktes gibt es zwischen den Prothesenmodellen große Unterschiede. Eine spontane Remission eines Linksschenkelblockes bei Verwendung eines CoreValve - Systems ist im Vergleich zum Konkurrenzsystem von Edwards mit 10% versus 40% deutlich seltener. [8, 113]

Die Vermeidung der genannten Komplikationen zur Optimierung des klinischen Outcomes hat eine hohe Priorität. Ein Linksschenkelblock stellt nachgewiesenermaßen einen eigenständigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar und ist assoziiert mit dem plötzlichen Herztod. [113-115] Er ist außerdem mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion und erhöhten Rate an Synkopen und schrittmacherbedürftigen AV - Blöcken nach einem Jahr postprozedural verbunden. [78] Die Wandlung von

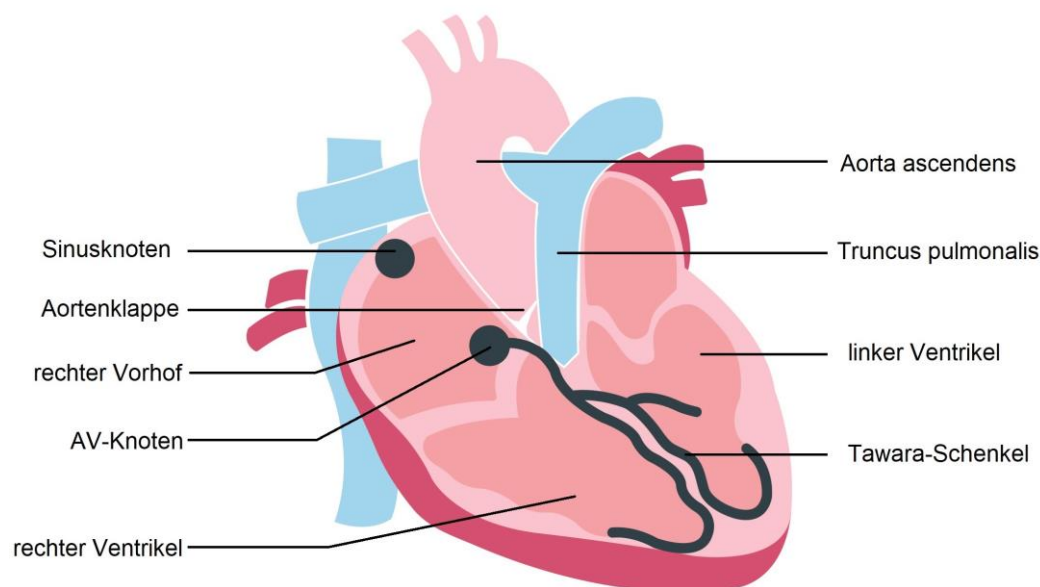
einem Linksschenkelblock in einen kompletten AV - Block (15 - 20% der Fälle) ist dabei häufig. [8]

Eine präprozedural verlängerte QRS - Zeit stellt einen Risikofaktor zur Ausbildung eines persistierenden Linksschenkelblocks mit Schrittmacherpflichtigkeit dar. [78, 96] Durch einen Linksschenkelblock kann eine bereits präprozedural vorliegende systolische Dysfunktion nach TAVI weiter aggravieren. [8, 79, 116, 117] Ein Linksschenkelblock ist häufig verbunden mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und der Belastbarkeit gemäß der New York Heart Association Skala. [78]

Ein isolierter Rechtsschenkelblock stellt einen weiteren wichtigen Prädiktor für das postinterventionelle Outcome des Patienten dar. Er wird mit dem postinterventionellen Ausbilden eines kompletten AV - Blocks in Zusammenhang gebracht. [118]

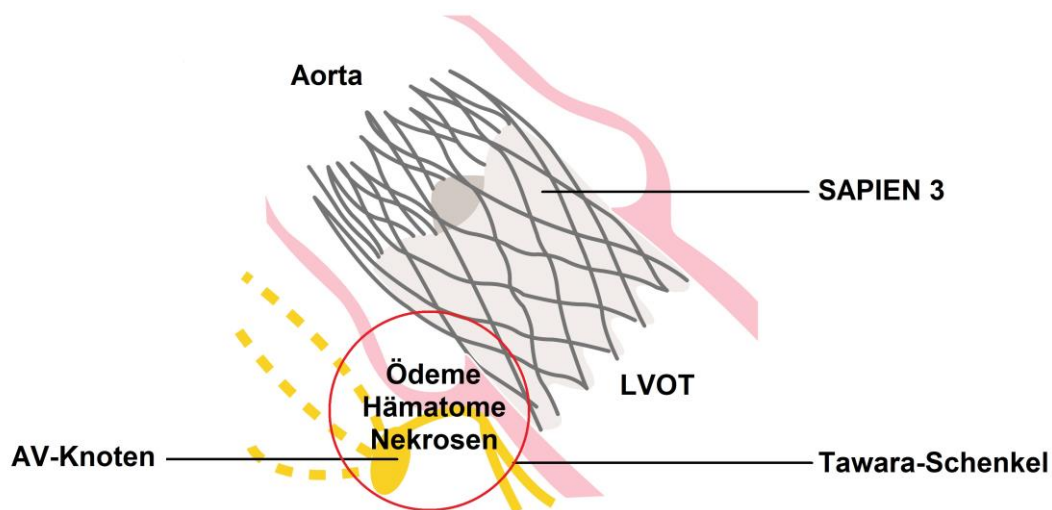
### **6.7.2 Pathophysiologie der Erregungsfortleitungsstörungen nach TAVI**

Pathophysiologisch begründet sich das Auftreten von Erregungsfortleitungsstörungen in der anatomischen Nähe des Aortenklappenannulus zum AV - Knoten und den His - Bündeln, beziehungsweise den Tawara-Schenkeln. Der AV - Knoten und die His - Bündel liegen neben dem LVOT im rechten Atrium (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Schematische Abbildung des Herzens zur Verdeutlichung der Lagebeziehung von AV - Knoten und Aortenklappe

Insbesondere der linke Leitungsschenkel steht hier im Vordergrund, da dieser nur wenige Millimeter unterhalb des Aortenanulus gelegen ist. [119] Das His-Bündel teilt sich in einen rechten und linken (Tawara-) Schenkel auf. Der linke Schenkel zieht durch das interventrikuläre Septum in Richtung Apex und teilt sich dabei in einen anterioren und posterioren Faszikel auf. [120, 121] Während beim chirurgischen Aortenklappenersatz der Pathomechanismus ischämischer Natur oder durch Verletzungen bei Schnitten an der nativen Klappe zu erklären ist, werden die Reizleitungsstörungen bei TAVI am ehesten durch Quetschung des Reizleitungssystems während der Ballonvalvuloplastie und bei der Expansion der Klappenprothese erzeugt. [122] Es kommt zu Hämatomen, Ödemen und Nekrosen im interventrikulären Septum (siehe Abbildung 5). [123]



**Abbildung 5:** Verdeutlichung der TAVI-induzierten Reizleitungssystemverletzungen

Hierbei scheint die Implantationshöhe im linksventrikulären Ausflusstrakt eine bedeutende Rolle zu spielen. Eine tiefere Implantation einer SAPIEN - Klappe ist mit einer höheren Rate an neu auftretenden Linksschenkelblöcken assoziiert. Jeder Millimeter Tiefe erzeugt statistisch eine höhere Rate an Linksschenkelblöcken. [71, 78] Bei der Expansion der Klappenprothese wird der Aortenanulus dilatiert und die physiologische Klappe nach radial verdrängt. Dabei entsteht Druck auf das Reizleitungsgewebe. Im Falle eines Ödems des Gewebes mit Druck auf das Reizleitungssystem kann es sich um einen transienten Linksschenkelblock handeln, bei direkter Verletzung der Leitungssysteme ist der Linksschenkelblock eher permanent und zeigt selten Remissionen.

Die Ballondilatation wird hier als eines der Hauptereignisse angesehen, bei dem das

umliegende Gewebe geschädigt wird. Patienten mit einem schmalen linksventrikulären Ausflusstrakt sind häufiger von schrittmacherpflichtigen Reizleitungsstörungen betroffen. [87, 124]

Ein niedriger LVOT - Diameter / Anulusdiameter von  $< 0,89$  stellt einen strengen Indikator für eine postprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit dar. Die Überlegung, dass das umliegende Gewebe eines schmalen linksventrikulären Ausflusstraktes verstärkt Schäden durch Quetschungen bei der Prothesendilatation nimmt, scheint schlüssig.[124]

Es ist bekannt, dass das Implantieren einer großen Klappe (zum Beispiel beim Oversizing) in einen zu kleinen Anulus ein unabhängiger Risikofaktor zum Ausbilden von Reizleitungsstörungen mit Schrittmacherpflichtigkeit ist. [82, 98]

### **6.7.3 Schrittmacherimplantation**

Die Indikation zur Implantation eines Schrittmachers wird gemäß den Leitlinien des ESC und DGK gestellt, und ist gegeben bei einem AV - Block dritten Grades und zweiten Grades Typ Mobitz, unabhängig von deren Symptomatik, sowie symptomatischem AV - Block ersten und zweiten Grades Typ Wenckebach.

Die Implantation eines permanenten Schrittmachers hat positive wie auch negative Aspekte.

Die Implantation eines Schrittmachers scheint die Mortalität der TAVI - Patienten, unabhängig davon, ob der Schrittmacher vor oder nach TAVI implantiert wurde, nicht zu beeinflussen. Eine niedrigere Rate an plötzlichen Herztoden bei Patienten mit Schrittmacher nach TAVI ist dokumentiert. [88]

Dagegen ist der Effekt auf die linksventrikuläre Auswurfleistung bei TAVI - Patienten fraglich. Studien zufolge bleibt diese innerhalb des ersten Jahres nach TAVI konstant oder zeigt eine Verschlechterung. [106] Des Weiteren stellt eine Schrittmacherimplantation einen weiteren Eingriff für die ohnehin schon multimorbiden Patienten dar und zieht eine längere Hospitalisierung der Patienten nach sich. [125] Schwerg et al. empfehlen hierzu die Implantation am selben Tag nach TAVI, um eine schnellere Mobilisierung der Patienten zu erreichen. [126]

## 7 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Implantationshöhe der Edwards SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese die Rate an Schrittmacherimplantation beeinflusst. Gibt es eine optimale Positionierung der Klappe? Hat die Implantationshöhe einen Einfluss auf post-prozedurale Erregungsleitungsstörungen? Welche unabhängigen patientenbezogenen Risikofaktoren bedingen eine permanente Schrittmacherimplantation bei Patienten nach TAVI?

Wir hypothesierten, dass eine höhere Implantationshöhe mit einer niedrigeren Rate an Schrittmacherimplantation und einer geringeren Rate an Erregungsleitungsstörungen assoziiert ist.

## **8 Material und Methodik**

### **8.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 167 konsekutive Patienten, die im Jahre 2014 im Rahmen einer TAVI - Prozedur eine Edwards SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese implantiert bekamen, analysiert. Es handelt sich um eine monozentrische Studie, durchgeführt an der Charité Campus Mitte, Klinik für Kardiologie. Von diesen 167 Patienten wurden 36 Patienten aufgrund eines bereits vor TAVI vorhandenen permanenten Schrittmachers ausgeschlossen.

Ebenfalls wurden auf dieselbe Weise Patienten im vergleichbaren Untersuchungszeitraum untersucht, welche entweder eine Medtronic CoreValve - Prothese (nach Ausschlusskriterien noch 54 Patienten) oder eine Edwards SAPIEN XT - Prothese (nach Ausschlusskriterien noch 110 Patienten) erhalten hatten. Diese Kohorte wurden hinsichtlich der postinterventionellen Häufigkeit der Schrittmacherpflichtigkeit untersucht, um erhobene Daten besser einordnen zu können.

### **8.2 Datenerhebung**

Bei allen Patienten wurden Demographie, Komorbiditäten und Verweildauer im Krankenhaus ermittelt. Zwei bis sieben Tage postinterventionell erfolgte bei allen Patienten eine transthorakale echokardiographische Untersuchung. Eine diagnostizierte Prothesenleckage wurde in die Schweregrade 0 bis 3 unterteilt [127]. Relevante kardiovaskuläre und internistische Komplikationen wurden erfasst.

Zur klinischen Routine zählte ferner die Durchführung eines 12 - Kanal - EKGs vor und nach der Prozedur zur Detektion möglicher Rhythmus- und Reizleitungsstörungen. Dabei wurde, neben den PQ - und QRS - Zeiten, das Vorhandensein von Linksschenkelblöcken (LSB), Rechtsschenkelblöcken (RSB), linksanterioren Hemiblöcken (LAHB) und AV - Blockierungen von Grad I bis III erfasst. Diesbezüglich wurde weiterhin ermittelt, ob ein Schrittmacher postprozedural implantiert werden musste und falls ja, gemäß welcher Indikation. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 14,1 ± 10,9 Tage.

### **8.3 Endpunkt**

Der primäre Studienendpunkt wurde definiert als Maß für die prozentuale Häufigkeit einer postinterventionellen Schrittmachernotwendigkeit und der daraus resultierenden Implantation. Die Indikationsstellung für eine postinterventionelle Schrittmacherimplantation erfolgte gemäß der aktuellen Leitlinien und wurde leitlinienkonform durchgeführt. [128]

Als Vergleichsgruppe wurden die Inzidenzen der Schrittmacherimplantation bei Patienten mit implantierter Edwards SAPIEN XT - und Medtronic CoreValve - Aortenklappenprothese ermittelt, um diese mit den von uns erhobenen Daten und den Daten aus der Literatur zu vergleichen und unsere Befunde einzuordnen.

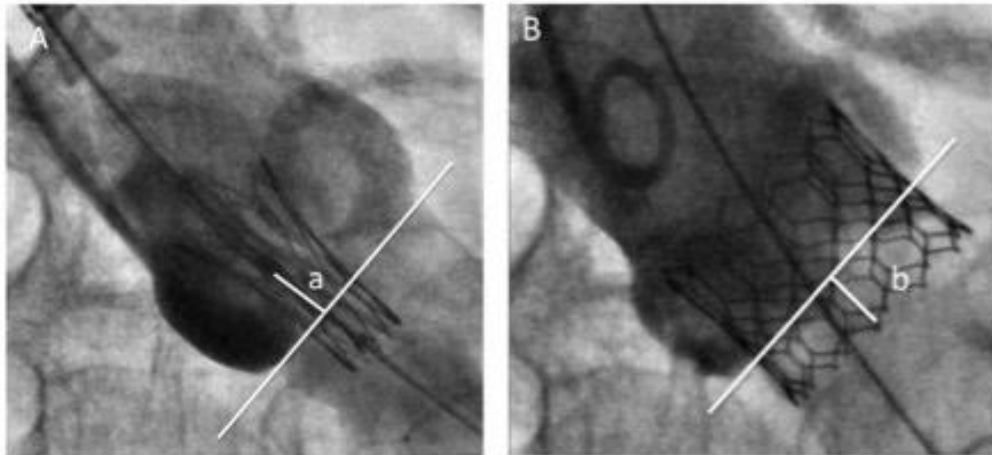
### **8.4 Bestimmung der Implantationshöhe**

Die Ermittlung der Implantationshöhe wurde mittels Fluoroskopie realisiert. Dabei wurden zwei definierte Strecken (Strecke a und b) zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst.

Einerseits wurde die Höhe der Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt während der Entfaltung der Klappe gemessen. Als Referenz diente die unentfaltete Aortenklappenprothese. Als Höhe wurde der Abstand der Zentralmarkierung auf dem Ballon, welcher mittig im Stent eingebracht sein musste, zu den Taschenklappen definiert und gemessen. Die Messung wurde im Moment der Ballonexpandierung, zusammen mit einer Kontrastmittelgabe über den Pigtailkatheter (siehe Abbildung 6, Bild A, Strecke a) vollzogen.

