

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

**Klappenhämodynamik von selbstexpandierenden versus  
ballonexpandierbaren Transkatheter-Herzklappen in  
Relation zur Größe des Aortenannulus**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Sarah Schmidt  
aus Kiel

promoviert am 13. November 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Adam
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. E. W. A. Kuhn

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten.

Herr Priv.-Doz. Dr. Matti Adam  
Herr Priv.-Doz. Dr. Victor Mauri

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde wesentlich durch meine Arbeit an der Universität zu Köln erhoben. Hierfür wurden die Messdaten von echokardiographischen Untersuchungen in einer verschlüsselten, pseudonymisierten Datenbank (REDCap®) zusammengetragen. Die echokardiographischen Befunde der PatientInnen wurden über das Krankenhaus-Informationssystem ORBIS® der Uniklinik Köln aufgerufen. Fehlende echokardiographische Untersuchungsparameter wurden durch meine Arbeit nachgemessen und vervollständigt. Zudem wurden kardiale Computertomographie Befunde mit dem Programm 3mensio Structural Heart 10.0 SP1 erhoben und in die genannte Datenbank übertragen. Die in dieses Projekt eingehende Daten vom Herzzentrum Hamburg-Eppendorf wurden durch das dortige Team zusammengetragen. Die Daten des Herzzentrums Bad Oeynhausen wurden von dem dortigen Team erhoben und durch die KollegInnen zur Verfügung gestellt. Die Daten beider Zentren wurden ohne meine Mithilfe erhoben. Die statistische Auswertung mit Hilfe von SPSS® (IBM, Version 27) erfolgte für das gesamte Kollektiv allein durch meine Arbeit. Das veröffentlichte Paper, welches dieser Arbeit zu Grunde liegt, wurde unter Mithilfe von Priv.-Doz. Dr. Victor Mauri und Priv.-Doz. Dr. Matti Adam verfasst. Zudem erfolgte die Erstellung des Manuskriptes in Zusammenarbeit mit weiteren KoautorInnen. Die wesentliche Arbeit für das Paper wurde durch mich geleistet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 08.06.2023

Unterschrift: .....

## Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.- Doz. Dr. Matti Adam für die Übernahme der Betreuung meiner Doktorarbeit und die umfangreiche Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Zudem möchte ich mich herzlich bei Priv.- Doz. Dr. Victor Mauri für die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse, der Erstellung des Manuskriptes und der Verfassung meiner Dissertation bedanken. Ich danke euch beiden für all die Erfahrungen und die Möglichkeiten zur persönlichen Weiterentwicklung, die ich während des Projektes bei euch sammeln konnte.

Außerdem gilt mein herzlicher Dank den KollegInnen, die an der Erstellung und Umsetzung des Projektes mitgewirkt haben.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich nicht nur während der Promotion, sondern auch darüber hinaus auf meinem persönlichen Lebensweg begleiten, stets unterstützen und mir zur Seite stehen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
2.1. Aortenklappenstenose .....	9
2.1.1. Aufbau der Aortenklappe und der Aortenwurzel .....	9
2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie.....	9
2.1.3. Symptome .....	10
2.2. Diagnostik .....	10
2.2.1. Körperliche Untersuchung .....	10
2.2.2. Transthorakale Echokardiographie .....	10
2.2.3. Kardiale Mehrschicht-Computertomographie .....	12
2.3. Formen der Aortenklappenstenose .....	12
2.4. Therapie.....	12
2.4.1. Operativer Klappenersatz (SAVR).....	13
2.4.2. Kathetergestützter Klappenersatz (TAVI).....	13
2.5. TAVI.....	14
2.5.1. Von der Indikation zur Implantation .....	14
2.5.2. Nachsorge .....	15
2.5.3. Komplikationen.....	15
2.6. Ballonexpandierbare versus Selbstexpandierende Klappenprothesen .....	17
2.6.1. ACURATE Neo™ .....	17
2.6.2. Evolut™ R.....	18
2.6.3. Evolut™ Pro .....	19
2.6.4. SAPIEN™ 3.....	20
2.7. Fragestellung und Ziel der Arbeit .....	21
<b>3. PUBLIKATION</b> <sup>74</sup> .....	<b>22</b>
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>34</b>
4.1. Klappenhamodynamik in Relation zur nativen Aortenannulusgröße .....	34

<b>4.2. Überschätzung der echokardiographischen Druckgradienten: Das Pressure Recovery Phänomen .....</b>	<b>35</b>
<b>4.3. Patienten-Prothesen-Mismatch.....</b>	<b>37</b>
<b>4.4. Paravalvuläre Leckage.....</b>	<b>39</b>
<b>4.5. Echokardiographische Parameter nach Klappentyp und Klappengröße .....</b>	<b>41</b>
<b>4.6. Fazit.....</b>	<b>43</b>
<b>4.7. Limitationen .....</b>	<b>43</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>45</b>
<b>6. ANHANG .....</b>	<b>51</b>
<b>6.1. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>6.2. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AV	Aortenklappe
BE	Ballonexpandierbar
DVI	Doppler-Velocity-Index
iEOA	indizierte Klappenöffnungsfläche
EOA	Klappenöffnungsfläche
HLM	Herzlungenmaschine
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
PPM	Patienten-Prothesen-Mismatch
PVL	Paravalvuläre Leckage
SE	Selbstexpandierend
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation

## 1. Zusammenfassung

In der vorliegenden, multizentrischen, Real-World Studie wurden echokardiographische Daten von 2609 Patienten analysiert, die eine TAVI entweder mit einer der drei selbstexpandierenden Klappenprothesen Evolut R (n = 546), Evolut Pro (n = 268) und ACURATE Neo (n = 649) oder der ballonexpandierbaren Klappenprothese SAPIEN 3 (n = 1146) erhalten haben. Die postinterventionellen echokardiographischen Parameter wurden in Relation zur nativen Aortenannulusgröße der PatientInnen analysiert.

Dazu wurde das PatientInnenkollektiv anhand von Quintilen der nativen Annulusgröße in fünf gleich große Gruppen aufgeteilt. Die Vergleiche der postinterventionellen Klappenhämodynamik erfolgte innerhalb dieser Quintile und damit unabhängig von den vorgegebenen Labelgrößen der einzelnen Klappentypen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da selbst die identischen Labelgrößen der verschiedenen Klappentypen auf Grund unterschiedlicher Herstellerangaben nicht vergleichbar sind. So deckt die Evolut R/Pro 23 mm eine andere Größe des Aortenannulus ab (Fläche: 254 - 314 mm<sup>2</sup>), als eine SAPIEN 3 23 mm (Fläche: 338 - 430 mm<sup>2</sup>) oder ACURATE Neo S (Fläche: 346 - 415 mm<sup>2</sup>).

Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass insbesondere PatientInnen mit einem kleinen Aortenannulus von der Implantation einer selbstexpandierenden Klappenprothese profitieren könnten. Dies begründet sich durch günstigere hämodynamische Parameter (z. B. größere Klappenöffnungsflächen bei niedrigeren Druckgradienten) bei gleichzeitig geringeren Raten an hochgradigem Patienten-Prothesen-Mismatch verglichen mit der ballonexpandierbaren Klappenprothese SAPIEN 3. Mit zunehmender Größe des Aortenannulus vermindern sich die hämodynamischen Vorteile von selbstexpandierenden gegenüber ballonexpandierbaren Klappentypen. In großen Aortenannuli (> 547,65 mm<sup>2</sup>) zeigten sich signifikant höhere Raten an mindestens mittelgradiger paravalvulärer Leckage mit selbstexpandierenden Klappen verglichen mit der ballonexpandierbaren Klappe. In diesem Kollektiv könnte daher die Implantation einer ballonexpandierbaren Klappe vorteilhaft sein.

Zudem wurden in der vorliegenden Studie postinterventionelle, echokardiographische Parameter für die verschiedenen Labelgrößen der unterschiedlichen Klappentypen erhoben. Da diese Werte von einer großen, nicht randomisierten, Real-World Kohorte ohne spezifische Einschlusskriterien stammen, bieten sie eine wichtige Ergänzung zu den Referenzwerten aus bereits bekannten, randomisierten Studien.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Aortenklappenstenose**

Die Aortenklappenstenose gilt als der häufigste behandelbare Herzklappenfehler und bezeichnet eine angeborene oder erworbene Verengung der Aortenklappe.<sup>1</sup> Die Prävalenz der Aortenklappenstenose ist altersabhängig und im Hinblick der immer älter werdenden Bevölkerung stetig steigend.<sup>2,3</sup> Schätzungsweise 12,4% der über 75-jährigen leiden an einer Aortenklappenstenose. Davon zeigen 3,4% eine schwere Klappenverengung.<sup>4</sup>

#### **2.1.1. Aufbau der Aortenklappe und der Aortenwurzel**

Die Aortenklappe ist neben der Pulmonalklappe eine der zwei Taschenklappen des menschlichen Herzens und liegt zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens. Die Klappe setzt sich aus drei halbmondförmigen Taschen, den Valvulae semilunares dextra, sinistra und posterior zusammen. Diese Taschen inserieren an der Aortenwand und bilden durch die Tiefpunkte ihrer Klappenansätze den Aortenannulus. Anders als es das Wort Anulus vermuten lässt, entspricht dieser keiner definierten anatomischen, zirkulären Struktur, sondern vielmehr einer virtuellen Ebene. Der Aortenannulus besitzt den geringsten Durchmesser zwischen linkem Ventrikel und Aorta und wird somit zur Größenbestimmung von Klappenprothesen genutzt.<sup>5</sup> In Abhängigkeit der Positionierung einer Klappenprothese zum Aortenannulus, wird die Klappenposition als supraannulär oder intraannulär bezeichnet. Durch ihre Ausbuchtungen bilden die Taschen den Sinus Aortae. Aus diesem entspringen die rechte und linke Koronararterie. Dementsprechend wird ein linker, rechter und akoronarer Sinus unterschieden. Zwischen den einzelnen Taschen befinden sich drei „Interleaflet Triangles“. Durch die anatomische Nähe zum His-Bündel und dem damit verbundenen Risiko für postinterventionelle Leitungsstörungen ist der Bereich zwischen rechtem und akoronarem Sinus von besonderer Bedeutung.<sup>5,6</sup>