Andererseits wurde die Höhe der Klappe nach der Implantation gemessen. Zu diesem Zweck wurde die Strecke von der Klappenebene bis zum Ende des Stents ermittelt (siehe Abbildung 6, Bild B, Strecke b). Dies entspricht der Höhe der entfalteten Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt.





**Abbildung 6:** Übersicht der gemessenen Strecken a und b in der Fluoroskopie

**Bild A** - Strecke a als Abstand der Zentralmarkierung auf dem Ballon zu den Taschenklappen bei nicht expandierter Klappenprothese

**Bild B** - Strecke b als Abstand von der Klappenebene zum Ende des Stents bei entfalteter Klappenprothese

Die Klappe wurde unter langsamem Aufpumpen des Ballons positioniert und entfaltet.

## 8.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte über den Fisher Exakt - Test für dichotome Variablen und dem Mann - Whitney - U - Test für ordinal skalierte Variablen im Gruppenvergleich. Mittels Mann - Whitney - U - Test wurde die Signifikanz der Verteilung bestimmter Merkmale (PQ - Zeiten, QRS - Dauer, postprozeduraler Linksschenkelblock, präprozeduraler Rechtsschenkelblock, postprozedurale AV - Blockierungen, Prothesengröße, etc.) in Zusammenhang mit der jeweils ermittelten Implantationshöhe oder bezogen auf die postprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit errechnet. Eine graphische Darstellung der Daten erfolgte als Box Plots begrenzt durch die obere und unter Quartile (25ten und 75ten Perzentile) (siehe Abbildungen 8 - 10). Der Medianwert wurde mittels horizontalem Balken markiert. Die Streubreite des Minimal- und Maximalwertes wurden als Balken dargestellt. Es kam eine multivariate logistische Regressionsanalyse zur Ausführung, um mögliche unabhängige Risikofaktoren für den Endpunkt Schrittmacherimplantation zu identifizieren. Wir berechneten zudem die Odds Ratio als Maß der Effektstärke. Ein p - Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.

Für die Datenanalyse kam das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics in den Versionen 21 und 25 (Inc. Chicago, Illinois, USA) zur Anwendung. Die graphische Darstellung erfolgte mit GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Eine Poweranalyse wurde im Vorfeld der statistischen Untersuchung durchgeführt (angenommener Alpha-Fehler 0,05% und Beta-Fehler 0,2%). Bei einer im Vorfeld geschätzten Schrittmacherinzidenz von 30% bei initial empfohlener Implantationshöhe und zu erwartender Inzidenz von 10 % bei optimierter Implantationstechnik ergibt sich folgende Formel:

$$n = \frac{(K [(R + 1) - p_2 (R^2 + 1)])}{(p_2 (1 - R)^2)}$$

$$n = \frac{(7,85 [(0,33333 + 1) - 0,3 (0,33333^2 + 1)])}{(0,3 (1 - 0,33333)^2)}$$

$$n = 59$$

wobei

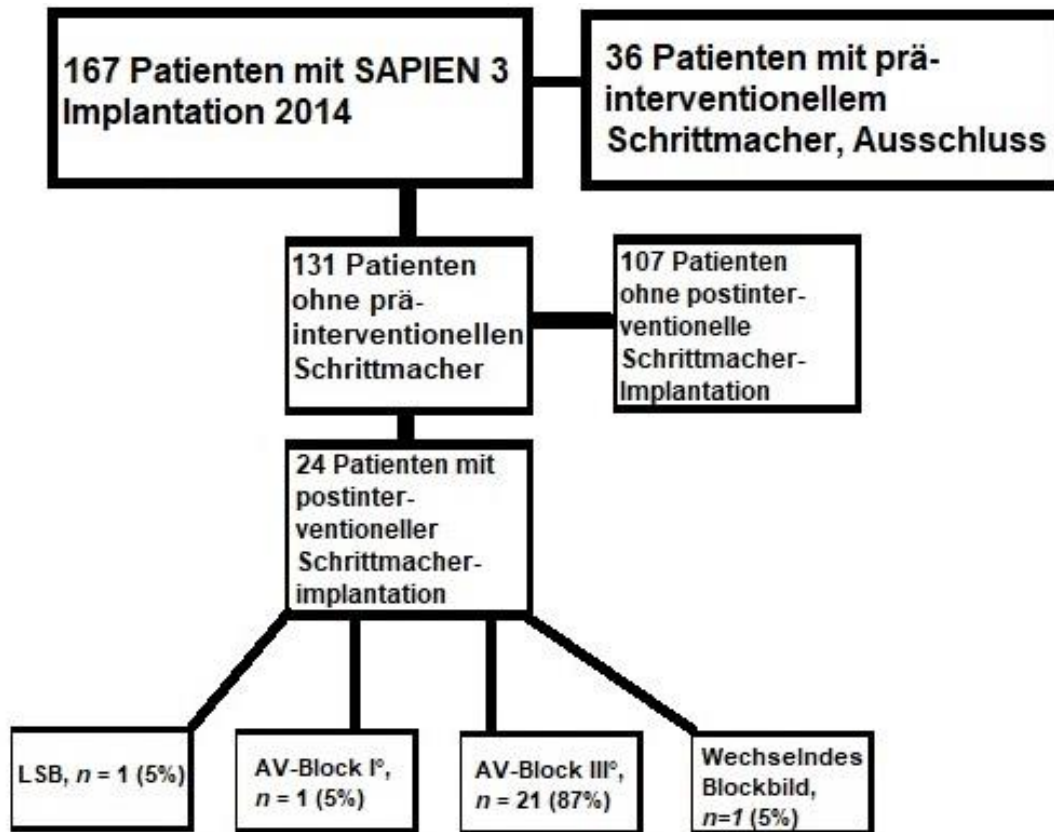
- n = erforderliche Fallzahl für jede zu untersuchende Gruppe (bisher empfohlene sowie optimierte Implantationstechnik)
- p1 = Ereignisrate bei optimierter Implantationstechnik (10 %, also 0,1)
- p2 = Ereignisrate bei initialer Implantationsempfehlung (30 %, also 0,3)
- R = relatives Risiko (p1 / p2) (10 % / 30 % = 0,33333)
- K = Faktor (hier 7,85). [129]

Es resultiert hieraus eine Mindestfallzahl für die zu untersuchende Fragestellung von 118 Patienten, sodass diese Studie mit 131 Patienten ausreichend gepowert ist.

## 9 Ergebnisse

Im Jahr 2014 wurden Daten von 131 Patienten analysiert, welche eine Edwards SAPIEN 3 Aortenklappenprothese am Campus Charité Mitte in der Klinik für Kardiologie erhalten hatten.

Der Patientenfluss durch die Studie ist in Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7:** Flussdiagramm zur Darstellung der Schrittmacherimplantation nach SAPIEN 3 Implantation

Tabelle 4 zeigt die Baseline-Charakteristika der Kohorte.

Tabelle 4	
Baseline Charakteristika	
<b><i>n</i></b>	131
<b>Alter (Jahre)</b>	78,8 ± 7,2
<b>Männliche Patienten, <i>n</i> (%)</b>	72 (55)
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)</b>	50,5 ± 12,6
<b>Glomeruläre Filtrationsrate (ml/h)</b>	61 ± 20
<b>Koronare Herzerkrankung, <i>n</i> (%)</b>	81 (62)
<b>Arterieller Hypertonus, <i>n</i> (%)</b>	122 (93)
<b>Vorhofflimmern, <i>n</i> (%)</b>	30 (23)
<b>Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)</b>	42 (32)
<b>Zugangsweg</b>	
• <b>Transfemorale, <i>n</i> (%)</b>	118 (83)
• <b>Transapikal, <i>n</i> (%)</b>	21 (16)
• <b>Transaortal, <i>n</i> (%)</b>	1 (1)
<b>Klappengröße</b>	
• <b>23 mm Klappe, <i>n</i> (%)</b>	33 (25)
• <b>26 mm Klappe, <i>n</i> (%)</b>	61 (47)
• <b>29 mm Klappe, <i>n</i> (%)</b>	37 (28)

Tabelle 4: Basischarakteristika der Kohorte, Lineare Größen inkl. Standardabweichung

Die Patienten waren im Mittel 78,8 Jahre alt; der Anteil der männlichen Patienten lag bei 55%, die präinterventionelle Ejektionsfraktion betrug im Mittel 50%. Die glomeruläre Filtrationsrate der Patienten war mittelgradig eingeschränkt (GFR 61 ml/h).

Der häufigste verwendete Zugangsweg war mit 83% transfemorale, 16% der TAVI - Prozeduren wurden transapikal und 1% transaortal durchgeführt. Es wurden drei verschiedene Größen der SAPIEN 3 - Klappe verwendet (23 mm, 26 mm und 29 mm). Mit 47% der Fälle am häufigsten zur Anwendung kam die 26 mm - Prothese.

Die Analyse von Fortleitungsstörungen im EKG vor TAVI im Vergleich zum Zeitpunkt nach TAVI (Tabelle 5) zeigte eine erhöhte Anzahl von Linksschenkelblöcken postinterventionell (34%) im Vergleich zu präinterventionell (7%),  $p < 0,001$ . Zum Zeitpunkt der Klinikentlassung wurden 30% der Linksschenkelblöcke als persistent eingestuft. Die Zahl der AV - Blöcke erhöhte sich postinterventionell signifikant (I° um 6%, III° um 12%). Die QRS - und PQ - Zeiten verlängerten sich im Mittel von prä- zu postinterventionell um jeweils circa 10 ms.

Die Anzahl der Patienten mit einem Rechtsschenkelblock verringerte sich nicht-signifikant von prä- zu postinterventionell, da ein erheblicher Anteil der Patienten mit Rechtsschenkelblock einen AV - Block III. Grades entwickelte.

Tabelle 5			
Fortleitungsstörungen			
	vor TAVI	nach TAVI	P value
<b>PQ- Interval (ms)</b>	178 ± 29	186 ± 38	0.144
<b>QRS-Zeit (ms)</b>	104 ± 22	115 ± 26	< 0.001
<b>AV block I°, n (%)</b>	16 (12)	24 (18)	0.229
<b>AV block II°, n (%)</b>	0 (0)	0 (0)	1.000
<b>AV block III°, n (%)</b>	0 (0)	16 (12)	<0.001
<b>LSB, n (%)</b>	9 (7)	44 (34)	< 0.001
<b>RSB, n (%)</b>	14 (11)	8 (6)	0.265
<b>Linksanteriorer Hemiblock, n (%)</b>	7 (5)	3 (2)	0.334

**Tabelle 5:** Fortleitungsstörungen vor und nach TAVI in der Kohorte, AV - atrioventrikular, LSB - Linksschenkelblock, RSB - Rechtsschenkelblock, **Lineare Größen inkl. Standardabweichung**

24 Patienten (18,3% der Kohorte) erhielten entsprechend den genannten Indikationsrichtlinien entsprechend einen permanenten Schrittmacher, wobei der neu aufgetretene AV - Block III. Grades mit 87% die häufigste Indikation war (Tabelle 6). Fünf dieser Fälle entwickelten sich erst im Verlauf bis zum fünften postprozeduralen Tag. Bei den anderen 19 Patienten trat der AV - Block III. Grades unmittelbar nach Klappenimplantation auf.

Komplikationen waren in nur zwei Fällen zu vermerken. Zum einen gab es die Notwendigkeit einer Re - TAVI bei schwerer Leckage der erstimplantierten Prothese, zum anderen eine Dissektion der Aorta ascendens, welche aus religiöser Überzeugung des Patienten nicht therapiert wurde und dieser daraufhin binnen 24 Stunden verstarb.

Die Rate der post-prozeduralen Schrittmacherpflichtigkeit betrug im selben Untersuchungszeitraum bei Patienten mit der Medtronic CoreValve - 33,3% (18/54) und mit der Edwards SAPIEN XT - Prothese 11% (12/110).

Tabelle 6	
Indikationen zur Schrittmacherimplantation	
<b>Total</b>	24
<b>AV-Block I°, n (%)</b>	1 (5)
<b>AV-Block II°, n (%)</b>	0
<b>AV-Block III°, n (%)</b>	21 (87)
<b>LSB + verlängertes PR - Intervall</b>	1 (5)
<b>Wechselndes Blockbild</b>	1 (5)

**Tabelle 6:** Indikationen zur Schrittmacherimplantation nach TAVI in der Kohorte, AV - atrioventrikular, LSB - Linksschenkelblock, RSB – Rechtsschenkelblock

### 9.1 Risikofaktoren für eine Schrittmacherimplantation

Patienten mit und ohne postprozeduraler Schrittmachernotwendigkeit waren vergleichbar im Alter, im Geschlecht und in wichtigen Komorbiditäten (Tabelle 7). Sie unterschieden sich nicht hinsichtlich des präprozeduralen Vorhandenseins eines Vorhofflimmerns, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, einer vorbestehende Bradykardie sowie dem Zugangsweg und der verwendeten Prothesengröße (Tabelle 7).

Tabelle 7

**Prädiktoren für die Schrittmacherimplantation nach TAVI**

	PPM ( <i>n</i> = 24)	kein PPM ( <i>n</i> = 107)	P Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	79 ± 6	79 ± 7	0.721
<b>Geschlecht (männlich), <i>n</i> (%)</b>	14 (58)	58 (54)	1.000
<b>Präoperatives Vorhofflimmern, <i>n</i> (%)</b>	6 (25)	24 (22)	0.791
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)</b>	52 ± 10	50 ± 13	0.808
<b>Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)</b>	64 ± 17	60 ± 20	0,508
<b>Arterieller Hypertonus, <i>n</i> (%)</b>	24 (100)	98 (91)	0,209
<b>Koronare Herzerkrankung, <i>n</i> (%)</b>	18 (75)	63 (59)	0,168
<b>Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)</b>	5 (20)	37 (34)	0,232
<b>Elektrokardiogramm</b>			
• PQ - Intervall (ms)	181 ± 27	177 ± 29	0.573
• QRS - Zeit (ms)	121 ± 25	100 ± 19	< 0.001
• AV Block I°, <i>n</i> (%)	3 (13)	13 (12)	1.000
• LSB, <i>n</i> (%)	1 (4)	8 (7)	1.000
• RSB, <i>n</i> (%)	12 (50)	2 (2)	< 0.001
• Linksanteriorer Hemi-block, <i>n</i> (%)	3 (13)	4 (4)	0.115
• Herzfrequenz	72 ± 13	71 ± 14	0.760
• Bradykardien, <i>n</i> (%)	4 (17)	21 (20)	1.000
<b>Zugangsweg</b>			
• Transfemorale, <i>n</i> (%)	21 (87)	88 (83)	0.764
• Transapikal, <i>n</i> (%)	3 (5)	18 (16)	0.764
• Transaortal, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (1)	1.000

Klappengröße			
• 23mm Klappe, <i>n</i> (%)	5 (21)	28 (26)	0.795
• 26mm Klappe, <i>n</i> (%)	11 (46)	50 (48)	1.000
• 29 mm Klappe, <i>n</i> (%)	8 (33)	29 (27)	0.617

**Tabelle 7:** Prädiktoren für die Schrittmacherimplantation nach TAVI, AV - atrioventrikular, LSB - Linksschenkelblock, RSB - Rechtsschenkelblock, Lineare Größen inkl. Standardabweichung

Bei 25% der Patienten, die postprozedural mit einem Schrittmacher versorgt wurden, waren präprozedural keinerlei Blockbilder nachgewiesen worden. Zur Findung von unabhängigen Risikofaktoren für eine postprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit erfolgte ebenfalls eine multivariate Analyse. Hierfür wurde jene Faktoren aus der linearen Analyse als Covariate ausgewählt, welche einen p - Wert kleiner 0,2 hatten oder klinisch relevant erschienen (Alter, Geschlecht).

Als unabhängige Risikofaktoren für eine post-prozedurale Schrittmacherimplantation zeigten sich in unserer Studie ein Rechtsschenkelblock sowie ein linksanteriorer Hemiblock (siehe Tabellen 8 bis 10) vor TAVI. Dies blieb auch nach Hinzunahme der Strecken a und b als Covariate in die multivariate Regressionsanalyse bestehen. Eine Verlängerte QRS - Dauer präprozedural stellte sich jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine postprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit dar.

Tabelle 8				
Faktoren	Regressionskoeffizient B	SD	p	Risiko Exp (B)
Alter	-0,037	0,042	0,383	0,964
Männlich	-0,915	0,683	0,181	0,401
RSB prä	4,323	1,183	0,000	75,384
LAHB prä	1,795	0,940	0,056	6,022
QRS prä	0,003	0,019	0,860	1,003

**Tabelle 8:** Multivariate Regressionsanalyse ohne Hinzunahme der Strecken a oder b, SD - Standardabweichung, RSB - Rechtsschenkelblock, LAHB - linksanteriorer Hemiblock



Tabelle 9				
Faktoren	Regressionskoeffizient B	SD	p	Risiko Exp (B)
Alter	-0,046	0,042	0,279	0,955
Männlich	-0,791	0,692	0,253	0,453
RSB prä	4,797	1,286	0,000	121,090
LAHB prä	2,519	1,037	0,015	12,412
QRS prä	-0,005	0,019	0,796	0,995
Strecke a	-0,680	0,239	0,005	0,507

**Tabelle 9:** Multivariate Regressionsanalyse unter Hinzunahme der Strecke a, SD - Standardabweichung, RSB - Rechtsschenkelblock, LAHB - linksanteriorer Hemiblock

Tabelle 10				
Faktoren	Regressionskoeffizient B	SD	p	Risiko Exp (B)
Alter	-0,044	0,055	0,432	0,957
Männlich	-1,064	0,836	0,203	0,345
RSB prä	6,581	1,835	0,000	721,465
LAHB prä	4,075	1,557	0,009	58,836
QRS prä	-0,003	0,024	0,899	0,997
Strecke b	0,661	0,192	0,001	1,937

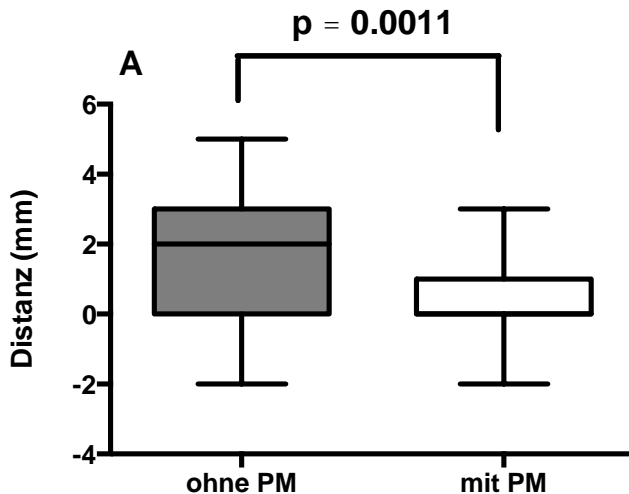
**Tabelle 10:** Multivariate Regressionsanalyse unter Hinzunahme der Strecke b, SD - Standardabweichung, RSB - Rechtsschenkelblock, LAHB - linksanteriorer Hemiblock

## 9.2 Implantationshöhe und Schrittmacherimplantationsrate

Weiterhin wurde der Einfluss der Implantationshöhe auf die Rate der postinterventionellen Schrittmacherimplantation analysiert.

### 9.2.1 Einfluss der Implantationshöhe während der Klappenentfaltung

Patienten ohne postinterventioneller Schrittmacherversorgung bekamen die Klappe signifikant höher implantiert als Patienten, die nach der Prozedur schrittmacherpflichtig wurden (Abbildung 8). Im Mittel wurde die Klappe (vom Zentralmarker aus) 1,5 mm über dem Aortenannulus implantiert ( $p = 0.0011$ ).



**Abbildung 8:** Implantationshöhenvergleich bei Patienten mit und ohne postinterventioneller Schrittmacheranlage (bezogen auf Strecke a)  
 Patienten ohne postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit wurden im Mittel 1,5 mm über dem Aortenannulus implantiert ( $p = 0,0011$ ).  
 PM („Pacemaker“, Englisch für Schrittmacher)

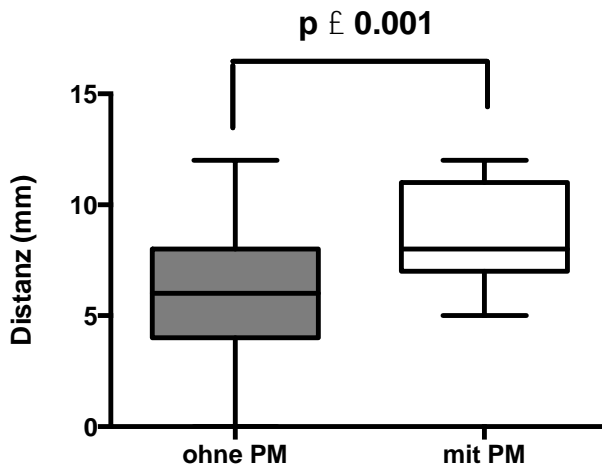
Die Strecke des Zentralmarkers zu den Taschenklappen betrug im Mittel  $a = 2$  mm. Wir definierten eine Strecke  $a \geq 2$  mm als hohe Implantation und ein Strecke von  $a < 2$  mm als tiefe Implantation.

In der Gruppe mit hoher Implantationstechnik der Prothese ( $n = 66$ ) wurden 4,7% der Patienten postinterventionell schrittmacherpflichtig im Vergleich zu Patienten mit tiefer Implantation ( $n=65$ , 32%), Odds Ratio (OR): 0,10 (0,03 - 0,37,  $p < 0,001$ ). Daraus ergibt sich für die Patienten ein nahezu zehnfach erhöhtes Risiko einer postinterventionellen Schrittmacherimplantation bei tieferer Implantationstechnik im Vergleich zur hohen Variante (OR: 9,7 (2,7 - 35,6,  $p < 0,001$ )).

Dieser signifikante Unterschied blieb auch bei Einbeziehung eines präprozeduralen Rechtsschenkelblocks als Covariate in eine multivariate Regressionsanalyse bestehen (OR: 15,9 (1,5 - 163,  $p < 0,019$ )) und war auch bei einer Subgruppenanalyse mit Patienten ohne präinterventionelle Fortleitungsstörungen und Blockbilder (+1,6 SD 1,5 mm versus + 0,25 SD 0,5 mm,  $p < 0,009$ ) vorhanden.

### 9.2.2 Einfluss der Implantationshöhe nach der Klappenentfaltung

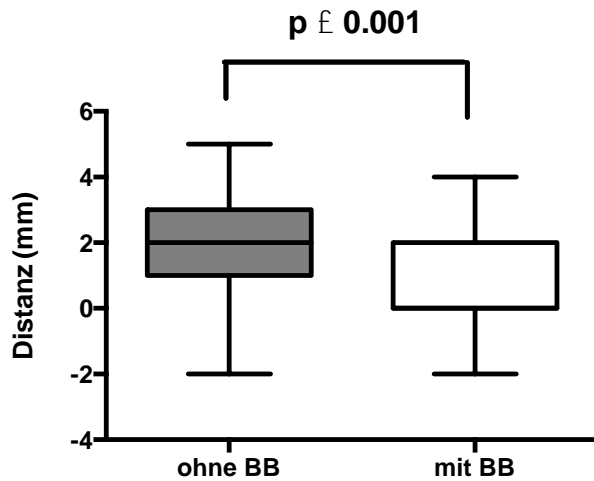
Patienten ohne postprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit wiesen eine weniger tief in den linksventrikulären Ausfluss reichende Implantation auf (gemäß der Strecke b, siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Implantationshöhen im Vergleich bei Patienten mit und ohne Schrittmacherpflichtigkeit (bezogen auf Strecke b)  
Patienten ohne postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit wurde im Mittel  $6,0 \pm 2,8$  mm tief in den LVOT implantiert. Patienten mit postinterventioneller Schrittmacherpflichtigkeit wurden im Schnitt  $8,7 \pm 2,3$  mm tief in den LVOT implantiert ( $P \leq 0.001$ )  
PM („Pacemaker“, Englisch für Schrittmacher)

Die Kohorte wurde in eine Gruppe von Patienten mit hoher Implantation (mit  $b \leq 6$  mm Tiefe in den LVOT) und eine mit tiefer Implantation (mit  $b > 6$  mm in den LVOT reichend) eingeteilt. Die Schrittmacherrate war in der „hohen“ Implantationsgruppe mit 5% niedriger als in der „tiefen“ Implantationsgruppe (32%) (siehe Abbildung 9) dar. Dabei ergab sich ein Odds-Ratio von 0.12 (0.02 - 0.42,  $p < 0.001$ ) für die „hohe“ Implantation. Dieses Ergebnis blieb auch nach Adjustierung in der multivariaten Regressionsanalyse signifikant.

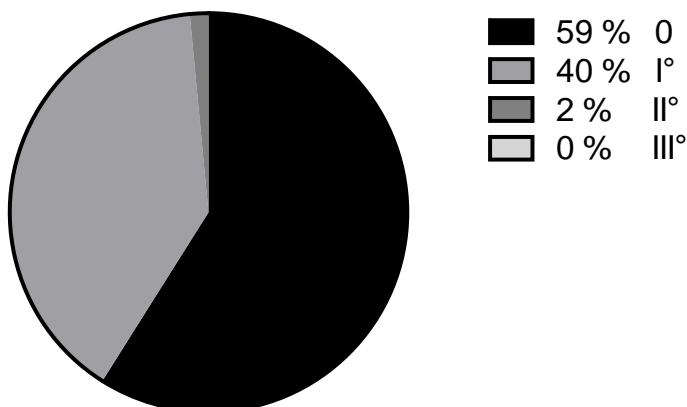
In einer Analyse für den kombinierten Endpunkt aus allen neuentstandenen Blockbildern (AV - Block III. Grades, neuer LSB, neuer RSB) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Implantationshöhe zwischen den Patienten mit postprozedural neu aufgetretenem Blockbild und den Patienten ohne neu aufgetretenes Blockbild (Abbildung 10). Bei der Messung während der Implantation ergab sich für Patienten ohne neues Blockbild eine Implantationshöhe von  $2,0 \pm 1,4$  mm im Vergleich zu  $0,8 \pm 1,55$  mm ( $p \leq 0,001$ ) bei Patienten mit neu aufgetretenem Blockbild.



**Abbildung 10:** Implantationshöhenvergleich bei Patienten mit und ohne postprozedurale Blockbildentstehung (BB) (bezogen auf Strecke a)

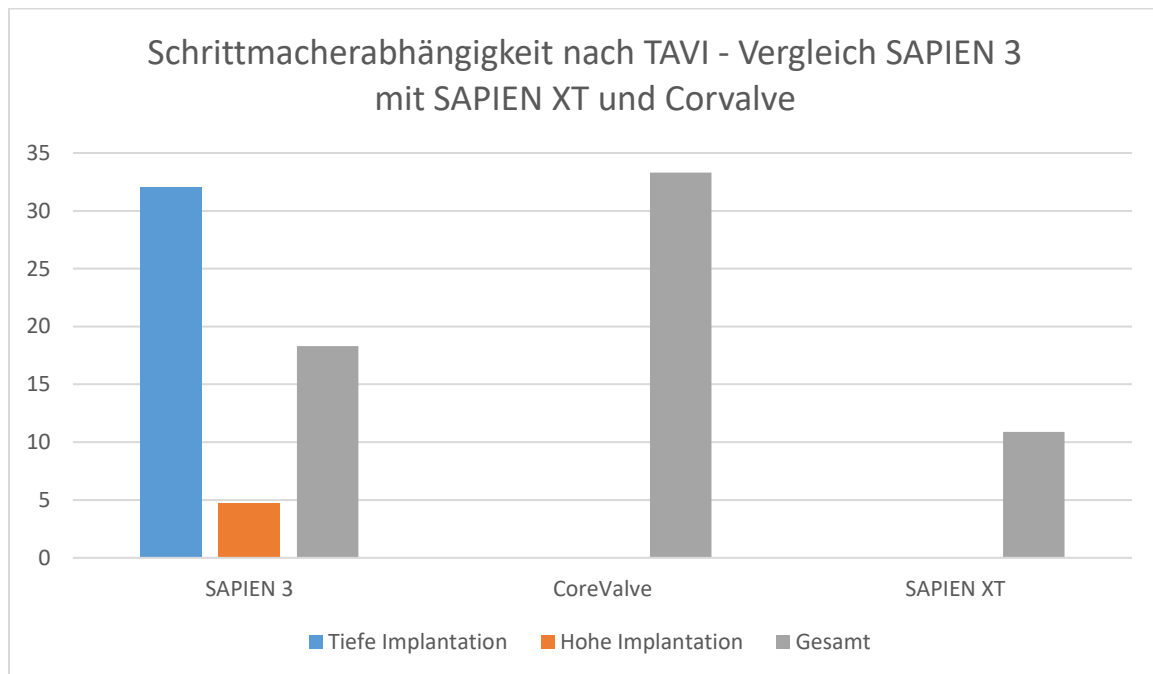
In der Messung nach Implantation wiesen Patienten ohne neu aufgetretenes Blockbild analog eine geringere Tiefe im linksventrikulären Ausflusstrakt (höhere Implantation) der Klappenprothese von  $5,4 \pm 2,8$  mm im Vergleich zu den Patienten mit neu aufgetretenem Blockbild nach TAVI auf (Tiefe von  $7,9 \pm 2,4$  mm im LVOT).

Neben den elektrokardiographischen Analysen wurde jeder Patient nach TAVI mittels transthorakaler Echokardiographie auf Insuffizienzen der Klappenprothese untersucht. Etwa 59% der Patienten zeigten keinerlei Zeichen einer Insuffizienz. Bei 2 Patienten wurde eine mittelgradige und bei keinem Patienten eine hochgradige Insuffizienz beobachtet (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Übersicht über die Verteilung der Protheseninsuffizienzen nach Implantation bezüglich ihres Schweregrades

Die zwei Patienten mit mittelgradiger Insuffizienz gehörten zur tief implantierten Gruppe. Es konnte allerdings in der Verteilung der Insuffizienzen kein signifikanter Zusammenhang mit der Implantationshöhe nachgewiesen werden.



**Abbildung 12:** Darstellung der Schrittmacherimplantationsrate in unserer Studie nach TAVI (in Prozent)

Die Abbildung 12 visualisiert die Häufigkeit der Schrittmacherinzidenzen für verschiedene Klappen und Implantationstechniken. Der Niveauunterschied zwischen der „hohen“ und „tiefen“ Implantation hinsichtlich der Schrittmacherrate wird hier verdeutlicht.

## 10 Diskussion

### 10.1 Ergebnisdiskussion

TAVI stellt eine besondere Errungenschaft der modernen Kardiologie dar. Trotz der klaren Verbesserung von Mortalität und Morbidität infolge des Eingriffs gegenüber dem chirurgischen Klappenersatz bei Risikopatienten treten dennoch weiterhin Komplikationen wie Protheseninsuffizienzen (12% [130]) sowie Erregungsbildungs- und Erregungsfortleitungsstörungen (5 - 65%, je nach Prothese) mit folgender Schrittmacherpflichtigkeit (6 - 27%) [9, 21, 67-69], Blutungen (4,6% [131]), (cerebro-) vaskuläre Läsionen (3,5% [132]) und Tod (3,4 % innerhalb der ersten 30 Tage postprozedural [4]) auf. [6, 7] Die Fortentwicklung der TAVI als Ersatztherapie des chirurgisch durchgeführten Aortenklappenersatzes führt zu immer neuen Prothesendesigns und einer verbesserten Implantationstechnik.