#### **2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie**

Die häufigste Ursache einer Aortenklappenstenose ist die degenerativ-kalzifizierende Stenose. Die Risikofaktoren einer degenerativ bedingten Stenose ähneln denen der Arteriosklerose und beinhalten unter anderem das Alter, das männliche Geschlecht, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, sowie erhöhte Konzentrationen an Lipoprotein (a) und LDL-Cholesterin.<sup>7</sup> Insbesondere bei PatientInnen mit einer bikuspiden Aortenklappe manifestiert sich eine Aortenklappenstenose durch die veränderte mechanische Belastung in einem jüngeren Patientenkollektiv.<sup>8,9</sup> In Entwicklungsländern gelten zudem das rheumatische Fieber und die rheumatische Herzerkrankung als

bedeutsame Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose.<sup>10</sup> Die zunehmende Stenosierung der Aortenklappe führt zu einer fortschreitenden Druckbelastung des linken Ventrikels. Infolgedessen kommt es kompensatorisch zu einer konzentrischen Hypertrophie des Ventrikels. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine diastolische Dysfunktion sowie eine relative Koronarinsuffizienz mit folgender Minderversorgung des Myokards. Dies führt langfristig zu einer irreversiblen Myokardschädigung mit eingeschränkter systolischer, linksventrikulärer Ejektionsfraktion.<sup>1,2</sup>

### **2.1.3. Symptome**

Die jährliche Mortalität einer unbehandelten, symptomatischen Aortenklappenstenose liegt bei 25 % mit einer mittleren Überlebenszeit zwischen zwei und drei Jahren.<sup>2,11</sup> Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer schnellen Therapieeinleitung nach auftretender Symptomatik. Zunächst bleibt eine Aortenstenose lange asymptomatisch. Im Verlauf zeigt sich die typische Symptomtrias aus Dyspnoe, Angina Pectoris und Synkope.<sup>2</sup> Dyspnoe ist das häufigste Symptom und tritt bei mehr als 2/3 der symptomatischen PatientInnen auf. Die Angina Pectoris ist Ausdruck einer reduzierten koronaren Flussreserve sowie einer verminderten myokardialen Sauerstoffversorgung des hypertrophierten Myokards. Schwindel und Synkopen resultieren aus einer verminderten zerebralen Perfusion bei reduziertem Schlagvolumen.<sup>12</sup>

## **2.2. Diagnostik**

### **2.2.1. Körperliche Untersuchung**

In der körperlichen Untersuchung zeigt sich bei der Aortenklappenstenose ein tieffrequentes, spindelförmiges und in die Karotiden ausstrahlendes, Holosystolikum mit Punctum maximum über dem zweiten Intercostalraum rechts. Die Pulsqualität einer Aortenklappenstenose wird als „parvus et tardus“ beschrieben. Diese ist durch eine kleine Pulsamplitude (parvus) mit einem langsamen Anstieg (tardus) charakterisiert.<sup>12</sup>

### **2.2.2. Transthorakale Echokardiographie**

Goldstandard in der Diagnostik der Aortenklappenstenose ist die transthorakale Echokardiographie.<sup>13</sup> Zunächst erfolgt eine morphologische Ersteinschätzung der Klappe. Mögliche morphologische Befunde einer Aortenklappenstenose sind verdickte, immobile und kalzifizierte Klappentaschen. Zudem kann das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe oder weiterer Pathologien (z. B. linksventrikuläre Hypertrophie, eingeschränkte Pumpfunktion) überprüft werden. Die Echokardiographie erlaubt darüber hinaus eine Schweregradeinteilung

der Aortenklappenstenose beispielsweise anhand der Klappenöffnungsfläche (EOA), des transvalvulären mittleren Druckgradienten (Pmean), der maximalen Flussgeschwindigkeit (Vmax) sowie des Doppler-Velocity-Index (DVI).

Zur Bestimmung der Klappenöffnungsfläche wird die Kontinuitätsgleichung herangezogen.

$$EOA [cm^2] = \frac{\text{Fläche LVOT [cm}^2] \times VTI_{LVOT}}{VTI_{Aortenklappe}}$$

Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) wird in der Mitte der Systole in der parasternalen Längsachse gemessen. Die Geschwindigkeit im LVOT wird durch den Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) bestimmt. Der Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) bestimmt die maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe. Die Bernoulli-Gleichung  $\Delta p = 4 \times V^2$  erlaubt aus dieser die Berechnung des mittleren Druckgradienten zwischen Ventrikel und Aorta. Zudem wird durch das Umfahren der Kontur des Doppler-Signals das Geschwindigkeit-Zeit-Integral bestimmt (VTI). Die Form der Dopplerkurve kann mögliche Hinweise auf eine vorliegende Stenose geben. Eine hochgradige Stenose zeigt eine gebogene Form des Dopplersignals, bei dem die maximale Flussgeschwindigkeit später erreicht wird. Das Signal einer gesunden Aortenklappe gleicht einem Dreieck mit frühsystolischem Flussmaximum.<sup>14</sup> Gemäß der Kontinuitätsgleichung ist die Klappenöffnungsfläche abhängig von einer adäquaten und korrekten Größenmessung des LVOT. Zur LVOT-unabhängigen Bestimmung einer Aortenklappenstenose kann der dimensionslose Geschwindigkeitsindex (DVI) als Verhältnis der Geschwindigkeiten im LVOT und innerhalb der stenosierten Aortenklappe (AV) herangezogen werden:  $DVI = VTI_{LVOT} \div VTI_{AV}$ . Liegt der DVI < 0,25 handelt es sich um eine schwere Aortenklappenstenose.<sup>14</sup>

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose <sup>14</sup>

<b>Schweregrad</b>	<b>Leichtgradig</b>	<b>Mittelgradig</b>	<b>Hochgradig</b>
<b>Mittlerer Druckgradient [mmHg]</b>	< 20	20 - 40	≥ 40
<b>Maximale Flussgeschwindigkeit [m/s]</b>	2,6 - 2,9	3,0 - 4,0	≥ 4,0
<b>EOA [cm<sup>2</sup>]</b>	> 1,5	1,0 - 1,5	< 1,0
<b>Indizierte EOA [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</b>	> 0,85	0,60 - 0,85	< 0,6
<b>DVI</b>	> 0,50	0,25 - 0,50	< 0,25

### **2.2.3. Kardiale Mehrschicht-Computertomographie**

Die EKG-getriggerte kardiale Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) ermöglicht als nicht-invasives Verfahren eine quantitative Bestimmung des Verkalkungsgrades der Aortenklappe unabhängig von der Klappenhäodynamik. Es hat daher insbesondere Relevanz, wenn in der Echokardiographie uneindeutige Befunde erhoben wurden (z.B. Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose). Ein Agatston-Score von  $> 2000$  bei Männern, sowie  $> 1200$  bei Frauen im MSCT macht das Vorliegen einer schweren Aortenklappenstenose wahrscheinlich.<sup>13</sup>

### **2.3. Formen der Aortenklappenstenose**

Anhand echokardiographischer Befunde lässt sich die Aortenklappenstenose in verschiedene Formen unterteilen. Hierbei unterscheidet man die klassische High-Gradient Aortenklappenstenose ( $EOA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ ;  $V_{\max} \geq 4 \text{ m/s}$ ,  $P_{\text{mean}} \geq 40 \text{ mmHg}$ ), die Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose (LFLG) ( $P_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$ ,  $V_{\max} < 4 \text{ m/s}$ ,  $SVI \leq 35 \text{ ml/m}^2$ ) mit reduzierter Pumpfunktion ( $< 50\%$ ), sowie die „paradoxe“ Low-flow-low-gradient Stenose (pLFLG) mit erhaltener Pumpfunktion ( $\geq 50\%$ ) und niedrigen Flussparametern ( $P_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$ ,  $SVI \leq 35 \text{ ml/m}^2$ ).<sup>12</sup> Die LFLG-Stenose gilt durch die niedrigen Flussparameter in der Diagnostik der Aortenklappenstenose als besonders herausfordernd. In diesem Fall wird eine Stressechokardiographie empfohlen.<sup>13</sup> Ziel ist es die LFLG-Stenose von einer pseudohochgradigen Stenose, bei der eine reduzierte EOA auf Grund einer niedrigen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) vorliegt, abzugrenzen. Steigt bei der Stressechokardiographie  $V_{\max}$  auf  $\geq 4 \text{ m/s}$  oder  $P_{\text{mean}}$  auf  $\geq 40 \text{ mmHg}$  an, gilt die LFLG-Stenose als gesichert. Bei der pseudohochgradigen Aortenklappenstenose, bedingt durch eine systolische Dysfunktion, kann hingegen unter Dobutamingabe ein Anstieg der EOA  $> 1 \text{ cm}^2$  bei gleichbleibenden transvalvulären Gradienten beobachtet werden.<sup>13,15</sup> Die Diagnostik der pLFLG-Stenose ist ebenfalls schwierig und kann durch eine kardiale CT-Untersuchung, Biomarker oder klinische Patientenparameter ergänzt werden.<sup>13,16</sup>