Speziell die Edwards SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese wurde gegenüber ihrem Vorgänger, der Edwards SAPIEN XT, durch eine äußere Abdichtungsschürze zur Minimierung paravalvulärer Insuffizienzen verändert und optimiert. [18-20, 133, 134] Die innovative Abdichtungsschürze der Edwards SAPIEN 3 steht nun im Verdacht, durch erhöhte Radialkräfte vermehrt Erregungsfortleitungsstörungen zu verursachen und damit eine höhere Schrittmacherpflichtigkeit postprozedural nach sich zu ziehen. In der Literatur wird die Schrittmachermacherrate bei der SAPIEN 3 mit etwa 19% beziffert. [16]

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, welchen Einfluss die Implantationshöhe der Edwards SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese auf postprozedurale Fortleitungsstörungen, AV-Blockierungen und die Inzidenz der Schrittmacherimplantationen hat. Ziel der Studie war es, eine optimierte Implantationstechnik zu erarbeiten, um postprozedurale Schrittmacherimplantationen zu vermeiden.

Wir hypothetisierten, dass eine höhere Implantation der Klappenprothese in der Aorta ascendens mit einer geringeren Rate an schrittmacherpflichtigen Erregungsfortleitungsstörungen assoziiert ist.

Zur Ermittlung der Implantationshöhe wurden die fluoroskopischen Bilder bei Implantation bezüglich zweier definierter Strecken analysiert (Strecke a als Abstand der Zentralmarkierung auf dem Ballon zu den Taschenklappen bei nicht expandierter Klappenprothese und Strecke b als Abstand von der Klappenebene zum Ende des Stents bei entfalteter Klappenprothese).

Die Gesamtschrittmacherinzidenz nach Implantation der SAPIEN 3 - Prothese betrug 18 %. Patienten, welchen die Klappenprothese hoch implantiert wurde ( $a \geq 2$  mm) zeigten mit 5% eine geringere Schrittmacherpflichtigkeit im Vergleich zu jenen mit tiefer Implantation ( $a < 2$ mm, 32%). Dies ließ sich auch, in reziproker Art, mit Strecke b nachweisen ( $b \leq 6$ mm mit 5% versus  $b > 6$ mm mit 32% Schrittmacherpflichtigkeit,  $p < 0,001$ ).

Im vergleichbaren Zeitraum wiesen Patienten, die eine Medtronic CoreValve - bzw. eine Edwards SAPIEN XT - Prothese implantiert bekamen, eine postprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit von 33 % beziehungsweise 11% auf. Die Gesamtschrittmacherrate der SAPIEN 3 liegt damit zwischen jenen dieser beiden Prothesen. Bei hoher Implantation ist die Schrittmacherrate halb so hoch wie die der SAPIEN XT- und um ein sechsfaches geringer als bei der CoreValve - Prothese. Eine kausale Analyse der Vergleichsgruppen hinsichtlich der Schrittmacherindikation blieb in dieser Studie aus und ist als Limitation dieser Studie zu betrachten.

Als Prädiktoren für eine postprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit zeigten sich nach multivariater Analyse der vorbestehende Rechtsschenkelblock und ein vorbestehender linksanteriorer Hemiblock. Eine präprozedurale QRS - Zeit - Verlängerung zeigte sich zwar in der linearen Analyse als signifikant, konnte in der multivariaten Regressionsanalyse jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden. Dies ist zum einen mit der kleinen Kohortengröße und zum anderen mit dem hohen Anteil an Rechtsschenkelblöcken bei QRS - Verlängerung zu begründen.

Ein prä - interventioneller Rechtsschenkelblock erwies sich in unserer Studie, wie schon in der Literatur vorbeschrieben, als starker Risikofaktor für eine postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit. [69, 83] So waren 50% (12 von 24 Patienten) unserer Patienten mit einem präprozeduralen Rechtsschenkelblock postprozedural schrittmacherpflichtig. Ein isolierter Rechtsschenkelblock ist bekanntlich mit dem Ausbilden eines postprozeduralen kompletten AV - Blockes assoziiert. [118] Bei vorgeschädigtem rechten Tawaraschenkel ist die Gefahr eines kompletten AV - Blockes durch TAVI-induzierte hohe Schädigung (durch anatomische Nähe) des linken Tawaraschenkels nachvollziehbar.

Ein expliziter Linksschenkelblock konnte in unserer Studie definitiv nicht als Prädiktor ausgemacht werden.

Ebenso konnten bei fehlender linearer Korrelation ein vorbestehender Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonus, eine vorbestehende koronare Herzerkrankung, das Geschlecht oder Alter der Patienten sowie die glomeruläre Filtrationsrate als Prädiktoren ausgeschlossen werden.

Die Implantationstechnik scheint in unserer Studie entscheidend hinsichtlich postprozeduraler Fortleitungsstörungen und Schrittmacherimplantationen zu sein.

Insgesamt konnten wir die Daten der Literatur bezüglich der Gesamtschrittmacherraten der Klappenprothesen bestätigen. Bei optimaler Implantation allerdings zeigten sich unsere Daten deutlich besser als jene der Literatur. Unsere Ergebnisse sowie jene aus vorangegangenen Studien zeigen, dass das Auftreten von Überleitungsstörungen sowohl vom Modell der Klappenprothese als auch von der Implantationstechnik abhängig ist.

Es treten bei der selbstexpandierenden CoreValve - Serie von Medtronic deutlich mehr Fortleitungsstörungen nach TAVI als beim ballonexpandierten System der SAPIEN Serie von Edwards auf (bis zu 57% bei CoreValve versus bis zu 28% bei SAPIEN). [22, 69, 71-79] Auch die Schrittmacherversorgungsraten verhalten sich dementsprechend (37,6% für die CoreValve versus 17,3% für die SAPIEN-Serie). [80] Dies konnten wir in unserer Studie nachvollziehen (CoreValve 33% versus SAPIEN XT 11% versus SAPIEN 3 18 %).

Die von uns ermittelte Gesamtschrittmacherrate der SAPIEN 3 von 18% entspricht im speziellen ebenfalls den Daten der Literatur (19%). [20] Sie war aufgrund der neuen Abdichtungsschürze erwartungsgemäß höher als jene für die Edwards SAPIEN XT - Prothese (im SOURCE XT Register (9,5%)). [107, 108]

Sie lag damit sogar bis zu dreimal so hoch wie die Schrittmacherimplantationsrate der SAPIEN XT, wenn man den Mittelwert der Schrittmacherraten verschiedener SAPIEN XT - Studien betrachtet (6%). [55, 69]

Mit 11% Schrittmacherpflichtigkeit nach SAPIEN XT- Implantation konnten wir zumindest die SOURCE XT – Register-Daten bestätigen.

Trotz der schlechteren Datenlage gegenüber dem Vorgängermodell wies die SAPIEN 3 in unserer Studie dennoch eine deutlich geringere Schrittmacherrate gegenüber der auf, welche im Mittel für die CoreValve - Prothese angegeben wird (etwa 25%). [21, 55, 73, 135]



Gründe für die mit Abstand höchsten Schrittmacherinzidenzen nach CoreValve - Implantation könnten der breitere Klappenring der Prothese sein sowie die selbstexpandierende Natur der Prothese, die einen persistierenden Druck auf das umliegende Leitungsgewebe ausübt. [136] Gegebenenfalls sollte die Patientenselektion hinsichtlich der zu implantierenden Prothese künftig auch von dessen vorbestehendem Risiko abhängen, postinterventionell schrittmacherpflichtig zu werden.

In unserem Fall gab es vier verschiedene Indikationen für eine postprozedurale Schrittmacherimplantation.

In unserer Studie wurden 87% der Schrittmacher wegen eines hochgradigen AV - Blockes implantiert. Der AV - Block III. Grades stellt eine klare Indikation für eine Schrittmacherimplantation dar, unabhängig von der Symptomatik des Patienten. [128] Er war damit gleichzeitig mit Abstand der häufigste Grund einer Schrittmacherversorgung.

Der postinterventionelle Linksschenkelblock gilt ebenso als häufige Komplikation und hat enormen Einfluss auf das Outcome. Er gilt als eigenständiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und ist mit dem plötzlichen Herztod assoziiert. [113-115] Gleichzeitig führt er zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und der Belastbarkeit des Patienten. [78] Dies war im Rahmen unserer Studie nicht nachzuvollziehen aufgrund der kurzen Follow - Up - Zeit. Diese Form der Fortleitungsstörung ist in unserem Fall auch deshalb relevant, da sie in bis zu 15 - 20% der Fälle in einem kompletten AV - Block mündet. [8] Auch dies konnten wir nicht bestätigen und wäre in einer prospektiven Studie besser zu untersuchen.

Ein Linksschenkelblock tritt nach Verwendung der CoreValve - Prothese etwa drei- bis fünfmal häufiger auf als bei einer SAPIEN - Prothese. [81] Für die Edwards SAPIEN - Serie (bis zur SAPIEN XT) wird sie zwischen 0 und 18,5% angegeben, im Durchschnitt etwa 6%. Im Vergleich dazu zeigt die CoreValve - Serie von Medtronic mit bis zu 51,1% und einem Durchschnittswert von 26,7% deutlich höhere Inzidenzen. [73-75, 82-106] Die Edwards SAPIEN 3 ist, verglichen mit den Vorläufermodellen, z.B. SAPIEN XT, entsprechend durch das neue Design der Prothese mit verhältnismäßig höheren Raten an postinterventionellen Linksschenkelblöcken verknüpft. So sind etwa 24% der Patienten mit einer SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese davon betroffen, wobei die Literatur in diesem Falle von einer Schrittmacherimplantationsrate zwischen 12% und 20% ausgeht. [8, 109, 110]

Die von uns ermittelte Inzidenz eines postprozeduralen Linksschenkelblocks nach Implantation einer SAPIEN 3 - Prothese entspricht mit 27% (von 7% präprozedural auf 34% postprozedural) dem oberen Bereich der berichteten Daten in der Literatur. [55] In unserer Studie wurde jedoch lediglich ein Patient (1/24, 5%) aufgrund eines postprozeduralen Linksschenkelblockes und PR - Zeit - Verlängerung mit einem Schrittmacher versorgt. Die niedrige Schrittmacherrate bei hoher Linkschenkelblockinzidenz ist zum einen durch die begrenzte Patientenzahl zu erklären. Ein Linksschenkelblock stellt bei asymptomatischem Patienten keine Schrittmacherindikation dar. Eventuell wurde dies in anderen Studien gemäß örtlich verschiedener Handlungsanweisungen unterschiedlich gehandhabt. Zum anderen ist die Schrittmacherrate nach Linksschenkelblock in der Literatur nicht auf die ersten 7 Tage nach TAVI (wie in unserem Fall) beschränkt, sondern bezieht auch Implantationen im Verlauf (nach Wochen, Monaten und Jahren) mit ein. Wir konnten außerdem keinen Fall beobachten, in welchem sich ein Linksschenkelblock in einem AV - Block III. Grades wandelte. In den Tabellen 11 und 12 wurden noch einmal die Komplikationsinzidenzen zusammengestellt.

Tabelle 11				
Prothesen \ Inzidenzen	SAPIEN-Serie	Edwards SAPIEN 3	Edwards SAPIEN XT	CoreValve-Serie
<b>SM gesamt (Literatur)</b>	17,3%	19%	6 - 9,5%	25%
<b>LSB (Literatur)</b>	6%	24%	6 – 18,5 %	26,7%
<b>SM (nach LSB) (Literatur)</b>		12 – 20%		

**Tabelle 11:** Vergleichsübersicht über Komplikationsinzidenzen der verschiedenen Aortenklappenprothesen nach Literaturangaben, SM - Schrittmacherrate, LSB – Linksschenkelblock

Tabelle 12			
Komplikationsinzidenzen	Edwards SAPIEN 3	Edwards SAPIEN XT	Medtronic CoreValve
SM gesamt (Studie)	18,3%	11%	33%
LSB (Studie)	27%		
SM (LSB) (Studie)	5%		
SM hohe Implantation (a ≥ 2 mm)	5%		
SM tiefe Implantation (a < 2 mm)	32%		

**Tabelle 12:** Übersicht über Komplikationsinzidenzen der Edwards SAPIEN 3 in unserer Studie bezogen auf die Implantationshöhe a, SM - Schrittmacherrate, LSB – Linksschenkelblock

Die Studie erschien notwendig wegen erhöhter Schrittmacherinzidenz nach Etablierung der neuesten Generation der Edwards SAPIEN - Prothese in unserer Klinik. Die Studie hatte den Zweck der Fehlerfindung und -vermeidung sowie der Optimierung der SAPIEN 3 - Implantation. Schließlich sollte der neu gewonnene statistisch signifikante Erfahrungswert publiziert werden, um eventuell andersorts hohe Schrittmacherinzidenzen zu vermeiden.

Limitierend ist, dass die Vergleichsgruppen, welche mit der CoreValve - und SAPIEN XT - Prothese ausgestattet wurden, nicht weiter auf die spezifische Schrittmacherindikation überprüft wurden und auch hier keine Analyse von fluoroskopischen Bildern bei Implantation stattfanden. Eine optimale Implantationstechnik wird hier nur angenommen, kann aber nicht sicher belegt werden und könnte Gegenstand von weiterführenden Studien werden, um vor allem bei CoreValve - versorgten Patienten eine Verringerung der Schrittmacherinzidenz zu erreichen.

## 10.2 Schlussfolgerung und klinische Implikation

Die SAPIEN 3 - Klappe ist innovativ und zeigt deutlich weniger Regurgitationen als ihr Vorgängermodell. Da dieses besondere Design ein Grund zu sein scheint, weswegen die Schrittmacherinzidenz postprozedural höher als bei vergleichbaren Klappen der SAPIEN - Serie ist, kann der Lösungsansatz nur eine modifizierte Implantationstechnik sein, um die Prothese optimal therapeutisch nutzen zu können.

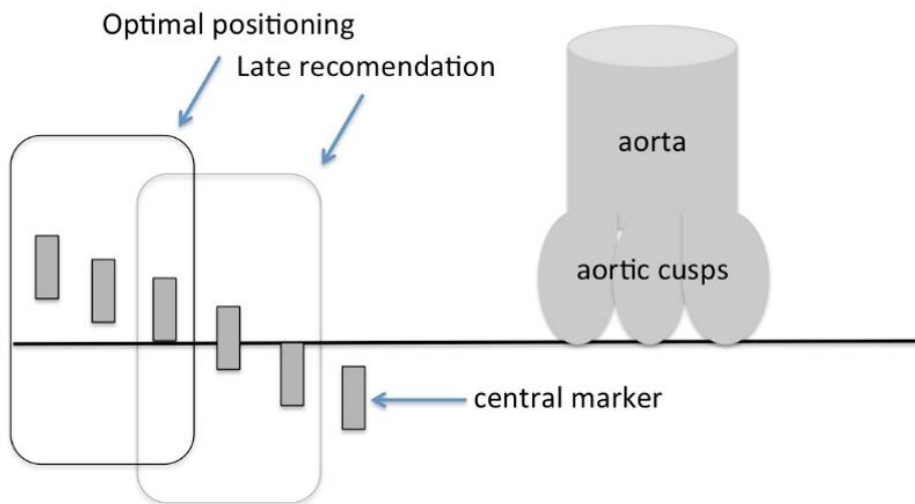
Durch die retrospektive Analyse der Daten wollten wir daher einen möglichen Zusammenhang mit der Implantationshöhe und der postprozeduralen Schrittmacherrate ermitteln. Die Idee, dass bei höherer Implantation der Prothese das umliegende Leitungsgewebe geschont wird, erscheint schlüssig.

Frühere Studien zeigten bereits, dass durch eine höhere Implantation der SAPIEN 3 - Prothese eine geringere Rate an postprozeduralen Schrittmacherimplantationen erreicht werden kann. [20]

In unserer Studie konnten wir dies bestätigen und quantifizieren. Wir erstellten eine konkrete Implantationsempfehlung für eine höhere Implantation der Edwards SAPIEN 3 - Prothese, als von der Herstellerfirma Edwards initial empfohlen worden war, um die Rate der postinterventionellen Schrittmacherpflichtigkeit zu minimieren. Durch Modifizierung der Implantationshöhe kann so eine postinterventionelle Schrittmacherrate von etwa 5% erreicht werden. Bei der Analyse unserer Daten blieben die Ergebnisse konstant, unabhängig davon, ob wir die definierte Strecke a zwischen Zentralmarkierung und Klappentaschen vor der Prothesenentfaltung, oder Strecke b, als Strecke von der physiologischen Klappenebene zum Ende des entfalteten Klappenstents im linksventrikulären Ausflusstrakt, als Maß für die Implantationshöhe verwendeten. Die Ergebnisse zeigten sich statistisch signifikant.

Diese Schrittmacherrate war in beiden Fällen 27% niedriger als jene, welche bei Patienten mit herkömmlich empfohlener Implantationshöhe (Implantation in der proximalen Aorta ascendens mit  $a < 2$  mm Zentralmarker - Taschenklappen - Distanz (32%) vor Entfaltung der Klappe, beziehungsweise tiefe Implantation in den linksventrikulären Ausflusstrakt mit  $b > 6$  mm nach Entfaltung der Klappe) ermittelt wurde. Die Ergebnisse sind somit mit denen eines konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatzes vergleichbar (3-10%). [8-15]

Im Ergebnis der Studie empfehlen wir daher für die Edwards SAPIEN 3 - Prothese eine Implantationshöhe mit einer Zentralmarker - Taschenklappen - Distanz vor Entfaltung der Prothese von mindestens 2 - 3 Millimetern distal in der Aorta (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Schematische Darstellung der Zentralmarkerpositionierung bei optimaler Implantationshöhe im Moment der Ballondilatation in der Fluoroskopie (bezogen auf Strecke a)

In der Auswertung der Daten bestand kein Unterschied in den Ergebnissen hinsichtlich der Inzidenz der AV - Blockierungen und Schrittmacherraten zwischen den zwei definierten Strecken. Die Strecke a ist zur Positionierung der Klappe allerdings die maßgebende, daher beschränkt sich unsere Implantationsempfehlung auf diese. Strecke b stellt hingegen die tatsächliche Implantationshöhe nach Entfaltung der Prothese dar und ist für das Positionieren der Prothese unerheblich. Die initiale Implantationsempfehlung von Edwards war die einer tiefen (proximalen) Implantation mit  $a < 2\text{mm}$ . [137] Die in der vorliegenden Studie ermittelten Daten belegen eindeutig, dass die Implantationsempfehlung nicht optimal gewählt worden war. Die resultierende höhere finale Position der Klappe mit weniger Tiefe im linksventrikulären Ausflusstrakt (Strecke  $b < 6\text{mm}$ ) verursacht unserer Theorie nach weniger Verletzungen und Ödeme im Bereich des AV - Knotens.

In unserer Studie konnten wir keine vermehrten Komplikationen durch die hohe Implantationstechnik beobachten. Der Vorteil der innovativen Abdichtungsschürze der Edwards SAPIEN 3 - Prothese zeigte sich auch bei höherer Implantation in prozentual weniger paravalvulären Insuffizienzen.

Wir stellten keine hochgradigen und nur vereinzelt mittelgradige Protheseninsuffizienzen fest. Damit scheint die Edwards SAPIEN 3 - Klappe eine der häufigsten Komplikationen im Rahmen einer TAVI sehr erfolgreich zu minimieren. Zwar wäre eine paravalvuläre Insuffizienz durch Nachdilatation der Klappenprothese

prinzipiell behandelbar, diese geht jedoch immer mit dem Risiko einer Aorten - Anulusruptur einher. [138]

Mögliche neuartige Komplikationen durch die hohe Implantation, zum Beispiel eine Verlegung der Koronararterien, konnten wir nicht feststellen. Ursächlich hierfür könnte die Tatsache sein, dass die oberen Streben des Stents nicht mit perikardialem Gewebe überzogen sind und somit die Koronarabgänge nicht abgedichtet werden. Bei 25% (6 Patienten) der postinterventionell mit einem Schrittmacher versorgten Patienten hatte es vor der Prozedur keinerlei Auffälligkeiten im EKG gegeben. Eine sorgfältige Nachbeobachtung nach der Prozedur ist also auch bei vermeintlich elektrokardial gesunden Patienten essentiell, um neuauftretende Fortleitungsstörungen frühzeitig zu erkennen.

Zudem ist bekannt, dass Reizleitungsstörungen transient sein können, zum Beispiel durch die Rückbildung des auslösenden Ödems. Dies könnte dazu beitragen, dass Patienten unnötigerweise mit einem permanenten Schrittmachersystem versorgt wären, sobald die initiale Reizleitungsstörung regredient ist. Es konnte gezeigt werden, dass 62% Prozent der Patienten, welche postprozedural leitliniengerecht eine Schrittmacherindikation erfüllten, nach 30 Tagen nicht mehr schrittmacherpflichtig waren. Von dieser Gruppe zeigten etwa 50% eine Rückbildung der AV - Knoten - oder Sinusknoten - Blockierungen binnen 10 Tagen postoperativ. [139]

An dieser Stelle ist die Diskussion angebracht ob der negativen Auswirkungen von Schrittmacherimplantationen bei Patienten mit guter ventrikulärer Funktion oder regredienten Leitungsstörungen. Beispielsweise zeigen postprozedural schrittmacherpflichtige Patienten eine verhältnismäßig schlechtere Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder sogar Einbußen dieser im ersten Jahr nach der Prozedur. [106, 140] Die Schrittmacherindikation sollte also gemäß den aktuellen Leitlinien des ESC und DGK streng gestellt werden.

Bei zu langem Warten bis zur Implantation wird allerdings eine verlängerte Hospitalisierung verursacht, was zu höherer Morbidität und Mortalität führt. Es sollte somit je nach dokumentierter Fortleitungsstörung und Symptomatik ein kleiner Zeitraum zur Ödemrückbildung eingeräumt werden. [8] Schwerg et. al. empfehlen die Implantation bei Indikationsstellung in den ersten 24 Stunden. [126]

Ebenso ist anzumerken, dass sich bei 5 Patienten die Schrittmacherindikation erst bis zum fünften postinterventionellen Tag ergeben hat, was am ehesten auf ein persistie-

rendes oder progredientes Ödem nahe der Leitungsstrukturen hindeutet. Eine telemetrische Überwachung der Patienten sollte daher mindestens fünf Tage postprozedural fortgeführt werden, unabhängig davon, ob die Patienten eine vorbestehende Leitungsstörung präprozedural zeigten. Es ergibt sich die Frage nach zukünftig spezifischer Patientenselektion die zu implantierende Prothese betreffend. In der Realität wird die Prothesenauswahl oft auch auf finanzieller Grundlage getroffen. Die Medtronic CoreValve - Serie ist deutlich preisgünstiger als die Edwards SAPIEN - Serie. Es sollte auch hinsichtlich anderer Klappenprothesen eine umfassende Analyse der Implantationstechnik durchgeführt werden. Eventuell lassen sich spezifische Indikationen oder Kontraindikationen für bestimmte Klappentypen ableiten, die dann in die Patientenselektion einbezogen werden können. Gerade die Ergebnisse nach CoreValve-Implantation scheinen hinsichtlich der Schrittmacherinzidenz verbesserungswürdig.

Diese Studie zeigte, dass selbst in einer kleinen Kohorte retrospektiv eine konkrete Implantationstechnikoptimierung möglich war.

Eine größere prospektive, gegebenenfalls randomisierte Studie mit längerem Follow - Up wäre notwendig, um prothesenübergreifend als auch modellspezifisch konkretere Implantationsempfehlungen zu geben.

## 11 Limitation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Single - Center - Studie. Die Anzahl der Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, war mit 131 Patienten gering. Die Robustheit der Ergebnisse sollte daher in künftigen Studien mit größerer Fallzahl validiert werden.

Diese Studie ist keine Fall - Kontroll - Studie, auch existiert keine direkte Vergleichsgruppe mit Patienten, welche beispielsweise eine SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese gezielt in einer unterschiedlichen Implantationstechnik gehalten haben. Der Nachuntersuchungszeitraum von etwa 7 Tagen scheint für weiterführende Fragestellungen wie Komplikationsraten nach SAPIEN 3 - Implantation mit und ohne Schrittmacherversorgung nicht ausreichend zu sein. Auch eine verzögert auftretende Schrittmacherpflichtigkeit nach dieser Zeit, welche auf den Eingriff zurückzuführen sein könnte, wird nicht beachtet, beispielsweise ein Wandel eines Linksschenkelblocks in einen AV - Block III. Grades.

Es erfolgte außerdem in unserer Studie kein Risikofaktor - adjustiertes Matchen sowie keine Randomisierung. Die Messungen in der Studie wurden von nicht direkt mit der Prozedur beschäftigten Untersuchern vorgenommen.



## 12 Ausblick

Eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation bietet aktuell vorwiegend älteren, multimorbiden Patienten mit hohem OP - Risiko für einen konventionellen Klappenersatz eine Therapieoption bei hochgradiger Aortenklappenstenose. Die sinkenden periprozeduralen Komplikationsraten sowie die Zunahme an Langzeitdaten machen eine TAVI zunehmend interessant auch für jüngere Patienten mit niedrigem bis mittlerem OP - Risiko. [141-143]

Eine neue Implantationstechnik der Edwards SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese mit optimierter Positionierbarkeit und weiterentwickeltem Prothesendesign bietet Vorteile in Bezug auf die Häufigkeit einer paravalvulären Insuffizienz, einer prognosebestimmenden Komplikation. [130] Die postprozedurale Schrittmacherinzidenz ist mit der neuen Technik niedrig und vergleichbar häufig mit konventionellen chirurgischen Eingriffen. [8-15]

Mit der Minimierung der Hauptkomplikationen [6, 7], wie der Schrittmacherpflichtigkeit durch verbesserte Implantationstechniken und der geringeren Inzidenz an Regurgitationen durch verbessertes Prothesendesign, ist es bald nur eine Frage der Materialhaltbarkeit, um auch jüngere Patienten nachhaltig zu therapieren. Eine TAVI bietet schon jetzt ein gutes Outcome. [5, 144] Mit der Erforschung der prognostischen Faktoren, welche das Outcome beeinflussen, lassen sich in Zukunft die Indikationen und Kontraindikationen besser definieren und das individuelle Risikoprofil der Patienten besser abschätzen.

## 13 Literaturverzeichnis

1. Schwerg, M., F. Fulde, H. Dreger, W.C. Poller, K. Stangl, and M. Laule, *Optimized Implantation Height of the Edwards SAPIEN 3 Valve to Minimize Pacemaker Implantation After TAVI*. J Interv Cardiol, 2016. **29**(4): p. 370-4.
2. Leon, M.B., C.R. Smith, M. Mack, D.C. Miller, J.W. Moses, L.G. Svensson, E.M. Tuzcu, J.G. Webb, G.P. Fontana, R.R. Makkar, D.L. Brown, P.C. Block, R.A. Guyton, A.D. Pichard, J.E. Bavaria, H.C. Herrmann, P.S. Douglas, J.L. Petersen, J.J. Akin, W.N. Anderson, D. Wang, S. Pocock, and P.T. Investigators, *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
3. Kapadia, S.R., E.M. Tuzcu, R.R. Makkar, L.G. Svensson, S. Agarwal, S. Kodali, G.P. Fontana, J.G. Webb, M. Mack, V.H. Thourani, V.C. Babaliaros, H.C. Herrmann, W. Szeto, A.D. Pichard, M.R. Williams, W.N. Anderson, J.J. Akin, D.C. Miller, C.R. Smith, and M.B. Leon, *Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy*. Circulation, 2014. **130**(17): p. 1483-92.
4. Smith, C.R., M.B. Leon, M.J. Mack, D.C. Miller, J.W. Moses, L.G. Svensson, E.M. Tuzcu, J.G. Webb, G.P. Fontana, R.R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V.H. Thourani, P. Corso, A.D. Pichard, J.E. Bavaria, H.C. Herrmann, J.J. Akin, W.N. Anderson, D. Wang, S.J. Pocock, and P.T. Investigators, *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
5. Kodali, S.K., M.R. Williams, C.R. Smith, L.G. Svensson, J.G. Webb, R.R. Makkar, G.P. Fontana, T.M. Dewey, V.H. Thourani, A.D. Pichard, M. Fischbein, W.Y. Szeto, S. Lim, K.L. Greason, P.S. Teirstein, S.C. Malaisrie, P.S. Douglas, R.T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J.J. Akin, W.N. Anderson, M.B. Leon, and P.T. Investigators, *Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1686-95.
6. Kappetein, A.P., S.J. Head, P. Genereux, N. Piazza, N.M. van Mieghem, E.H. Blackstone, T.G. Brodt, D.J. Cohen, D.E. Cutlip, G.A. van Es, R.T. Hahn, A.J. Kirtane, M.W. Krucoff, S. Kodali, M.J. Mack, R. Mehran, J. Rodes-Cabau, P. Vranckx, J.G. Webb, S. Windecker, P.W. Serruys, M.B. Leon, and C. Valve Academic Research, *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. EuroIntervention, 2012. **8**(7): p. 782-95.
7. Leon, M.B., N. Piazza, E. Nikolsky, E.H. Blackstone, D.E. Cutlip, A.P. Kappetein, M.W. Krucoff, M. Mack, R. Mehran, C. Miller, M.A. Morel, J. Petersen, J.J. Popma, J.J. Takkenberg, A. Vahanian, G.A. van Es, P. Vranckx, J.G. Webb, S. Windecker, and P.W. Serruys, *Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(3): p. 253-69.
8. Massoullie, G., P. Bordachar, K.A. Ellenbogen, G. Souteyrand, F. Jean, N. Combaret, C. Vorilhon, G. Clerfond, M. Farhat, P. Ritter, B. Citron, J.R. Lusson, P. Motreff, S. Ploux, and R. Eschaliere, *New-Onset Left Bundle Branch Block Induced by Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Am J Cardiol, 2016. **117**(5): p. 867-73.
9. Martinez-Selles, M., P. Bramlage, M. Thoenes, and G. Schymik, *Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(1): p. 1-12.
10. Bagur, R., J. Rodes-Cabau, R. Gurvitch, E. Dumont, J.L. Velianou, J. Manazzoni, S. Toggweiler, A. Cheung, J. Ye, M.K. Natarajan, K.R. Bainey, R. DeLarochelliere, D. Doyle, P. Pibarot, P. Voisine, M. Cote, F. Philippon, and J.G. Webb, *Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 540-51.