### **2.4. Therapie**

Sobald sich das Bild einer symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose zeigt, ist ein Klappenersatz indiziert. Gleichzeitig besteht eine Therapieindikation bei PatientInnen mit symptomatischer LFLG-Stenose und reduzierter LVEF ( $< 50\%$ ) mit Nachweis einer Flussreserve. Schwieriger gestaltet sich die Indikationsstellung bei asymptomatischen PatientInnen mit hochgradiger Aortenklappenstenose. Bisher gilt der Empfehlungsgrad IB für

einen Klappenersatz bei asymptomatischen PatientInnen mit reduzierter LVEF (< 50%) ohne andere zugrunde liegende Ursache sowie für PatientInnen mit schwerer Stenose, die im Belastungstest symptomatisch werden (IC). Eine IC-Empfehlung besteht zudem für den operativen Klappenersatz bei PatientInnen mit schwerer Stenose, die sich einer Operation am Herzen aus anderweitiger Indikation unterziehen. Die Wahl des Ersatzverfahrens wird im interdisziplinären Herz-Team (bestehend aus erfahrenen KardiologInnen, HerzchirurgInnen, und AnästhesistInnen, optimalerweise ergänzt durch RadiologInnen und GefäßchirurgInnen / AngiologInnen) getroffen und ist abhängig von Alter, Vorerkrankungen sowie anatomischen Voraussetzungen der PatientInnen. Laut den aktuellen ESC-Empfehlungen wird eine TAVI für alle PatientInnen  $\geq 75$  Jahre mit geeigneter Anatomie empfohlen, sowie für PatientInnen, die für eine Operation nicht geeignet sind oder ein hohes OP-Risiko aufweisen (STS-PROM/EuroScore II > 8%). Ein operativer Klappenersatz wird hingegen empfohlen für PatientInnen < 75 Jahren mit einem niedrigen OP-Risiko (STS-PROM/EuroScore II < 4%) oder einer ungeeigneten Anatomie für eine transfemorale TAVI.<sup>13</sup>

#### **2.4.1. Operativer Klappenersatz (SAVR)**

Beim herkömmlichen chirurgischen Klappenersatz wird die native Aortenklappe durch eine mechanische oder biologische Herzklappenprothese ersetzt. Biologische Klappenprothesen können jedoch im Laufe der Zeit degenerieren. Die Haltbarkeit einer biologischen Klappenprothesen (z. B. Carpentier Edwards Perimount Klappe) lag in einer Studie nach operativem Ersatz bei 19,7 Jahren.<sup>17</sup> Bei dem operativen Klappenersatz wird entweder eine partielle/mediane Sternotomie oder ein minimal-invasiver Zugang zum Herzen gewählt.<sup>18</sup> Das Herz wird danach an eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen. Nach Eröffnung der Aorta wird die alte verkalkte Klappe vollständig entfernt und anschließend eine Klappenprothese eingenäht. Im Jahre 2020 wurden in Deutschland 6,144 operative Aortenklappenersätze durchgeführt. Die Krankenhausmortalität lag dabei bei 2,8 %.<sup>19</sup>

#### **2.4.2. Kathetergestützter Klappenersatz (TAVI)**

Der perkutane, kathetergestützte Klappenersatz wurde erstmals im Jahre 2002 durch Alain Cribrier an einem multimorbiden, inoperablen Patienten durchgeführt. Die erste erfolgreiche TAVI, damals mit einer ballonexpandierbaren Klappe durchgeführt, erfolgte über einen anterograden, transeptalen Zugang und dauerte 126 Minuten. Nach 17 Wochen starb der Patient an extrakardialen Komplikationen.<sup>20</sup> In den letzten 20 Jahren hat die TAVI eine rasante Entwicklung erlebt. Initial zeigten große randomisierte Studien erfolgreiche Resultate der TAVI in inoperablen PatientInnen oder PatientInnen mit hohem operativem Risiko.<sup>21-23</sup> In den folgenden Jahren konnte die TAVI allerdings auch bei PatientInnen mit intermediärem

oder zuletzt sogar niedrigem perioperativem Risiko gute Ergebnisse zeigen. In der Partner 3 und Evolut Low Risk Studie konnte gezeigt werden, dass die TAVI dem operativen Ersatz bezüglich der primären Endpunkte Tod, Schlaganfall und Rehospitalisierung in einem selektierten Niedrig-Risiko-Kollektiv gleichwertig oder sogar überlegen war.<sup>24-26</sup> Diese Entwicklung hat dazu geführt, dass die Zahl der durchgeführten TAVI-Eingriffe in Deutschland im Jahre 2020 mit 21,903 deutlich über der Zahl der operativen Klappeneingriffe (6,144) lag. Die TAVI wies dabei eine Krankenhausmortalität von 2,3 % auf. Die Mortalitätsrate war somit niedriger als nach dem operativen Klappenersatz (2,8 %).<sup>19</sup> Seit 2011 fiel die Zahl an durchgeführten operativen Klappenersätzen von 10,289 auf 6,144 (-4,145 Eingriffe), während die Zahl an durchgeführten TAVIs von 7,246 auf 21,903 (+14,657 Eingriffe) stieg.<sup>19</sup>

Trotz der sich zunehmend ausweitenden Indikation für eine TAVI bleibt der operative Ersatz ein wesentlicher Bestandteil in der Therapie der Aortenklappenstenose. So wurden in den randomisierten Niedrig-Risiko Studien viele PatientInnen auf Grund von Vorerkrankungen oder anatomischer Besonderheiten (z. B. bikuspidale Aortenklappe, schwere LVOT Kalzifizierung, begleitende Klappenerkrankungen, sehr kleiner/großer Aortenannulus) ausgeschlossen.<sup>25-27</sup> Des Weiteren existieren bisher wenige Studien über die Langzeithaltbarkeit von TAVI-Prothesen insbesondere in einem Niedrig-Risiko Kollektiv. Zwei Jahre nach der PARTNER 3 Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Zahl von Klappenversagen zwischen SAVR und TAVI (0,59 % vs. 0,41 %;  $p = 0,83$ ).<sup>28</sup> Einige Studien bestätigen außerdem, dass die postinterventionellen hämodynamischen Parameter nach TAVI im Follow-Up erhalten bleiben.<sup>29-31</sup> Somit besteht bisher kein Anhalt dafür, dass die Haltbarkeit der TAVI-Prothesen kürzer ist als die der operativen, biologischen Klappen.

## **2.5. TAVI**

### **2.5.1. Von der Indikation zur Implantation**

Die Versorgung der TAVI-PatientInnen soll in einem zertifizierten TAVI-Zentrum erfolgen. Hier erfolgt die Wahl des Verfahrens, ob TAVI oder SAVR, im interdisziplinärem Herz-Team.<sup>13</sup> Vor der TAVI wird ein EKG-getriggertes, kontrastmittelverstärktes CT durchgeführt. Das CT dient unter anderem der Darstellung der Aortenwurzel. Von großer Bedeutung ist die präzise, systolische Messung des Aortenannulus. Dafür werden der maximale und minimale Durchmesser, der Umfang, sowie die Anulusfläche bestimmt. In Abhängigkeit der Größe des Aortenannulus wird die Labelgröße der Klappenprothese ausgewählt. Darüber hinaus wird der supra-/infravalvuläre Kalzifikationsgrad evaluiert. Außerdem werden Anomalien an den Koronararterien beschrieben, sowie deren Abgangshöhen vom Aortenannulus bestimmt.<sup>32</sup> Diese Faktoren beeinflussen die Auswahl eines geeigneten Klappenprothesentypes. Mit Hilfe

des TAVI-CT werden zudem die endovaskulären Zugangswege von den Aa.subclaviae bis zu den Femoralarterien dargestellt. Dies dient der Prüfung eines geeigneten Zugangsweges, (z. B. Gefäßdurchmesser, Stenosen, Dissektionen) um potenziellen Gefäßkomplikationen vorzubeugen.<sup>32</sup> Heutzutage hat sich der arterielle, retrograde transfemorale Zugangsweg als Standardverfahren etabliert. Im Jahre 2020 wurden fast ausschließlich transvaskuläre Zugangswege genutzt (20,810 TAVIs von 21,903 TAVIs).<sup>19</sup> Die transapikale Klappenimplantation mit Punktion des linksventrikulären Apex wird nur noch selten durchgeführt (1,093 Fälle im Jahre 2020).<sup>19</sup> Eine TAVI kann sowohl in Allgemeinanästhesie als auch unter lokaler Betäubung durchgeführt werden.<sup>33</sup> Nach Punktion der Femoralarterie wird ein Implantationskatheter unter Durchleuchtung bis zu seiner optimalen Position am Herzen vorgeschoben. Die auf dem Katheter zusammengefaltete Klappenprothese wird anschließend unter Röntgendurchleuchtung freigesetzt. Nach erfolgreicher Implantation wird die Klappenhämodynamik invasiv gemessen und die Punktionsstelle durch spezielle Verschlussysteme verschlossen.

### **2.5.2. Nachsorge**

Nach Durchführung einer TAVI werden regelmäßige echokardiographische Untersuchungen zur Beurteilung der Klappenhämodynamik und Morphologie empfohlen.<sup>34,35</sup> Die echokardiographischen Verlaufsuntersuchungen dienen unter anderem der frühen Detektion einer Klappendysfunktion. Hierunter werden die strukturelle Klappendegeneration, die nicht-strukturelle Klappendegeneration, sowie eine Klappenthrombose oder Endokarditis zusammengefasst. Bei einer strukturellen Klappendegeneration kommt es zu Veränderungen an der Klappe selbst (z. B. Kalzifikationen, Klappenabriss), während eine nicht-strukturelle Klappendegeneration unter anderem das Auftreten einer Klappeninsuffizienz, eines Patienten-Prothesen-Mismatches oder einer Klappenembolisation beinhaltet. Die Klappendysfunktion führt wiederum zu hämodynamischen Veränderungen, die in der Echokardiographie dargestellt werden können. Eine schwere hämodynamische Klappendegeneration liegt bei einem Druckanstieg von  $\geq 20$  mmHg, einem Abfall der EOA  $\geq 0,6$  cm<sup>2</sup> oder einer neu aufgetretenen Aortenklappeninsuffizienz vor.<sup>35</sup>

### **2.5.3. Komplikationen**

Nach Durchführung einer TAVI können multiple Komplikationen auftreten. Gaede et al. analysierten Daten aus dem Register der Qualitätssicherung in Deutschland im Jahre 2020. Hier lag die Rate an intraprozeduralen Komplikationen nach TAVI bei 6,4 % und damit höher als nach dem operativen Klappenersatz (3,2 %;  $p < 0,001$ ).<sup>19</sup> Dennoch hat sich die Komplikationsrate nach TAVI auf Grund der Einführung neuer Klappentypen und der

zunehmenden Erfahrung der Operateure in den letzten Jahren deutlich reduziert (8,8 % 2014 vs. 6,4 % 2020).<sup>19,36</sup> Eines der klappenassoziierten Hauptprobleme stellen die Raten an postinterventionellen Schrittmacherimplantationen sowie paravalvulären Leckagen (PVL) dar.

Nach einer TAVI kann es durch die anatomische Nähe der Klappenprothese zum Reizleitungssystem, insbesondere dem His-Bündel, welches zwischen dem rechtem und akoronaren Sinus verläuft, zu Reizleitungsstörungen kommen.<sup>5</sup> Die Rate neu aufgetretener Reizleitungsstörungen mit folgender Schrittmacherimplantation lag in der Evolut Low Risk Studie bei 17,4% und bei 6,6% in der PARTNER 3 Studie<sup>25,26</sup>. Als Prädiktoren für eine postinterventionelle Schrittmacherabhängigkeit konnten präinterventionelle Reizleitungsstörungen, die Implantationstiefe der Prothese, ein Oversizing der Klappe, sowie der Kalzifikationsgrad im LVOT herausgestellt werden.<sup>37-40</sup> 10 % aller im Jahre 2020 in Deutschland behandelten TAVI-PatientInnen benötigten postinterventionell einen Schrittmacher oder Defibrillator.<sup>19</sup>

Ein weiteres Problem der TAVI stellt die paravalvuläre Leckage der Klappenprothesen dar. Hierunter versteht man den Blutfluss zwischen Klappe und Aortenwand durch eine unzureichende Abdichtung der Klappe im LVOT. Wichtiger unabhängiger Prädiktor für postinterventionelle paravalvuläre Leckagen sind der Grad und die Verteilung von Verkalkungen an der nativen Aortenklappe.<sup>41</sup> Dadurch kann es zu einer ungenügenden Ausdehnung und damit fehlenden Abdichtung der Klappe kommen. Darüber hinaus sind die Implantationstiefe sowie ein Undersizing der Klappenprothese wichtige Risikofaktoren.<sup>42</sup> Die Prävention von PVL ist insbesondere relevant, da Studien zeigen konnten, dass eine mindestens mittelgradige PVL mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.<sup>43-45</sup>

Eine weitere Komplikation nach TAVI ist das Auftreten eines Patienten-Prothesen-Mismatch (PPM). Hierunter versteht man eine zu kleine Klappenöffnungsfläche für die Körperoberfläche der PatientInnen. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Druckgradienten über der neuen Klappenprothese.<sup>46</sup> Gemäß VARC-3 Richtlinien wird ein schwerwiegendes PPM als indizierte Klappenöffnungsfläche (iEOA) von  $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bzw.  $\leq 0,55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bei PatientInnen mit  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{cm}^2$  definiert.<sup>35</sup> Nach operativem Klappenersatz ist ein hochgradiges PPM mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren Outcome assoziiert.<sup>47,48</sup> Die Datenlage nach TAVI zeigt sich widersprüchlich, doch deuten einige Studien ebenfalls darauf hin, dass ein hochgradiges PPM mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren Outcome nach TAVI assoziiert ist.<sup>49,50</sup> Insbesondere kleine Aortenannuli, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion sowie das weibliche Geschlecht konnten als wesentliche Prädiktoren für ein PPM herausgestellt werden.<sup>49-51</sup> Darüber hinaus zeigte sich, dass eine Valve-in-Valve TAVI, bei der eine

degenerierte, operativ implantierte Klappe durch eine TAVI-Klappe ersetzt wird, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines PPM einhergeht.<sup>49</sup>

Durch den endovaskulären Zugangsweg bei einer TAVI ergeben sich Komplikationen an der Punktionsstelle wie Blutungen, Gefäßrupturen, Dissektionen oder Pseudoaneurysmata. Im Jahre 2020 lag die Rate an vaskulären Komplikationen bei 2,83%.<sup>19</sup> Weitere seltene Komplikation sind eine Anulusruptur sowie thromboembolische Ereignisse.<sup>19</sup> Zur Schlaganfallprävention nach TAVI wurden spezielle Embolieschutzsysteme eingeführt, deren Nutzen allerdings noch nicht eindeutig geklärt ist.<sup>52,53</sup> Eine Aortendissektion oder Obstruktion der Koronarostien sind ebenfalls unbedingt zu vermeiden.<sup>19</sup>

## **2.6. Ballonexpandierbare versus Selbstexpandierende Klappenprothesen**

Bei der Auswahl einer passenden TAVI-Prothese kann zwischen den selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappentypen unterschieden werden. Die selbstexpandierenden Klappenprothesen entfalten sich nach erfolgreicher Implantation eigenständig unter Körperwärme. Vorher werden sie unter eiskaltem Wasser auf einem Implantationskatheter zusammengefaltet. Die ballonexpandierbaren Klappenprothesen werden nach Insufflation eines Ballons freigesetzt und entfaltet. Hieraus ergeben sich konzeptuelle Unterschiede beider Klappentypen. Während sich die selbstexpandierenden Prothesen durch die Radialkraft des Stentrahmens ausdehnen und an die eher ovale Anatomie des Aortanulus anpassen, wird eine ballonexpandierbare Klappenprothese durch die Radialkraft eines zirkulären Ballons entfaltet.<sup>32,54</sup> In multiplen, vergleichenden Studien konnten charakteristische Unterschiede zwischen den beiden Typen herausgearbeitet werden. Selbstexpandierende Klappenprothesen zeigen häufig eine höhere Rate an paravalvulären Leckagen während ballonexpandierbare Klappen eine ungünstigere Hämodynamik im Sinne von höheren postinterventionellen Druckgradienten, geringeren DVI und kleineren Klappenöffnungsflächen aufweisen. Dementsprechend ist das Auftreten eines hochgradigen PPM nach einer TAVI mit ballonexpandierbaren Klappenprothesen höher.<sup>55-57</sup>

### **2.6.1. ACURATE Neo™**

Die ACURATE Neo™ (Boston Scientific, Marlborough MA, USA) ist eine selbstexpandierende Klappenprothese (siehe Abbildung 1), deren aus Schweineperikard bestehende Klappensegel supraanulär positioniert sind. Der Stentrahmen besteht aus Nitinol. Die ACURATE Neo™ ist in den Größen S, M, L erhältlich und deckt so eine Anulusfläche von 346 mm<sup>2</sup> - 573 mm<sup>2</sup> ab. Die Klappe wird schrittweise in einem „Top-Down“ Mechanismus freigesetzt und über einen transvaskulären Zugangsweg implantiert. Die drei stabilisierenden Arme des oberen Stentanteils sollen zu einer verbesserten axialen

Ausrichtung der Klappe in der Aortenwurzel beitragen. Die Prothese besitzt eine obere Krone, die der Verankerung im Aortenannulus dient. Eine offene Zellgeometrie des oberen Stentanteils erleichtert den postinterventionellen Zugang zu den Koronararterien.<sup>58</sup> Der untere Stentanteil übt eine niedrige Radialkraft aus. Hierdurch soll eine Reduktion von postinterventionellen Leitungsstörungen und Anulusrupturen erreicht werden. Oftmals wird hierdurch jedoch eine Prädilatation und auch eine Postdilatation benötigt.<sup>59</sup> Der untere Stentanteil ist von einer Abdichtungsmanschette zur Prävention von paravalvulären Leckagen umgeben.<sup>58,60</sup> In einigen Studien zeigte die ACURATE Neo eine geringere Rate an postinterventionellen Schrittmacherabhängigkeiten als die Evolut R oder S3<sup>55,57,61</sup>. Im SCOPE I Trial, einer randomisierten, vergleichenden Studie der S3 und Neo, ergaben sich hingegen gleiche Raten (10 % vs. 9 %;  $p = 0,76$ ).<sup>59</sup>

Durch die geringere Radialkraft des Stentrahmens kommt es allerdings zu höheren Raten an paravalvulären Leckagen verglichen mit anderen Klappenprothesen.<sup>55,57,59</sup> Auf Grund der genannten Charakteristika eignet sich die ACURATE Neo Klappenprothese besonders für PatientInnen mit bereits bestehenden Reizleitungsstörungen, geringer Kalklast im LVOT sowie für PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für PPM oder Koronarobstruktion.<sup>58,62-64</sup> Inzwischen wurde mit der ACURATE Neo 2 eine weitere Klappengeneration eingeführt. Verglichen mit der Neo besitzt die Neo 2 unter anderem einen höheren Abdichtungsrock, welcher das Auftreten paravalvulärer Leckagen verhindern soll.<sup>65</sup>



Abbildung 1: ACURATE Neo™ Klappenprothese  
Bild mit freundlicher Genehmigung zur Verfügung gestellt von Boston Scientific. ©2023 Boston Scientific Corporation oder Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.