11. Simms, A.D., A.J. Hogarth, E.A. Hudson, V.L. Worsnop, D.J. Blackman, D.J. O'Regan, and M.H. Tayebjee, *Ongoing requirement for pacing post-transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013. **17**(2): p. 328-33.
12. Van Mieghem, N.M., S.J. Head, W. de Jong, R.T. van Domburg, P.W. Serruys, P.P. de Jaegere, L. Jordaens, J.J. Takkenberg, A.J. Bogers, and A.P. Kappetein, *Persistent annual permanent pacemaker implantation rate after surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis*. *Ann Thorac Surg*, 2012. **94**(4): p. 1143-9.
13. Roten, L., S. Stortecy, F. Scarcia, A. Kadner, H. Tanner, E. Delacretaz, B. Meier, S. Windecker, T. Carrel, and P. Wenaweser, *Atrioventricular conduction after transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012. **23**(10): p. 1115-22.
14. El-Khally, Z., B. Thibault, C. Staniloae, P. Theroux, M. Dubuc, D. Roy, P. Guerra, L. Macle, and M. Talajic, *Prognostic significance of newly acquired bundle branch block after aortic valve replacement*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(8): p. 1008-11.
15. Kalavrouziotis, D., D. Li, K.J. Buth, and J.F. Legare, *The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study*. *J Cardiothorac Surg*, 2009. **4**: p. 32.
16. De Torres-Alba, F., G. Kaleschke, G.P. Diller, J. Vormbrock, S. Orwat, R. Radke, F. Reinke, D. Fischer, H. Reinecke, and H. Baumgartner, *Changes in the Pacemaker Rate After Transition From Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Critical Role of Valve Implantation Height*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. **9**(8): p. 805-813.
17. Eveborn, G.W., H. Schirmer, G. Heggelund, P. Lunde, and K. Rasmussen, *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study*. *Heart*, 2013. **99**(6): p. 396-400.
18. Amat-Santos, I.J., A. Dahou, J. Webb, D. Dvir, J.G. Dumesnil, R. Allende, H.B. Ribeiro, M. Urena, J.M. Paradis, R. DeLarochelliere, E. Dumont, S. Bergeron, C.R. Thompson, S. Pasian, S. Bilodeau, J. Leipsic, E. Larose, P. Pibarot, and J. Rodes-Cabau, *Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve*. *Am J Cardiol*, 2014. **114**(7): p. 1075-82.
19. Webb, J., G. Gerosa, T. Lefevre, J. Leipsic, M. Spence, M. Thomas, M. Thielmann, H. Treede, O. Wendler, and T. Walther, *Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(21): p. 2235-43.
20. Tarantini, G., M. Mojoli, P. Purita, M. Napodano, A. D'Onofrio, A. Frigo, E. Covolo, M. Facchin, G. Isabella, G. Gerosa, and S. Iliceto, *Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve*. *EuroIntervention*, 2015. **11**(3): p. 343-50.
21. Khatri, P.J., J.G. Webb, J. Rodes-Cabau, S.E. Fremes, M. Ruel, K. Lau, H. Guo, H.C. Wijeyesundera, and D.T. Ko, *Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies*. *Ann Intern Med*, 2013. **158**(1): p. 35-46.
22. Khawaja, M.Z., R. Rajani, A. Cook, A. Khavandi, A. Moynagh, S. Chowdhary, M.S. Spence, S. Brown, S.Q. Khan, N. Walker, U. Trivedi, N. Hutchinson, A.J. De Belder, N. Moat, D.J. Blackman, R.D. Levy, G. Manoharan, D. Roberts, S.S. Khogali, P. Crean, S.J. Brecker, A. Baumbach, M. Mullen, J.C. Laborde, and D. Hildick-Smith, *Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative)*. *Circulation*, 2011. **123**(9): p. 951-60.
23. Nkomo, V.T., J.M. Gardin, T.N. Skelton, J.S. Gottdiener, C.G. Scott, and M. Enriquez-Sarano, *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. *Lancet*, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
24. Osnabrugge, R.L., D. Mylotte, S.J. Head, N.M. Van Mieghem, V.T. Nkomo, C.M. LeReun, A.J. Bogers, N. Piazza, and A.P. Kappetein, *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(11): p. 1002-12.

25. Lindroos, M., M. Kupari, J. Heikkila, and R. Tilvis, *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(5): p. 1220-5.
26. Pomerance, A., A.J. Darby, and H.M. Hodkinson, *Valvular calcification in the elderly: possible pathogenic factors*. J Gerontol, 1978. **33**(5): p. 672-5.
27. Lindroos, M., M. Kupari, J. Valvanne, T. Strandberg, J. Heikkila, and R. Tilvis, *Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly*. Eur Heart J, 1994. **15**(7): p. 865-70.
28. Stewart, B.F., D. Siscovick, B.K. Lind, J.M. Gardin, J.S. Gottdiener, V.E. Smith, D.W. Kitzman, and C.M. Otto, *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease*. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): p. 630-4.
29. Psaty, B.M., T.D. Koepsell, T.A. Manolio, W.T. Longstreth, Jr., E.H. Wagner, P.W. Wahl, and R.A. Kronmal, *Risk ratios and risk differences in estimating the effect of risk factors for cardiovascular disease in the elderly*. J Clin Epidemiol, 1990. **43**(9): p. 961-70.
30. Exadactylos, N., D.D. Sugrue, and C.M. Oakley, *Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis*. Br Heart J, 1984. **51**(2): p. 121-4.
31. Vandeplas, A., J.L. Willems, J. Piessens, and H. De Geest, *Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1988. **62**(1): p. 117-20.
32. Georgeson, S., K.B. Meyer, and S.G. Pauker, *Decision analysis in clinical cardiology: when is coronary angiography required in aortic stenosis?* J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(4): p. 751-62.
33. O'Brien, K.D., D.D. Reichenbach, S.M. Marcovina, J. Kuusisto, C.E. Alpers, and C.M. Otto, *Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(4): p. 523-32.
34. Zahor, Z. and V. Czabanova, *Experimental atherosclerosis of the heart valves in rats following a long-term atherogenic regimen*. Atherosclerosis, 1977. **27**(1): p. 49-57.
35. Sprecher, D.L., E.J. Schaefer, K.M. Kent, R.E. Gregg, L.A. Zech, J.M. Hoeg, B. McManus, W.C. Roberts, and H.B. Brewer, Jr., *Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients*. Am J Cardiol, 1984. **54**(1): p. 20-30.
36. Gotoh, T., T. Kuroda, M. Yamasawa, M. Nishinaga, T. Mitsuhashi, Y. Seino, N. Nagoh, K. Kayaba, S. Yamada, H. Matsuo, and et al., *Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study)*. Am J Cardiol, 1995. **76**(12): p. 928-32.
37. Thubrikar, M.J., J. Aouad, and S.P. Nolan, *Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress*. Am J Cardiol, 1986. **58**(3): p. 304-8.
38. Sauren, A.A., W. Kuijpers, A.A. van Steenhoven, and F.E. Veldpaus, *Aortic valve histology and its relation with mechanics-preliminary report*. J Biomech, 1980. **13**(2): p. 97-104.
39. Thubrikar, M.J., S.P. Nolan, J. Aouad, and J.D. Deck, *Stress sharing between the sinus and leaflets of canine aortic valve*. Ann Thorac Surg, 1986. **42**(4): p. 434-40.
40. Thubrikar MJ, A.J., Nolan SP, *Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress*. Am J Cardiol, 1986. **58**: p. 304-8.
41. Otto, C.M., J. Kuusisto, D.D. Reichenbach, A.M. Gown, and K.D. O'Brien, *Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies*. Circulation, 1994. **90**(2): p. 844-53.
42. Stein, P.D., H.N. Sabbah, and J.V. Pitha, *Continuing disease process of calcific aortic stenosis. Role of microthrombi and turbulent flow*. Am J Cardiol, 1977. **39**(2): p. 159-63.
43. Pellikka, P.A., M.E. Sarano, R.A. Nishimura, J.F. Malouf, K.R. Bailey, C.G. Scott, M.E. Barnes, and A.J. Tajik, *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3290-5.
44. Herold, e.a., *Innere Medizin*. 2013.

45. Quinones, M.A., C.M. Otto, M. Stoddard, A. Waggoner, W.A. Zoghbi, N. Doppler Quantification Task Force of the, and E. Standards Committee of the American Society of, *Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2002. **15**(2): p. 167-84.
46. Vahanian, A., O. Alfieri, F. Andreotti, M.J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M.A. Borger, T.P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Iung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H.J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U.O. Von Oppell, S. Windecker, J.L. Zamorano, M. Zembala, C. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, and S. the European Association for Cardio-Thoracic, [*Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*]. *The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*]. G Ital Cardiol (Rome), 2013. **14**(3): p. 167-214.
47. Baumgartner, H., V. Falk, J.J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P.J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D.R. Muñoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P.T. Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, and J.L. Zamorano, *2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018. **71**(2): p. 110.
48. Pellikka, P.A., R.A. Nishimura, K.R. Bailey, and A.J. Tajik, *The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(5): p. 1012-7.
49. Ramaraj, R. and V.L. Sorrell, *Degenerative aortic stenosis*. BMJ, 2008. **336**(7643): p. 550-5.
50. Cosmi, J.E., S. Kort, P.A. Tunick, B.P. Rosenzweig, R.S. Freedberg, E.S. Katz, R.M. Applebaum, and I. Kronzon, *The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening*. Arch Intern Med, 2002. **162**(20): p. 2345-7.
51. Kuck, K.H., H. Eggebrecht, H.R. Figulla, M. Haude, H.A. Katus, H. Möllmann, C. Naber, H. Schunkert, H. Thiele, and C. Hamm, *Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI)*. Kardiologie 2015, © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
52. Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde, and M.B. Leon, *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
53. Grube, E., J.C. Laborde, B. Zickmann, U. Gerckens, T. Felderhoff, B. Sauren, A. Bootsvelde, L. Buellesfeld, and S. Iversen, *First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2005. **66**(4): p. 465-9.
54. Jilaihawi, H., T. Chakravarty, R.E. Weiss, G.P. Fontana, J. Forrester, and R.R. Makkar, *Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients*. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. **80**(1): p. 128-38.
55. Bax, J.J., V. Delgado, V. Bapat, H. Baumgartner, J.P. Collet, R. Erbel, C. Hamm, A.P. Kappetein, J. Leipsic, M.B. Leon, P. MacCarthy, N. Piazza, P. Pibarot, W.C. Roberts, J. Rodes-Cabau, P.W. Serruys, M. Thomas, A. Vahanian, J. Webb, J.L. Zamorano, and S. Windecker, *Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2639-54.
56. HR Figulla, J.C., T Walther, U Gerckens, R Erbel, A Osterspey, R Zahn, *Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention*. Kardiologie 2009 3, © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., Springer Medizin Verlag 2009. **3**: p. 199–206.
57. Gilard, M., H. Eltchaninoff, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, P. Leprince, A. Leguerrier, M. Lieve, A. Prat, E. Teiger, T. Lefevre, D. Himbert, D. Tchetche, D. Carrie, B.

- Albat, A. Cribier, G. Rioufol, A. Sudre, D. Blanchard, F. Collet, P. Dos Santos, N. Meneveau, A. Tirouvanziam, C. Caussin, P. Guyon, J. Boschard, H. Le Breton, F. Collart, R. Houel, S. Delpine, G. Souteyrand, X. Favereau, P. Ohlmann, V. Doisy, G. Grollier, A. Gommeaux, J.P. Claudel, F. Bourlon, B. Bertrand, E. Van Belle, M. Laskar, and F. Investigators, *Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(18): p. 1705-15.
58. Kuck K.-H, E.H., Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, Katus H, Möllmann H, Naber C. K, Schunkert H, Thiele H, Werner N. , *Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) - Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. *Kardiologie* 2016, © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., Springer Medizin Verlag, 2016. **10**: p. 282–300.
59. Adams, D.H., J.J. Popma, M.J. Reardon, S.J. Yakubov, J.S. Coselli, G.M. Deeb, T.G. Gleason, M. Buchbinder, J. Hermiller, Jr., N.S. Kleiman, S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G.C. Hughes, J.K. Harrison, J. Conte, B. Maini, M. Mumtaz, S. Chenoweth, J.K. Oh, and U.S.C.C. Investigators, *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(19): p. 1790-8.
60. Binder, R.K., J. Rodes-Cabau, D.A. Wood, M. Mok, J. Leipsic, R. De Larochelliere, S. Toggweiler, E. Dumont, M. Freeman, A.B. Willson, and J.G. Webb, *Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013. **6**(3): p. 293-300.
61. Kapadia, S.R., M.B. Leon, R.R. Makkar, E.M. Tuzcu, L.G. Svensson, S. Kodali, J.G. Webb, M.J. Mack, P.S. Douglas, V.H. Thourani, V.C. Babaliaros, H.C. Herrmann, W.Y. Szeto, A.D. Pichard, M.R. Williams, G.P. Fontana, D.C. Miller, W.N. Anderson, J.J. Akin, M.J. Davidson, C.R. Smith, and P.t. investigators, *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2015. **385**(9986): p. 2485-91.
62. Moat, N.E., P. Ludman, M.A. de Belder, B. Bridgewater, A.D. Cunningham, C.P. Young, M. Thomas, J. Kovac, T. Spyt, P.A. MacCarthy, O. Wendler, D. Hildick-Smith, S.W. Davies, U. Trivedi, D.J. Blackman, R.D. Levy, S.J. Brecker, A. Baumbach, T. Daniel, H. Gray, and M.J. Mullen, *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(20): p. 2130-8.
63. Lucon, A., E. Oger, M. Bedossa, D. Boulmier, J.P. Verhoye, H. Eltchaninoff, B. lung, A. Leguerrier, M. Laskar, P. Leprince, M. Gilard, and H. Le Breton, *Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(2): p. 240-7.
64. Van Belle, E., F. Juthier, S. Susen, A. Vincentelli, B. lung, J. Dallongeville, H. Eltchaninoff, M. Laskar, P. Leprince, M. Lievre, C. Banfi, J.L. Auffray, C. Delhaye, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, A. Leguerrier, A. Prat, M. Gilard, E. Teiger, and F. Investigators, *Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry*. *Circulation*, 2014. **129**(13): p. 1415-27.
65. Beohar, N., A. Zajarias, V.H. Thourani, H.C. Herrmann, M. Mack, S. Kapadia, P. Green, S.V. Arnold, D.J. Cohen, P. Genereux, K. Xu, M.B. Leon, and A.J. Kirtane, *Analysis of early out-of-hospital mortality after transcatheter aortic valve implantation among patients with aortic stenosis successfully discharged from the hospital and alive at 30 days (from the placement of aortic transcatheter valves trial)*. *Am J Cardiol*, 2014. **114**(10): p. 1550-5.
66. Chopard, R., E. Teiger, N. Meneveau, S. Chocron, M. Gilard, M. Laskar, H. Eltchaninoff, B. lung, P. Leprince, K. Chevreul, A. Prat, M. Lievre, A. Leguerrier, P. Donzeau-Gouge, J. Fajadet, G. Mouillet, F. Schiele, and F.-. Investigators, *Baseline Characteristics and Prognostic Implications of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve*

- Implantation: Results From the FRANCE-2 Registry.* JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(10): p. 1346-55.
67. Cribier, A., *Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey.* Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(3): p. 146-52.
  68. Fraccaro, C., M. Napodano, and G. Tarantini, *Conduction disorders in the setting of transcatheter aortic valve implantation: a clinical perspective.* Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **81**(7): p. 1217-23.
  69. Siontis, G.C., P. Juni, T. Pilgrim, S. Stortecky, L. Bullesfeld, B. Meier, P. Wenaweser, and S. Windecker, *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(2): p. 129-40.
  70. Martinez-Selles, M., J.J. Gomez Doblas, A. Carro Hevia, B. Garcia de la Villa, I. Ferreira-Gonzalez, A. Alonso Tello, R. Andion Ogando, T. Ripoll Vera, A. Arribas Jimenez, P. Carrillo, C. Rodriguez Pascual, M. Casares i Romeva, X. Borrás, L. Cornide, R. Lopez-Palop, and P.R. Group, *Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention.* J Intern Med, 2014. **275**(6): p. 608-20.
  71. Aktug, O., G. Dohmen, K. Brehmer, R. Koos, E. Altiok, V. Deserno, R. Herpertz, R. Autschbach, N. Marx, and R. Hoffmann, *Incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation.* Int J Cardiol, 2012. **160**(1): p. 26-30.
  72. Calvi, V., S. Conti, G.P. Pruiti, D. Capodanno, E. Puzangara, D. Tempio, A. Di Grazia, G.P. Ussia, and C. Tamburino, *Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis.* J Interv Card Electrophysiol, 2012. **34**(2): p. 189-95.
  73. Franzoni, I., A. Latib, F. Maisano, C. Costopoulos, L. Testa, F. Figini, F. Giannini, S. Basavarajiah, M. Mussardo, M. Slavich, M. Taramasso, M. Cioni, M. Longoni, S. Ferrarello, A. Radinovic, S. Sala, S. Ajello, A. Sticchi, M. Giglio, E. Agricola, A. Chieffo, M. Montorfano, O. Alfieri, and A. Colombo, *Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve versus the Edwards valve.* Am J Cardiol, 2013. **112**(4): p. 554-9.
  74. Houthuizen, P., L.A. Van Garsse, T.T. Poels, P. de Jaegere, R.M. van der Boon, B.M. Swinkels, J.M. Ten Berg, F. van der Kley, M.J. Schalij, J. Baan, Jr., R. Cocchieri, G.R. Brueren, A.H. van Straten, P. den Heijer, M. Bentala, V. van Ommen, J. Kluin, P.R. Stella, M.H. Prins, J.G. Maessen, and F.W. Prinzen, *Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death.* Circulation, 2012. **126**(6): p. 720-8.
  75. Laynez, A., I. Ben-Dor, I.M. Barbash, C. Hauville, G. Sardi, G. Maluenda, Z. Xue, L.F. Satler, A.D. Pichard, J. Lindsay, and R. Waksman, *Frequency of conduction disturbances after Edwards SAPIEN percutaneous valve implantation.* Am J Cardiol, 2012. **110**(8): p. 1164-8.
  76. Testa, L., A. Latib, F. De Marco, M. De Carlo, M. Agnifili, R.A. Latini, A.S. Petronio, F. Etori, A. Poli, S. De Servi, A. Ramondo, M. Napodano, S. Klugmann, G.P. Ussia, C. Tamburino, N. Brambilla, A. Colombo, and F. Bedogni, *Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve Revalving System.* Circulation, 2013. **127**(12): p. 1300-7.
  77. De Carlo, M., C. Giannini, F. Bedogni, S. Klugmann, N. Brambilla, F. De Marco, G. Zucchelli, L. Testa, J. Oreglia, and A.S. Petronio, *Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation.* Am Heart J, 2012. **163**(3): p. 492-9.
  78. Urena, M., M. Mok, V. Serra, E. Dumont, L. Nombela-Franco, R. DeLarochelliere, D. Doyle, A. Igual, E. Larose, I. Amat-Santos, M. Cote, H. Cuellar, P. Pibarot, P. de Jaegere, F. Philippon, B. Garcia del Blanco, and J. Rodes-Cabau, *Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(18): p. 1743-52.
  79. Urena, M., J.G. Webb, A. Cheema, V. Serra, S. Toggweiler, M. Barbanti, A. Cheung, J. Ye, E. Dumont, R. DeLarochelliere, D. Doyle, H.A. Al Lawati, M. Peterson, R. Chisholm, A. Igual, H.B.