## 2.6.2. Evolut™ R

Die Evolut R™ (siehe Abbildung 2) ist eine selbstexpandierende, supraannuläre Klappenprothese aus der Medtronic CoreValve Familie (Medtronic, Minneapolis MN, USA). Die Klappe ist in den vier Größen 23 mm, 26 mm, 29 mm, 34 mm erhältlich und deckt eine große Breite des Aortenannulus ab (Fläche 254 mm<sup>2</sup> - 707 mm<sup>2</sup>). Im Vergleich zum Vorgängermodell, der CoreValve, besitzt die Evolut R eine niedrigere Klappenhöhe bei gleichzeitig größerer Höhe des Abdichtungsrockes.<sup>66</sup> Die Klappe wird mit Hilfe eines

kleineren Einführungskatheters (14 F) implantiert. Der Einführungskatheter ermöglicht einen erneuten Prothesenrückzug zur optimalen Positionierung der Klappe. Der Nitinolrahmen der Evolut Klappenprothese entwickelt eine höhere Radialkraft zur Fixierung im Aortenannulus und kann daher auch bei ausgeprägteren Kalzifikationen eingesetzt werden. In mehreren Studien zeigte die Evolut R eine exzellente Klappenhämodynamik mit niedrigen Druckgradienten.<sup>60,66-68</sup>



Abbildung 2: Evolut™ R Klappenprothese  
Quelle: Medtronic GmbH

### 2.6.3. Evolut™ Pro

Die Evolut Pro™ (siehe Abbildung 3) ist die dritte Klappengeneration aus der Medtronic Familie und eine Weiterentwicklung der Evolut R Herzklappe. Sie ist in den Größen 23 mm-29 mm vorhanden und deckt somit einen Anulusdurchmesser von 18 mm bis 26 mm (Fläche: 254 mm<sup>2</sup> - 531 mm<sup>2</sup>) ab. Die Evolut Pro zeichnet sich durch eine zusätzliche äußere Dichtmanschette aus, welche den Stentrahmen umgibt. Diese Veränderung soll das Auftreten paravalvulärer Leckagen verhindern und eine bessere Abdichtung des Aortenannulus gewährleisten. Analog zur Evolut R kann auch die Evolut Pro erneut eingefaltet und retrahiert werden, um so eine optimale Implantationstiefe von 3-5 mm unterhalb des nativen Aortenannulus zu erreichen. Die Evolut Pro zeigt ebenfalls exzellente hämodynamische Ergebnisse mit geringen Raten an paravalvulärer Leckage.<sup>69</sup> Es zeigte sich, trotz des größeren Einführungskatheters im Vergleich zur Evolut R, keine erhöhte Rate an schweren Blutungen (1,4% ER vs. 1,3% Pro; p = 1,00) oder vaskulären Komplikationen (beide 0%; p = 1,00).<sup>70</sup> In einer gematchten Studie zwischen der CoreValve, Evolut R und Evolut Pro, wies die Evolut Pro die niedrigste Rate an paravalvulären Leckagen (8,3% CoreValve, 5,4% Evolut R, 3,4% Evolut Pro; p = 0,032) auf.<sup>71</sup>



Abbildung 3: Evolut™ Pro Klappenprothese  
Quelle: Medtronic GmbH

#### 2.6.4. SAPIEN™ 3

Die SAPIEN™ 3 (siehe Abbildung 4) ist als Nachfolger der SAPIEN und SAPIEN XT die dritte Klappengeneration der ballonexpandierbaren Edwards SAPIEN Familie. Sie ist in den Größenausführungen 20 mm, 23 mm, 26 mm, 29 mm erhältlich und deckt somit einen Anulusbereich von 338 mm<sup>2</sup> bis 683 mm<sup>2</sup> ab. Die aus Rinderperikard bestehenden Klappentaschen sind in einem Kobalt-Chrom Rahmen verankert, der eine hohe Stellkraft erlaubt. Außerdem besitzt die Klappe einen inneren und äußeren Abdichtungsrock, um paravalvuläre Leckagen zu minimieren. Um auch nach der TAVI einen optimalen Zugang zu den Koronararterien zu gewährleisten, besitzt der Klappenrahmen eine offene Zellgeometrie sowie eine niedrige Rahmenhöhe. Dadurch bleibt der Zugang zu den Koronarien optimalerweise erhalten. Bei dem Einführungskatheter handelt es sich, anders als bei der Evolut R/Pro, um einen expandierbare Hülle (14 F für 20 mm, 23 mm und 26 mm Klappen; 16 F für 29 mm), die sich schlussendlich auf einen äußeren Durchmesser von 24 F (20-26 mm S3) und 27 F (29 mm) ausdehnt. Der Katheter ist somit größer als bei der Evolut R/Pro und benötigt daher einen Mindestgefäßdurchmesser von 5,5 cm. Die SAPIEN Prothese ist zudem derzeit die einzige Prothese, die auch transapikal implantiert werden kann.<sup>60,72</sup> Das Design der SAPIEN 3 Klappenprothese sorgte für eine Reduktion  $\geq$  moderater paravalvulärer Leckagen von 6,9 % (SAPIEN XT) auf 1,6% (SAPIEN 3;  $p < 0,0001$ ).<sup>73</sup>



Abbildung 4: Edwards SAPIEN™ 3 transcatheter heart valve  
Image courtesy of Edwards Lifesciences Corporation

## **2.7. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Die Auswahl einer geeigneten Klappenprothese erfolgt im Herz-Team auf der Basis von PatientInnencharakteristika, Klappeneigenschaften und Expertise der Operateure. Auf Grund des immer jünger werdenden PatientInnenkollektivs und der damit einhergehenden Notwendigkeit einer langen Klappenhaltbarkeit, ist eine möglichst individualisierte Prothesenselektion von entscheidender Bedeutung. Dennoch ist es auf Grund der konzeptuellen Unterschiede nicht möglich, die einzelnen Labelgrößen der verschiedenen Klappentypen untereinander zu vergleichen. Grund dafür sind variierende Sizing-Algorithmen der Hersteller. So deckt eine SAPIEN 3 23 mm eine andere Größe des Aortenannulus (Fläche: 338 mm<sup>2</sup> - 430 mm<sup>2</sup>) ab als eine Evolut R/Pro 23 mm (Fläche: 254 mm<sup>2</sup> - 314 mm<sup>2</sup>) oder ACURATE Neo S (Fläche: 346 mm<sup>2</sup> - 415 mm<sup>2</sup>). Klappenvergleiche auf der Basis der Labelgrößen sind daher irreführend und nur eingeschränkt beurteilbar. Bei selbstexpandierenden Klappenprothesen muss weiterhin auf Grund des passiven Expansionsmechanismus ein gewisses Oversizing erreicht werden. Dieses empfohlene Maß an Überdimensionierung der Klappenprothese bezogen auf den jeweiligen Aortenannulus unterscheidet sich sowohl von Fall zu Fall als auch unter den jeweiligen Herstellern. Ziel dieser Arbeit ist es somit, die Klappenhämodynamik verschiedener Klappentypen (selbstexpandierend und ballonexpandierbar) in Relation zur Aortenannulusgröße der PatientInnen zu analysieren. Dazu wird das PatientInnenkollektiv in fünf gleich große Gruppen anhand der Quintile der Größe des Aortenannulus aufgeteilt. Die postinterventionelle Klappenhämodynamik wird anschließend innerhalb dieser Gruppen verglichen. Dies ermöglicht ein Vergleich der hämodynamischen Parameter der einzelnen Klappen unabhängig von der Labelgröße.



## Hemodynamics of self-expanding versus balloon-expandable transcatheter heart valves in relation to native aortic annulus anatomy

Sarah Schmidt<sup>1</sup> · Vera Fortmeier<sup>2</sup> · Sebastian Ludwig<sup>3</sup> · Hendrik Wienemann<sup>1</sup> · Maria Isabel Körber<sup>1</sup> · Samuel Lee<sup>1</sup> · Max Meertens<sup>1</sup> · Sascha Macherey<sup>1</sup> · Christos Iliadis<sup>1</sup> · Elmar Kuhn<sup>4</sup> · Kaveh Eghbalzadeh<sup>4</sup> · Sabine Bleiziffer<sup>5</sup> · Stephan Baldus<sup>1</sup> · Niklas Schofer<sup>3</sup> · Tanja Katharina Rudolph<sup>2</sup> · Matti Adam<sup>1</sup>  · Victor Mauri<sup>1</sup>

Received: 11 April 2022 / Accepted: 23 May 2022 / Published online: 15 June 2022  
© The Author(s) 2022

### Abstract

**Objectives** This study aimed to compare hemodynamic characteristics of different self-expanding (SE) and balloon-expandable (BE) transcatheter heart valves (THV) in relation to native aortic annulus anatomy.

**Background** A patient centered THV selection becomes increasingly important as indications for transcatheter aortic valve replacement (TAVR) are extended towards lower risk populations.

**Methods** Hemodynamic parameters including mean gradient (MG), effective orifice area (EOA), Doppler velocity index (DVI), degree of paravalvular regurgitation (PVR) and patient-prosthesis mismatch (PPM) were compared by valve type, label size and in relation to quintiles of native aortic annulus area.