- Ribeiro, L. Nombela-Franco, F. Philippon, B. Garcia del Blanco, and J. Rodes-Cabau, *Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(2): p. 128-36.
80. Abdel-Wahab, M., J. Mehilli, C. Frerker, F.J. Neumann, T. Kurz, R. Tolg, D. Zachow, E. Guerra, S. Massberg, U. Schafer, M. El-Mawardy, G. Richardt, and C. investigators, *Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial*. JAMA, 2014. **311**(15): p. 1503-14.
  81. Erkapic, D., S. De Rosa, A. Kelava, R. Lehmann, S. Fichtlscherer, and S.H. Hohnloser, *Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. **23**(4): p. 391-7.
  82. Bleiziffer, S., H. Ruge, J. Horer, A. Hutter, S. Geisbusch, G. Brockmann, D. Mazzitelli, R. Bauernschmitt, and R. Lange, *Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(5): p. 524-30.
  83. Roten, L., P. Wenaweser, E. Delacretaz, G. Hellige, S. Stortecky, H. Tanner, T. Pilgrim, A. Kadner, B. Eberle, M. Zwahlen, T. Carrel, B. Meier, and S. Windecker, *Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2010. **106**(10): p. 1473-80.
  84. Erkapic, D., W.K. Kim, M. Weber, H. Mollmann, A. Berkowitsch, S. Zaltsberg, D.J. Pajitnev, J. Rixe, T. Neumann, M. Kuniss, J. Sperzel, C.W. Hamm, and H.F. Pitschner, *Electrocardiographic and further predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation*. Europace, 2010. **12**(8): p. 1188-90.
  85. Blackman, D.J., P.D. Baxter, C.P. Gale, N.E. Moat, P.A. Maccarthy, D. Hildick-Smith, U. Trivedi, D. Cunningham, D.E.B. MA, P.F. Ludman, and R. National Institute for Cardiovascular Outcomes, *Do outcomes from transcatheter aortic valve implantation vary according to access route and valve type? The UK TAVI Registry*. J Interv Cardiol, 2014. **27**(1): p. 86-95.
  86. Akin, I., S. Kische, L. Paranskaya, H. Schneider, T.C. Rehders, U. Trautwein, G. Turan, D. Bansch, O. Thiele, D. Divchev, I. Bozdog-Turan, J. Ortak, G. Kundt, C.A. Nienaber, and H. Ince, *Predictive factors for pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation*. BMC Cardiovasc Disord, 2012. **12**: p. 87.
  87. Baan, J., Jr., Z.Y. Yong, K.T. Koch, J.P. Henriques, B.J. Bouma, M.M. Vis, R. Cocchieri, J.J. Piek, and B.A. de Mol, *Factors associated with cardiac conduction disorders and permanent pacemaker implantation after percutaneous aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis*. Am Heart J, 2010. **159**(3): p. 497-503.
  88. Buellesfeld, L., S. Stortecky, D. Heg, S. Hausen, R. Mueller, P. Wenaweser, T. Pilgrim, S. Gloekler, A.A. Khattab, C. Huber, T. Carrel, B. Eberle, B. Meier, P. Boekstegers, P. Juni, U. Gerckens, E. Grube, and S. Windecker, *Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 493-501.
  89. Goldenberg, G., J. Kusniec, E. Kadmon, G. Golovchiner, R. Zabarsky, R. Nevzorov, H. Vaknin, A. Assali, R. Kornowski, M. Haim, and B. Strasberg, *Pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2013. **112**(10): p. 1632-4.
  90. Grube, E., C. Naber, A. Abizaid, E. Sousa, O. Mendiz, P. Lemos, R. Kalil Filho, J. Mangione, and L. Buellesfeld, *Feasibility of transcatheter aortic valve implantation without balloon predilation: a pilot study*. JACC Cardiovasc Interv, 2011. **4**(7): p. 751-7.
  91. Koos, R., A.H. Mahnken, O. Aktug, G. Dohmen, R. Autschbach, N. Marx, and R. Hoffmann, *Electrocardiographic and imaging predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation*. J Heart Valve Dis, 2011. **20**(1): p. 83-90.
  92. Liang, M., G. Devlin, and S. Pasupati, *The incidence of transcatheter aortic valve implantation-related heart block in self-expandable Medtronic CoreValve and balloon-expandable Edwards valves*. J Invasive Cardiol, 2012. **24**(4): p. 173-6.



93. Mouillet, G., N. Lellouche, P. Lim, K. Meguro, M. Yamamoto, J.F. Deux, J.L. Monin, E. Bergoend, J.L. Dubois-Rande, and E. Teiger, *Patients without prolonged QRS after TAVI with CoreValve device do not experience high-degree atrio-ventricular block*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013. **81**(5): p. 882-7.
94. Pereira, E., N. Ferreira, D. Caeiro, J. Primo, L. Adao, M. Oliveira, H. Goncalves, J. Ribeiro, E. Santos, D. Leite, N. Bettencourt, P. Braga, L. Simoes, L. Vouga, and V. Gama, *Transcatheter aortic valve implantation and requirements of pacing over time*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013. **36**(5): p. 559-69.
95. Piazza, N., Y. Onuma, E. Jesserun, P.P. Kint, A.M. Maugenest, R.H. Anderson, P.P. de Jaegere, and P.W. Serruys, *Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008. **1**(3): p. 310-6.
96. Piazza, N., R.J. Nuis, A. Tzikas, A. Otten, Y. Onuma, H. Garcia-Garcia, C. Schultz, R. van Domburg, G.A. van Es, R. van Geuns, P. de Jaegere, and P.W. Serruys, *Persistent conduction abnormalities and requirements for pacemaking six months after transcatheter aortic valve implantation*. *EuroIntervention*, 2010. **6**(4): p. 475-84.
97. Saia, F., P.A. Lemos, B. Bordoni, E. Cervi, G. Boriani, C. Ciuca, N. Taglieri, J. Mariani, Jr., R. Kalil Filho, and A. Marzocchi, *Transcatheter aortic valve implantation with a self-expanding nitinol bioprosthesis: prediction of the need for permanent pacemaker using simple baseline and procedural characteristics*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012. **79**(5): p. 712-9.
98. Schroeter, T., A. Linke, M. Haensig, D.R. Merk, M.A. Borger, F.W. Mohr, and G. Schuler, *Predictors of permanent pacemaker implantation after Medtronic CoreValve bioprosthesis implantation*. *Europace*, 2012. **14**(12): p. 1759-63.
99. van der Boon, R.M., N.M. Van Mieghem, D.A. Theuns, R.J. Nuis, S.T. Nauta, P.W. Serruys, L. Jordaens, R.T. van Domburg, and P.P. de Jaegere, *Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Medtronic CoreValve System*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(2): p. 1269-73.
100. Ferreira, N.D., D. Caeiro, L. Adao, M. Oliveira, H. Goncalves, J. Ribeiro, M. Teixeira, A. Albuquerque, J. Primo, P. Braga, L. Simoes, and V.G. Ribeiro, *Incidence and predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with a self-expanding bioprosthesis*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010. **33**(11): p. 1364-72.
101. Nijhoff, F., P. Agostoni, H. Amrane, A. Latib, L. Testa, J.A. Oreglia, F. De Marco, M. Samim, F. Bedogni, F. Maisano, G. Bruschi, A. Colombo, A.J. Van Boven, and P.R. Stella, *Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic valve stenosis and large aortic annulus, using the self-expanding 31-mm Medtronic CoreValve prosthesis: first clinical experience*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **148**(2): p. 492-9 e1.
102. Scherthaner, C., J. Kraus, F. Danmayr, M. Hammerer, J. Schneider, U.C. Hoppe, and B. Strohmer, *Short-term pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation*. *Wien Klin Wochenschr*, 2016. **128**(5-6): p. 198-203.
103. Bjerre Thygesen, J., P.H. Loh, J. Cholteesupachai, O. Franzen, and L. Sondergaard, *Reevaluation of the indications for permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation*. *J Invasive Cardiol*, 2014. **26**(2): p. 94-9.
104. Gutierrez, M., J. Rodes-Cabau, R. Bagur, D. Doyle, R. DeLarochelliere, S. Bergeron, J. Lemieux, J. Villeneuve, M. Cote, O.F. Bertrand, P. Poirier, M.A. Clavel, P. Pibarot, and E. Dumont, *Electrocardiographic changes and clinical outcomes after transapical aortic valve implantation*. *Am Heart J*, 2009. **158**(2): p. 302-8.
105. Binder, R.K., J.G. Webb, S. Toggweiler, M. Freeman, M. Barbanti, A.B. Willson, D. Alhassan, C.J. Hague, D.A. Wood, and J. Leipsic, *Impact of post-implant SAPIEN XT geometry and position on conduction disturbances, hemodynamic performance, and paravalvular regurgitation*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013. **6**(5): p. 462-8.
106. Urena, M., J.G. Webb, C. Tamburino, A.J. Munoz-Garcia, A. Cheema, A.E. Dager, V. Serra, I.J. Amat-Santos, M. Barbanti, S. Imme, J.H. Briaies, L.M. Benitez, H. Al Lawati, A.M. Cucalon, B.

- Garcia Del Blanco, J. Lopez, E. Dumont, R. Delarochelliere, H.B. Ribeiro, L. Nombela-Franco, F. Philippon, and J. Rodes-Cabau, *Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function*. *Circulation*, 2014. **129**(11): p. 1233-43.
107. Schymik, G., T. Lefevre, A.L. Bartorelli, P. Rubino, H. Treede, T. Walther, H. Baumgartner, S. Windecker, O. Wendler, P. Urban, L. Mandinov, M. Thomas, and A. Vahanian, *European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(5): p. 657-69.
  108. Dizon, J.M., T.M. Nazif, P.L. Hess, A. Biviano, H. Garan, P.S. Douglas, S. Kapadia, V. Babaliaros, H.C. Herrmann, W.Y. Szeto, H. Jilaihawi, W.F. Fearon, E.M. Tuzcu, A.D. Pichard, R. Makkar, M. Williams, R.T. Hahn, K. Xu, C.R. Smith, M.B. Leon, S.K. Kodali, and P.P. Office, *Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation*. *Heart*, 2015. **101**(20): p. 1665-71.
  109. Jochheim, D., M. Zadrozny, H. Theiss, M. Baquet, F. Maimer-Rodrigues, A. Bauer, P. Lange, M. Greif, C. Kupatt, J. Hausleiter, C. Hagl, S. Massberg, and J. Mehilli, *Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *EuroIntervention*, 2015. **11**(2): p. 214-20.
  110. van der Boon, R.M., P. Houthuizen, M. Urena, T.T. Poels, N.M. van Mieghem, G.R. Brueren, S. Altintas, R.J. Nuis, P.W. Serruys, L.A. van Garsse, R.T. van Domburg, J.R. Cabau, P.P. de Jaegere, and F.W. Prinzen, *Trends in the occurrence of new conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015. **85**(5): p. E144-52.
  111. Nazif, T.M., J.M. Dizon, R.T. Hahn, K. Xu, V. Babaliaros, P.S. Douglas, M.F. El-Chami, H.C. Herrmann, M. Mack, R.R. Makkar, D.C. Miller, A. Pichard, E.M. Tuzcu, W.Y. Szeto, J.G. Webb, J.W. Moses, C.R. Smith, M.R. Williams, M.B. Leon, S.K. Kodali, and P.P. Office, *Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(1 Pt A): p. 60-9.
  112. Boerlage-Van Dijk, K., K.M. Kooiman, Z.Y. Yong, E.M. Wiegerinck, P. Damman, B.J. Bouma, J.G. Tijssen, J.J. Piek, R.E. Knops, and J. Baan, Jr., *Predictors and permanency of cardiac conduction disorders and necessity of pacing after transcatheter aortic valve implantation*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014. **37**(11): p. 1520-9.
  113. Houthuizen, P., R.M. van der Boon, M. Urena, N. Van Mieghem, G.B. Brueren, T.T. Poels, L.A. Van Garsse, J. Rodes-Cabau, F.W. Prinzen, and P. de Jaegere, *Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation*. *EuroIntervention*, 2014. **9**(10): p. 1142-50.
  114. Schymik, G., P. Tzamalīs, P. Bramlage, M. Heimeshoff, A. Wurth, R. Wondraschek, B.D. Gonska, H. Posival, C. Schmitt, H. Schrofel, and A. Luik, *Clinical impact of a new left bundle branch block following TAVI implantation: 1-year results of the TAVIK cohort*. *Clin Res Cardiol*, 2015. **104**(4): p. 351-62.
  115. Urena, M., J.G. Webb, H. Eltchaninoff, A.J. Munoz-Garcia, C. Bouleti, C. Tamburino, L. Nombela-Franco, F. Nietlispach, C. Moris, M. Ruel, A.E. Dager, V. Serra, A.N. Cheema, I.J. Amat-Santos, F.S. de Brito, P.A. Lemos, A. Abizaid, R. Sarmiento-Leite, H.B. Ribeiro, E. Dumont, M. Barbanti, E. Durand, J.H. Alonso Briales, D. Himbert, A. Vahanian, S. Imme, E. Garcia, F. Maisano, R. del Valle, L.M. Benitez, B. Garcia del Blanco, H. Gutierrez, M.A. Perin, D. Siqueira, G. Bernardi, F. Philippon, and J. Rodes-Cabau, *Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(5): p. 437-48.
  116. Nazif, T.M., M.R. Williams, R.T. Hahn, S. Kapadia, V. Babaliaros, J. Rodes-Cabau, W.Y. Szeto, H. Jilaihawi, W.F. Fearon, D. Dvir, T.M. Dewey, R.R. Makkar, K. Xu, J.M. Dizon, C.R. Smith, M.B. Leon, and S.K. Kodali, *Clinical implications of new-onset left bundle branch block after*

- transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience.* Eur Heart J, 2014. **35**(24): p. 1599-607.
117. Eschaliere, R., S. Ploux, J. Lumens, Z. Whinnett, N. Varma, V. Meillet, P. Ritter, P. Jais, M. Haissaguerre, and P. Bordachar, *Detailed analysis of ventricular activation sequences during right ventricular apical pacing and left bundle branch block and the potential implications for cardiac resynchronization therapy.* Heart Rhythm, 2015. **12**(1): p. 137-43.
  118. Breithardt, G. and O.A. Breithardt, *Left bundle branch block, an old-new entity.* J Cardiovasc Transl Res, 2012. **5**(2): p. 107-16.
  119. Kawashima, T. and F. Sato, *Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI.* Int J Cardiol, 2014. **174**(1): p. 1-6.
  120. Ghadimi, K., P.A. Patel, J.T. Gutsche, A. Sophocles, S. Anwaruddin, W.Y. Szeto, and J.G. Augoustides, *Perioperative conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013. **27**(6): p. 1414-20.
  121. Anderson, R.H., M.R. Boyett, H. Dobrzynski, and A.F. Moorman, *The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist.* J Cardiovasc Transl Res, 2013. **6**(2): p. 187-96.
  122. Nuis, R.J., N.M. Van Mieghem, C.J. Schultz, A. Tzikas, R.M. Van der Boon, A.M. Maugenest, J. Cheng, N. Piazza, R.T. van Domburg, P.W. Serruys, and P.P. de Jaegere, *Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis.* Eur Heart J, 2011. **32**(16): p. 2067-74.
  123. Moreno, R., D. Dobarro, E. Lopez de Sa, M. Prieto, C. Morales, L. Calvo Orbe, I. Moreno-Gomez, D. Filgueiras, A. Sanchez-Recalde, G. Galeote, S. Jimenez-Valero, and J.L. Lopez-Sendon, *Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study.* Circulation, 2009. **120**(5): p. e29-30.
  124. Toutouzas, K., A. Synetos, D. Tousoulis, G. Latsios, S. Brili, A. Mastrokostopoulos, A. Karanasos, S. Sideris, P. Dilaveris, A. Cheong, C.M. Yu, and C. Stefanadis, *Predictors for permanent pacemaker implantation after core valve implantation in patients without preexisting ECG conduction disturbances: the role of a new echocardiographic index.* Int J Cardiol, 2014. **172**(3): p. 601-3.
  125. Mukherjee C, B.H., Mende M, Banusch J, Feussner M, Ender J, *Incidence and outcome of atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): analysis in 994 patients.* EACTA, 2013: p. 139-140.
  126. Schwerg, M., G. Baldenhofer, H. Dreger, H. Bondke, K. Stangl, M. Laule, and C. Melzer, *Complete atrioventricular block after TAVI: when is pacemaker implantation safe?* Pacing Clin Electrophysiol, 2013. **36**(7): p. 898-903.
  127. Zoghbi, W.A., J.B. Chambers, J.G. Dumesnil, E. Foster, J.S. Gottdiener, P.A. Grayburn, B.K. Khandheria, R.A. Levine, G.R. Marx, F.A. Miller, Jr., S. Nakatani, M.A. Quinones, H. Rakowski, L.L. Rodriguez, M. Swaminathan, A.D. Waggoner, N.J. Weissman, M. Zabalgoitia, G. American Society of Echocardiography's, C. Standards, V. Task Force on Prosthetic, C. American College of Cardiology Cardiovascular Imaging, A. Cardiac Imaging Committee of the American Heart, E. European Association of, C. European Society of, E. Japanese Society of, E. Canadian Society of, F. American College of Cardiology, A. American Heart, E. European Association of, C. European Society of, E. Japanese Society of, and E. Canadian Society of, *Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and*

- Canadian Society of Echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(9): p. 975-1014; quiz 1082-4.
128. Brignole, M., A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, P. Bordachar, G. Boriani, O.A. Breithardt, J. Cleland, J.C. Deharo, V. Delgado, P.M. Elliott, B. Gorenek, C.W. Israel, C. Leclercq, C. Linde, L. Mont, L. Padeletti, R. Sutton, P.E. Vardas, E.S.C.C.f.P. Guidelines, J.L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J.J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A.W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M.F. Piepoli, P. Ponikowski, P.A. Sirnes, J.L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, R. Document, P. Kirchhof, C. Blomstrom-Lundqvist, L.P. Badano, F. Aliyev, D. Bansch, H. Baumgartner, W. Bsata, P. Buser, P. Charron, J.C. Daubert, D. Dobreanu, S. Faerstrand, D. Hasdai, A.W. Hoes, J.Y. Le Heuzey, H. Mavrikakis, T. McDonagh, J.L. Merino, M.M. Nawar, J.C. Nielsen, B. Pieske, L. Poposka, F. Ruschitzka, M. Tendera, I.C. Van Gelder, and C.M. Wilson, *2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA)*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(29): p. 2281-329.
  129. P. Kranke, F.S., R. Muellenbach, E.-M. Kranke, N. Roewer, T. Smul, *Grundlagen und Prinzipien klinischer Studien: Wie viele Patienten sollen (müssen) untersucht werden? Fallzahlschätzung in klinischen Studien*. *KARDIOTECHNIK*, 2008. **4**: p. 114-117.
  130. Athappan, G., E. Patvardhan, E.M. Tuzcu, L.G. Svensson, P.A. Lemos, C. Fraccaro, G. Tarantini, J.M. Sinning, G. Nickenig, D. Capodanno, C. Tamburino, A. Latib, A. Colombo, and S.R. Kapadia, *Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(15): p. 1585-95.
  131. Leclercq, F., M. Akodad, J.C. Macia, T. Gandet, B. Lattuca, L. Schmutz, R. Gervasoni, E. Nogue, N. Nagot, G. Levy, E. Maupas, G. Robert, F. Targosz, H. Vernhet, G. Cayla, and B. Albat, *Vascular Complications and Bleeding After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Performed Through Open Surgical Access*. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(9): p. 1399-404.
  132. Panchal, H.B., V. Ladia, S. Desai, T. Shah, and V. Ramu, *A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 2013. **112**(6): p. 850-60.
  133. Binder, R.K., J. Rodes-Cabau, D.A. Wood, and J.G. Webb, *Edwards SAPIEN 3 valve*. *EuroIntervention*, 2012. **8 Suppl Q**: p. Q83-7.
  134. Schymik, G., H. Schrofel, M. Heimeshoff, A. Luik, M. Thoenes, and L. Mandinov, *How to adapt the implantation technique for the new SAPIEN 3 transcatheter heart valve design*. *J Interv Cardiol*, 2015. **28**(1): p. 82-9.
  135. Stangl, V., G. Baldenhofer, F. Knebel, K. Zhang, W. Sanad, S. Spethmann, H. Grubitzsch, M. Sander, K.D. Wernecke, G. Baumann, K. Stangl, and M. Laule, *Impact of gender on three-month outcome and left ventricular remodeling after transfemoral transcatheter aortic valve implantation*. *Am J Cardiol*, 2012. **110**(6): p. 884-90.
  136. Young Lee, M., S. Chilakamarri Yeshwant, S. Chava, and D. Lawrence Lustgarten, *Mechanisms of Heart Block after Transcatheter Aortic Valve Replacement - Cardiac Anatomy, Clinical Predictors and Mechanical Factors that Contribute to Permanent Pacemaker Implantation*. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2015. **4**(2): p. 81-5.
  137. *Proctor Handbook. THV Training, Edwards Sapien 3 transcatheter heart valve. 2014 Edwards Lifesciences Corporation. E4541/04-14/THV Vol. 04-14*.
  138. Fassa AA, H.D., Vahanian A, *Mechanisms and management of TAVR-related complications*. *Nat Rev Cardiol*, 2013. **10**(685-95).

139. Sharma, E. and A.F. Chu, *Predictors of right ventricular pacing and pacemaker dependence in transcatheter aortic valve replacement patients*. J Interv Card Electrophysiol, 2018. **51**(1): p. 77-86.
140. Roten, L. and B. Meier, *Left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation: still a matter of concern?* JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(2): p. 137-9.
141. Mack, M.J., J.M. Brennan, R. Brindis, J. Carroll, F. Edwards, F. Grover, D. Shahian, E.M. Tuzcu, E.D. Peterson, J.S. Rumsfeld, K. Hewitt, C. Shewan, J. Michaels, B. Christensen, A. Christian, S. O'Brien, D. Holmes, and S.A.T. Registry, *Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States*. JAMA, 2013. **310**(19): p. 2069-77.
142. Lange, R., S. Bleiziffer, D. Mazzitelli, Y. Elhmidi, A. Opitz, M. Krane, M.A. Deutsch, H. Ruge, G. Brockmann, B. Voss, C. Schreiber, P. Tassani, and N. Piazza, *Improvements in transcatheter aortic valve implantation outcomes in lower surgical risk patients: a glimpse into the future*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(3): p. 280-7.
143. Wenaweser, P., S. Stortecky, S. Schwander, D. Heg, C. Huber, T. Pilgrim, S. Gloekler, C.J. O'Sullivan, B. Meier, P. Juni, T. Carrel, and S. Windecker, *Clinical outcomes of patients with estimated low or intermediate surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2013. **34**(25): p. 1894-905.
144. Nielsen, H.H., K.E. Klaaborg, H. Nissen, K. Terp, P.E. Mortensen, B.J. Kjeldsen, C.J. Jakobsen, H.R. Andersen, H. Egeblad, L.R. Krusell, L. Thuesen, and V.E. Hjortdal, *A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial*. EuroIntervention, 2012. **8**(3): p. 383-9.

# 14 Bildnachweis

## 14.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Grafik zum Kontinuitätsgesetz .....	14
<b>Abbildung 2:</b> Edwards SAPIEN 3-Aortenklappenprothese, <b>Copyright by Edwards Lifescience</b> (Nutzungsrechte vorliegend) .....	22
<b>Abbildung 3:</b> Schematische Abbildung des Herzens zur Verdeutlichung der Lagebeziehung von AV - Knoten und Aortenklappe .....	27
<b>Abbildung 4:</b> Übersicht der gemessenen Strecken a und b in der Fluoroskopie.....	33
<b>Abbildung 5:</b> Flussdiagramm zur Darstellung der Schrittmacherimplantation nach SAPIEN 3 Implantation .....	35
<b>Abbildung 6:</b> Implantationshöhenvergleich bei Patienten mit und ohne postinterventioneller Schrittmacheranlage (bezogen auf Strecke a).....	42
<b>Abbildung 7:</b> Implantationshöhen im Vergleich bei Patienten mit und ohne Schrittmacherpflichtigkeit (bezogen auf Strecke b).....	43
<b>Abbildung 8:</b> Implantationshöhenvergleich bei Patienten mit und ohne postprozedurale Blockbildentstehung (bezogen auf Strecke a).....	44
<b>Abbildung 9:</b> Übersicht über die Verteilung der Protheseninsuffizienzen nach Implantation bezüglich ihres Schweregrades .....	44
<b>Abbildung 10:</b> Darstellung der Schrittmacherimplantationsrate nach TAVI.....	45
<b>Abbildung 11:</b> Schematische Darstellung der Zentralmarkerpositionierung bei optimaler Implantationshöhe im Moment der Ballondilatation in der Fluoroskopie (bezogen auf Strecke a) .....	53

## 14.2 Abbildungsquellen

**Abbildung 1, 2, 4, 5, 7 und 12:** Selbst erstellte Abbildungen, mit freundlicher Unterstützung durch Leticia Puerta. Alle Nutzungsrechte der Abbildungen liegen bei mir, Felix Fulde.

**Abbildung 3:** Edwards SAPIEN 3 - Aortenklappenprothese, 03.09.2018, Edwards Lifescience. Copyright by Edwards Lifesciences.

Mit freundlicher Genehmigung durch Edwards Lifesciences. Eine schriftliche Genehmigung durch Edwards Lifesciences zur Nutzung und zum Druck des Bildes liegt vor.

**Abbildung 6, 8, 9, 10, 11 und 13:** Übernommen aus der Publikation „Optimized Implantation Height of the Edwards SAPIEN 3 Valve to Minimize Pacemaker Implantation After TAVI“ (siehe Anteilserklärung). Als Co-Autor ist mir die vollumfängliche Nutzung der verwendeten Abbildungen gestattet.

### 14.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose .....	15
<b>Tabelle 2:</b> Indikationsstellung für TAVI laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung e.V. 2015 (modifiziert übernommen) .....	20
<b>Tabelle 3:</b> TAVI - Kontraindikation gemäß der Leitlinien der European Society of Cardiology (modifiziert übernommen).....	21
<b>Tabelle 4:</b> Basischarakteristika der Kohorte, Lineare Größen inkl. Standardabweichung.....	36
<b>Tabelle 5:</b> Fortleitungsstörungen vor und nach TAVI in der Kohorte .....	37
<b>Tabelle 6:</b> Indikationen zur Schrittmacherimplantation nach TAVI in der Kohorte ...	38
<b>Tabelle 7:</b> Prädiktoren für die Schrittmacherimplantation nach TAVI.....	40
<b>Tabelle 8:</b> Multivariate Regressionsanalyse ohne Hinzunahme der Strecken a oder b .....	40
<b>Tabelle 9:</b> Multivariate Regressionsanalyse unter Hinzunahme der Strecke a .....	41
<b>Tabelle 10:</b> Multivariate Regressionsanalyse unter Hinzunahme der Strecke b .....	41
<b>Tabelle 11:</b> Vergleichsübersicht über Komplikationsinzidenzen der verschiedenen Aortenklappenprothesen nach Literaturangaben .....	50
<b>Tabelle 12:</b> Übersicht über Komplikationsinzidenzen der Edwards SAPIEN 3 in unserer Studie bezogen auf die Implantationshöhe a.....	51



## 15 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Fulde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**„Einfluss der Implantationstechnik der Edwards „SAPIEN 3“ Aortenklappen Prothese auf die Rate von postprozeduralen AV-Blockierungen“**

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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

---

Datum

---

Unterschrift

## 16 Anteilserklärung

Ich, Felix Fulde, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

- Schwerg, M., F. Fulde, H. Dreger, W.C. Poller, K. Stangl, and M. Laule, Optimized Implantation Height of the Edwards SAPIEN 3 Valve to Minimize Pacemaker Implantation After TAVI. Journal of Interventional Cardiology, 2016. 29(4): Seite 370-4.

Ich, Felix Fulde, war maßgeblich an der Problem - und Themenfindung, der Primärdatenerhebung, der Literaturrecherche zum Thema sowie an der Auswertung und Diskussion der statistisch erhobenen Ergebnisse der Publikation beteiligt.

## **17 Lebenslauf**

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





## **18 Publikationsliste**

Schweg M, Fulde F, Dreger H, Poller WC, Stangl K, Laule M. Optimized Implantation Height of the Edwards SAPIEN 3 Valve to Minimize Pacemaker Implantation After TAVI. *J Interv Cardiol.* 2016; 29(4):370-4. doi: 10.1111/joic.12302.

## 19 Danksagung

Ich bedanke mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Karl Stangl, Leiter der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Universitätsmedizin Charité Mitte in Berlin, und bei PD Dr. med. Michael Laule, die mir die Möglichkeit gaben, diese Arbeit unter Ihrer Leitung zu verwirklichen.

Bei Herrn Dr. med. Marius Schwerg bedanke ich mich besonders für die Hilfe bei der Suche nach der Fragestellung der Arbeit. Ich konnte von der hervorragenden Betreuung und der ständigen Diskussions- und Hilfsbereitschaft profitieren. Mein Dank gilt ihm an dieser Stelle auch für die mühevollen Arbeit des wiederholten Korrekturlesens.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau PD Dr. Anja Haase-Fielitz für wiederholtes aufmerksames Korrekturlesen und konstruktive Kritik, welche die Arbeit deutlich positiv beeinflusste.

Dank gilt des Weiteren Leticia Puerta, die mich mit der Erstellung der Abbildungen 1, 2 sowie 4 und 5 erheblich unterstützt hat.

Der Firma Edwards Lifesciences möchte ich ebenfalls nicht versäumen meinen Dank auszusprechen für die freundliche Bereitstellung der Abbildung 3.

Bei meinen Eltern und Geschwistern bedanke ich mich ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt gilt mein Dank Karolin Köder, die mich durch nie endende Ermutigung und liebevolle Unterstützung zum Vorantreiben und zur Fertigstellung der Arbeit bewegt hat.