**Results** 2609 patients were treated at 3 centers in Germany with SAPIEN 3 ( $n = 1146$ ), ACURATE Neo ( $n = 649$ ), Evolut R ( $n = 546$ ) or Evolut Pro ( $n = 268$ ) THV. SE THVs provided superior hemodynamics in terms of larger EOA, higher DVI and lower MG compared to BE THV, especially in patients with small aortic annuli. Severe PPM was less frequent in SE treated patients. The rate of PVR  $\geq$  moderate was comparable for SE and BE devices in smaller annular dimensions, but remarkably lower for BE TAVR in large aortic annular dimensions ( $> 547.64 \text{ mm}^2$ ) (2% BE THV vs.  $> 10\%$  for SE THV;  $p < 0.001$ ).

**Conclusions** Patients with small aortic annular dimensions may benefit hemodynamically from SE THV. With increasing annulus size, BE THV may have advantages since PVR  $\geq$  moderate occurs less frequently.

---

Victor Mauri and Matti Adam share the senior authorship of this work.

---

✉ Matti Adam  
matti.adam@uk-koeln.de

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Heart Center, Faculty of Medicine, University of Cologne, Matti Adam Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

<sup>2</sup> General and Interventional Cardiology, Heart and Diabetes Centre NRW, Bad Oeynhausen, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany

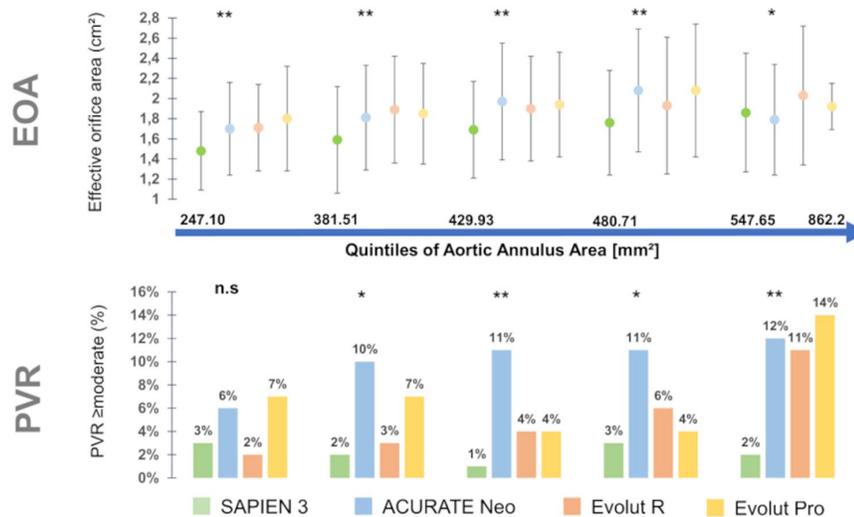
<sup>3</sup> Department of Cardiology, University Heart and Vascular Center Hamburg, Hamburg, Germany

<sup>4</sup> Department of Cardiothoracic Surgery, Heart Centre, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>5</sup> Department of Cardiothoracic Surgery, Heart and Diabetes Centre NRW, Bad Oeynhausen, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany

Graphical abstract

**Graphic Abstract: TAVI** Hemodynamics of Self-Expanding versus Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves in Relation to Quintiles of Native Aortic Annulus Area



In the first four Quintiles, TAVR with SE THVs result in larger EOA compared to BE TAVR, however at the cost of higher rates of ≥ moderate PVR. In the largest Quintile differences in EOA diminish with significantly lower rates of PVR after BE TAVR (\*\*p<0.001, \*p<0.05, n.s.: not significant)

**Keywords** SAPIEN 3 · ACURATE neo · Evolut R · Evolut pro · TAVR

Introduction

Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has emerged as a standard procedure for the treatment of severe aortic stenosis. Initially only performed in inoperable patients or at high perioperative risk [1, 2] subsequent randomized trials also confirmed safety and efficacy of TAVR in intermediate and low risk populations [3–5].

Currently, several balloon expandable (BE) or self-expanding (SE) transcatheter heart valves (THV) are available in clinical practice and distinct properties regarding hemodynamics have previously been outlined. Thereby, SE THV tend to have lower post-procedural mean transvalvular gradients (MG), larger effective orifice areas (EOA), and subsequently lower rates of severe patient-prosthesis mismatch (PPM). On the contrary, SE devices showed higher rates of relevant paravalvular regurgitation (PVR) compared to BE devices [6–9].

As TAVR indications extend towards younger patients at lower risk, hemodynamic characteristics of different TAVR prostheses became a primary focus of clinical attention. However, comparative data of different valve types are rare. Importantly, sizing algorithms vary substantially between different valve types making it impossible to compare different valves of the same label size. For instance, a SAPIEN 3

26 mm valve covers a substantially different range of native annulus anatomy compared to a 26 mm Evolut R/Pro or ACURATE Neo M device [10]. Consequently, expectable hemodynamic characteristics of different THVs in relation to the dimension of a patient’s native aortic annulus would be utterly useful in prosthesis selection. In order to overcome these sizing algorithms, we herein report a comprehensive analysis of echocardiographic hemodynamic characteristics of three SE (Evolut R/Pro; ACURATE neo) and one BE (SAPIEN 3) THV with regard to native aortic annulus area obtained from a large multi-center real-world population. We also report echocardiographic data on different valve types and label sizes.

Methods

2609 patients receiving TAVR at three high-volume sites in Germany were included into the analysis. TAVR was performed with either the balloon-expandable SAPIEN 3 (S3) THV (Edwards Lifescience, Irvine CA, USA; n = 1146) or self-expanding devices including the ACURATE neo (Neo) (Boston Scientific, Marlborough MA, USA; n = 649), Evolut R (ER) (Medtronic, Minneapolis MN, USA; n = 546) and Evolut Pro (Pro) (Medtronic, Minneapolis MN, USA;

$n=268$ ). At least three different label sizes were included for the comparison of S3, ER, Neo devices (23, 26, 29 mm; S, M, L) albeit the Pro 23 mm THV was excluded, due to the small number of patients treated with 23 mm THVs in our cohort ( $n=2$ ). Inclusion criteria were successful TAVR with one of the dedicated valves, the integrity of pre-procedural CT measurements as well as availability of post-intervention echocardiography. Patients undergoing valve-in-valve TAVR were excluded. There were no inclusion or exclusion criteria regarding patient characteristics. Prosthesis selection was at the discretion of the local heart team at each site. All patients provided written informed consent for intervention and data acquisition. The study was approved by the ethics committee of the University of Cologne (ID 19-1032) and has been conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Clinical and procedural data as well as baseline criteria for each patient were collected and compiled in a dedicated pseudonymized database.

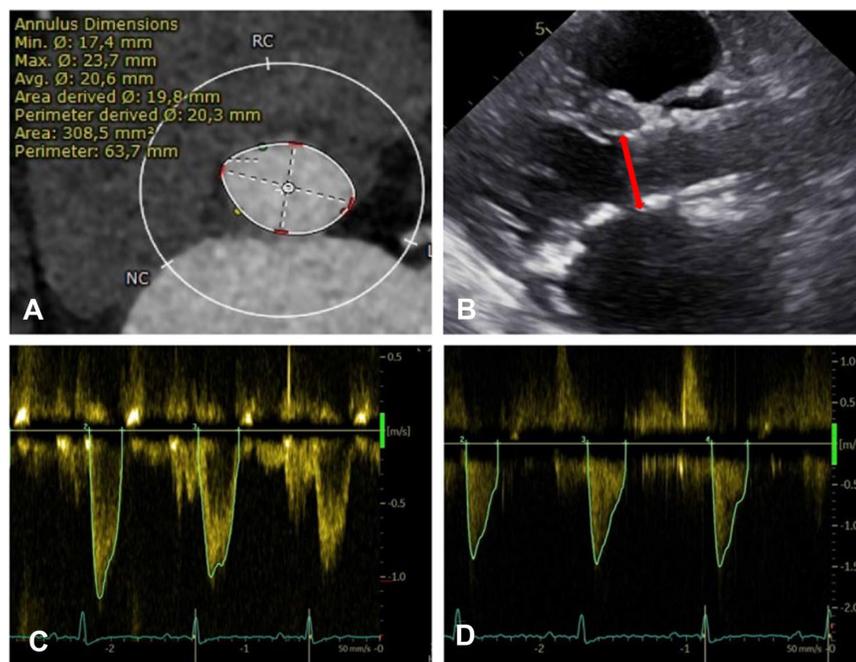
### Pre-procedural MSCT analysis

Each patient underwent pre-procedural contrast-enhanced multisliced computed tomography using standard methodology [11]. The aortic annulus plane was defined as a virtual ring at the nadirs of the three aortic valve cusps (Fig. 1A). All CT evaluations were performed with 3mensio Structural Heart 10.0 SP1.

### Post-procedural echocardiography

Patients underwent post-procedural transthoracic echocardiography before discharge (Fig. 1B–D). Mean gradients (MG) across the prosthetic valve were quantified by continuous wave (CW) Doppler. In patients with atrial fibrillation, gradients were calculated as the mean of five consecutive heart beats [12]. The neo-left ventricular outflow tract (LVOT) diameter was measured from the outer-to-outer border of the ventricular side of the stented valve, ideally in parasternal long axis view. If measurements of the outer-to-outer border were not possible, in-stent measurements were performed. LVOT Velocity Time Integral (VTI) was measured with a pulsed-wave (PW) Doppler sample volume placed at a corresponding LVOT position. Doppler velocity index (DVI) was calculated as the ratio of PW Doppler LVOT VTI to CW Doppler derived aortic valve VTI. The effective orifice area (EOA) was computed with the continuity equation. EOA was then indexed to body surface area as calculated by the DuBois formula. According to VARC-2 recommendations, severe PPM was defined as  $EOAi < 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  and  $< 0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in obese patients ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) [13]. PVR was assessed using a multiparametric approach following current guidelines, and for statistical analysis categories were collapsed to  $< \text{moderate}$  or  $\geq \text{moderate}$  [13].

**Fig. 1** Multisliced Computed Tomography and Echocardiographic Measurements. **A** The Aortic Annulus was measured at the nadirs of the coronary cusps. **B** The left ventricular outflow tract (LVOT) (red line), used for the calculation of effective orifice area, was measured from the outer-to-outer border of the ventricular side of the stented valve. **C** Continuous wave doppler was measured across the aortic valve. **D** A pulsed-wave Doppler sample was placed in the LVOT to measure the LVOT velocity time integral



### Statistics

Continuous parameters are reported as mean ± SD, whereas categorical variables are reported as frequencies and percentages. Data was tested for normal distribution using the Kolmogorow- Smirnow Test. Subsequently, differences of continuous and categorical variables were tested with the Kruskal–Wallis-Test, Fisher’s Exact Test or Chi Square test, as applicable. Post-hoc comparisons were adjusted using Bonferoni correction for multiple testing. Two-sided *P*-Values <0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed with IBM SPSS statistics version 27 IBM.

### Results

#### Patient population and baseline characteristics

2609 patients with severe aortic stenosis underwent TAVR at the three sites in Germany with either the BE THV SAPIEN 3 (*n* = 1146) or SE devices including ACURATE neo

(*n* = 649), Evolut R (*n* = 546) or Evolut Pro (*n* = 268), respectively. Baseline characteristics according to implanted valve type are listed in (Table 1). The prevalence of previous cardiac surgery (highest in S3 with 18.2%, lowest in Pro with 7.5%; *p* < 0.001) and atrial fibrillation (highest in ER with 43.2%, lowest in Pro with 31.2%; *p* = 0.008) differed significantly between valve types while other comorbidities were equally distributed. EuroScore II was higher in patients treated with ER/Pro devices (*p* < 0.001). Patients receiving TAVR with S3 were more frequently male and had larger annular dimensions (*p* < 0.001). Predilation was performed in 41.9, 91.8, 30.4, and 45.1% of S3, Neo, ER and Pro patients, respectively (*p* < 0.001). Postdilation was conducted in 12.4, 33.1, 26.6, 32.8% of patients treated with S3, Neo, ER or Pro (*p* < 0.001).

#### Post-procedural hemodynamics based on valve type and label size

Tables 2, 3, 4 present the EOA, EOAI, DVI, MG, incidence of PVR ≥ moderate and > severe PPM for the different sizes of S3 (23, 26, 29 mm), Neo (S, M, L), ER (23, 26, 29, 34 mm)

**Table 1** Baseline patient characteristics by valve type

	SAPIEN 3 ( <i>n</i> = 1146)	ACURATE NEO ( <i>n</i> = 649)	Evolut R ( <i>n</i> = 546)	Evolut Pro ( <i>n</i> = 268)	<i>P</i> -value
Age (years)	80.8 ± 6.7	82.4 ± 5.4	82.1 ± 6.1	82.0 ± 5.6	<b>&lt; 0.001</b>
Male	663 (57.9%)	190 (29.3%)	212 (38.8%)	104 (38.8%)	<b>&lt; 0.001</b>
Female	483 (42.1%)	459 (70.7%)	334 (61.2%)	164 (61.2%)	
BMI [kg / m <sup>2</sup> ]	27.0 ± 5.1	27.0 ± 4.9	26.8 ± 5.2	26.5 ± 5.0	0.215
Extracardiac arteriopathy	291 (25.4%)	128 (19.8%)	131 (24.0%)	59 (22.0%)	<b>0.050</b>
Diabetes	338 (29.5%)	192 (29.7%)	167 (30.6%)	67 (25.0%)	0.408
Hypertension	1018 (88.8%)	582 (90.0%)	490 (89.9%)	229 (85.4%)	0.208
Coronary artery disease	725 (63.4%)	387 (60.1%)	342 (62.6%)	152 (56.7%)	0.166
Previous cardiac surgery	209 (18.2%)	73 (11.3%)	97 (17.8%)	20 (7.5%)	<b>&lt; 0.001</b>
Renal disease [GFR ≤ 60 ml]	676 (59.0%)	373 (57.5%)	340 (62.3%)	146 (54.5%)	0.153
Atrial fibrillation	429 (38.0%)	258 (40.2%)	234 (43.2%)	83 (31.2%)	<b>0.008</b>
EuroSCORE II [%]	3.7 ± 6.6	3.4 ± 4.5	5.7 ± 6.8	4.7 ± 4.3	<b>&lt; 0.001</b>
Baseline echocardiographic parameters					
LVEF					<b>&lt; 0.001</b>
> 50%	708 (62.2%)	453 (72.4%)	367 (68.6%)	195 (73.6%)	
41–50%	183 (16.1%)	80 (12.8%)	71 (13.3%)	35 (13.2%)	
31–40%	135 (11.9%)	63 (10.1%)	63 (11.8%)	24 (9.1%)	
< 30%	113 (9.9%)	30 (4.8%)	34 (6.4%)	11 (4.2%)	
Mean gradient [mmHg]	37.7 ± 18.7	34.4 ± 19.2	34.9 ± 20.7	48.1 ± 19.5	<b>&lt; 0.001</b>
CT Measurements					
Annulus area [mm <sup>2</sup> ]	498.7 ± 99.6	433.9 ± 75.2	452.0 ± 96.4	431.2 ± 61.6	<b>&lt; 0.001</b>
Annulus perimeter [mm <sup>2</sup> ]	80.4 ± 8.0	75.1 ± 6.3	76.4 ± 8.1	75.0 ± 5.2	<b>&lt; 0.001</b>
Area derived diameter [mm]	25.1 ± 2.5	23.4 ± 2.0	23.8 ± 2.5	23.4 ± 1.7	<b>&lt; 0.001</b>

Values are presented as mean ± SD or *n* (%).

Significant values are presented in bold letters

**Table 2** EOA, iEOA, DVI and MG for Balloon-Expandable SAPIEN 3

	23 (n=277)	26 (n=481)	29 (n=388)	All sizes (n=1146)	P value
Effective orifice area [cm <sup>2</sup> ]	1.47±0.45	1.74±0.50	1.86±0.58	1.72±0.54	<0.001
Effective orifice area index [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	0.86±0.29	0.93±0.28	0.94±0.31	0.92±0.29	<0.001
Doppler velocity index	0.50±0.13	0.52±0.13	0.50±0.15	0.51±0.14	<b>0.002</b>
Mean gradient [mmHg]	12.8±5.0	11.0±4.3	10.2±4.1	11.2±4.5	<0.001
Paravalvular regurgitation ≥ moderate [%]	4 (1.5%)	12 (2.5%)	8 (2.1%)	24 (2.1%)	0.636
Severe PPM	48(17.3%)	40 (8.3%)	49(12.6%)	137 (12%)	<0.001

Values are presented as mean ± SD or n (%)

Significant values are presented in bold letters

**Table 3** EOA, iEOA, DVI and MG for Self-expanding ACU RATE Neo

	S (n=211)	M (n=282)	L (n=156)	All sizes (n=649)	P value
Effective orifice area [cm <sup>2</sup> ]	1.72±0.49	1.85±0.49	2.11±0.66	1.87±0.55	<0.001
Effective orifice area index [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.01±0.31	1.04±0.28	1.11±0.36	1.05±0.31	0.007
Doppler velocity index	0.62±0.15	0.63±0.14	0.65±0.14	0.63±0.14	0.069
Mean gradient [mmHg]	9.1±4.3	7.5±3.5	6.6±2.9	7.8±3.8	<0.001
Paravalvular regurgitation ≥ moderate [%]	13 (6.3%)	27 (9.6%)	20 (13.1%)	60 (9.4%)	0.090
Severe PPM	10 (4.7%)	7 (2.5%)	7 (4.5%)	24 (3.7%)	0.352

Values are presented as mean ± SD or n (%)

**Table 4** EOA, iEOA, DVI and MG for Self-Expanding Evolut R / Pro

	23 (n=34)	26 (n=174)	29 (n=213)	34 (n=125)	All sizes (n=546)	P value
Evolut R effective orifice area [cm <sup>2</sup> ]	1.42±0.43	1.82±0.44	1.87±0.57	2.11±0.68	1.88±0.58	<0.001
Effective orifice area index [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	0.84±0.29	1.09±0.30	1.04±0.34	1.08±0.36	1.05±0.33	<0.001
Doppler velocity index	0.57±0.19	0.68±0.15	0.62±0.16	0.58±0.17	0.63±0.17	<0.001
Mean gradient [mmHg]	12.3±5.5	7.4±3.8	7.7±3.8	6.9±4.1	7.7±4.1	<0.001
Paravalvular regurgitation ≥ moderate [%]	0 (0.0%)	5 (2.9%)	10 (4.7%)	12 (9.6%)	27 (5.0%)	<b>0.044</b>
Severe PPM	11 (32.4%)	3 (1.7%)	11 (5.2%)	7 (5.6%)	32 (5.9%)	<0.001
Evolut Pro	n=0	n=89	n=179	n=0	n=268	
Effective orifice area [cm <sup>2</sup> ]	NA	1.75±0.50	1.99±0.55	NA	1.91±0.54	<0.001
Effective orifice area index [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	NA	1.03±0.30	1.09±0.32	NA	1.07±0.31	0.307
Doppler velocity Index	NA	0.67±0.16	0.65±0.16	NA	0.66±0.16	0.148
Mean gradient [mmHg]	NA	9.2±5.7	7.9±4.0	NA	8.4±4.6	0.160
Paravalvular regurgitation ≥ moderate [%]	NA	5 (5.7%)	10 (5.6%)	NA	15 (5.7%)	1.00
Severe PPM	NA	10 (11.2%)	6 (3.4%)	NA	16 (6.0%)	0.010

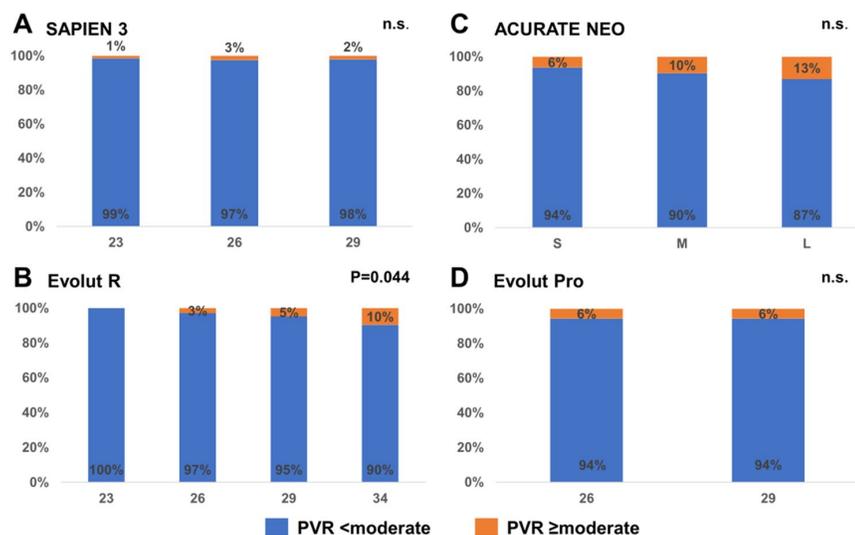
Values are presented as mean ± SD or n (%)

Significant values are presented in bold letters

and Pro (23, 26 mm) THVs, respectively. For all valves, EOA and EOAI increased significantly with rising label valve size while mean gradients decreased. The incidence of PVR ≥ moderate was low in S3 THV without differences between valve sizes (1, 3, and 2% for 23, 26, and 29 mm valves, respectively;  $p=0.636$ ). In Neo devices, the rate of PVR ≥ moderate increased numerically with increasing valve sizes without reaching statistical significance

(6, 10, 13% for S, M, L valves, respectively;  $p=0.090$ ). Relevant PVR differed significantly in ER treated patients depending on valve size, with more patients exhibiting PVR ≥ moderate with increasing label valve size (0, 3, 5, 10% for ER 23, 26, 29 and 34 mm, respectively;  $p=0.044$ ). The rate of relevant PVR was identical for 26 and 29 mm Pro THV (6%,  $p=1.00$ ; Fig. 2A–D). Rates of severe PPM

**Fig. 2** Paravalvular regurgitation  $\geq$  moderate by Valve Type and Label Size. PVR  $\geq$  moderate is rare in patients treated with **A** SAPIEN 3 valves (1, 3, 2%;  $p=0.636$ ). PVR rises significantly with increasing valve size for **B** Evolut R devices (0, 3, 5, 10%;  $p=0.044$ ) and in different sizes of **C** ACURATE neo valves (6, 10, 13%;  $p=0.090$ ) without reaching statistical significance. PVR is identical in **D** 26, 29 mm Evolut Pro devices (6%;  $p=1.0$ ) (*n.s* not significant, PVR paravalvular regurgitation)



were the highest in SAPIEN 3 THVs (12%  $p < 0.001$ ) and lowest in NEO devices (3.7%  $p = 0.352$ ).

**Hemodynamics in relation to quintiles of native aortic annulus area**

The study cohort was divided into quintiles based on CT-assessed native aortic annulus area (1st Quintile: 247.10–381.50 mm<sup>2</sup>; 2nd Quintile: 381.51–429.92 mm<sup>2</sup>; 3rd Quintile: 429.93–480.70 mm<sup>2</sup>; 4th Quintile: 480.71–547.64 mm<sup>2</sup>; 5th Quintile: 547.65–862.20 mm<sup>2</sup>). Table 5 presents the EOA, EOAI, DVI, MG, as well as rates of  $\geq$  moderate PVR and severe PPM of the four different THVs over quintiles of native annular anatomy. With increasing annulus size, EOA rose significantly in S3 ( $p < 0.001$ ), Neo ( $p < 0.001$ ) and ER ( $p = 0.011$ ) devices while MG decreased ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.635$  for S3, Neo, ER respectively). In Pro treated patients, EOA ( $p = 0.180$ ) tended to rise simultaneously with aortic annulus area while DVI ( $p = 0.142$ ) and MG ( $p = 0.744$ ) decreased numerically without reaching statistical significance.

**Comparison of valve types by quintiles of native aortic annulus area**

The hemodynamics of different valve types were compared within each quintile of native annular anatomy. Significant differences in terms of EOA/EOAI and MG between BE and SE THVs were observed with generally higher EOA/EOAI and lower MG for SE devices among different quintiles of annular dimensions ( $p < 0.05$  for all comparisons: Table 5; Fig. 3). Severe PPM was subsequently more frequent in patients treated with S3 compared to SE THVs among all quintiles (Fig. 4).

DVI was significantly higher in SE than BE THV among all quintiles of annular dimensions ( $p < 0.001$ ; Fig. 3B). The S3 presented with the highest post procedural MG ( $p < 0.001$ ; Fig. 3D).

In the first quintile, rates of  $\geq$  moderate PVR were similar between all THVs ( $p = 0.185$ ) while significant differences were observed in the other four quintiles. Thereby, the incidence of PVR  $\geq$  moderate was lowest in S3 treated patients. In contrast, Neo devices showed the highest incidence of  $\geq$  moderate PVR in the 2nd, 3rd and 4th quintiles while ER and Pro presented with similar occurrences. In the second quintile, Pro THV had a higher proportion of  $\geq$  moderate PVR compared to ER (7 vs. 3%) albeit this difference was statistically not significant ( $p = 1.00$ ). The lower rate of relevant PVR in S3 treated patients compared to SE THV treated patients was most pronounced in the largest quintile ( $> 547.65$  mm<sup>2</sup>) (2 vs. 12, 11, 14% for S3 vs. Neo, ER, Pro respectively;  $p < 0.001$ , Fig. 5). Post-hoc analysis of different valve types confirmed that differences in EOA, EOAI, DVI and MG were largely driven by comparison of S3 THV compared to all SE devices while there were only few differences within the group of SEV THVs. Only in the fifth quintile ( $> 547.65$  mm<sup>2</sup>), there was no significant difference in EOA between SE and BE THVs ( $p > 0.05$  for all comparisons). Rates  $\geq$  moderate PVR were similar for ER and S3 in the lower four quintiles, while both THVs presented with significantly different rates in the fifth quintile ( $p < 0.05$ ). The rate of relevant PVR was similar between NEO and S3 in the first quintile ( $p = 0.81$ ) but not in larger annuli (all  $p < 0.05$ ). ER and Pro THVs presented with similar rates of  $\geq$  moderate PVR (all  $p > 0.05$ ).

**Table 5** Reference values for valve types by quintiles of native annulus area

	247.10 to 381.50 mm <sup>2</sup>	381.51 to 429.92 mm <sup>2</sup>	429.93 to 480.70 mm <sup>2</sup>	480.71 to 547.64 mm <sup>2</sup>	547.65 to 862.2 mm <sup>2</sup>	<i>P</i> values
SAPIEN 3	<i>n</i> = 148	<i>n</i> = 171	<i>n</i> = 203	<i>n</i> = 253	<i>n</i> = 371	
EOA [cm <sup>2</sup> ]	1.48 ± 0.39	1.59 ± 0.53	1.69 ± 0.48	1.76 ± 0.52	1.86 ± 0.59	<b>&lt; 0.001</b>
EOAi	0.88 ± 0.25	0.89 ± 0.33	0.92 ± 0.27	0.92 ± 0.28	0.94 ± 0.32	0.239
DVI	0.50 ± 0.12	0.51 ± 0.14	0.51 ± 0.13	0.51 ± 0.14	0.50 ± 0.15	0.104
Mean gradient	12.1 ± 4.9	12.0 ± 4.9	11.2 ± 4.4	10.8 ± 4.0	10.6 ± 4.5	<b>0.001</b>
PVR ≥ moderate	4 (2.8%)	4 (2.4%)	1 (0.5%)	7 (2.8%)	8 (2.2%)	0.387
Severe PPM	23 (15.5%)	26 (15.2%)	17 (8.4%)	28 (11.1%)	43 (11.6.0%)	<b>0.182</b>
ACURATE NEO	<i>n</i> = 178	<i>n</i> = 158	<i>n</i> = 143	<i>n</i> = 129	<i>n</i> = 41	
EOA [cm <sup>2</sup> ]	1.70 ± 0.46	1.81 ± 0.52	1.97 ± 0.58	2.08 ± 0.61	1.79 ± 0.55	<b>&lt; 0.001</b>
EOAi [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	0.99 ± 0.27	1.05 ± 0.32	1.09 ± 0.32	1.11 ± 0.34	0.95 ± 0.29	<b>&lt; 0.001</b>
DVI	0.62 ± 0.15	0.63 ± 0.14	0.65 ± 0.16	0.64 ± 0.14	0.62 ± 0.13	0.485
Mean gradient	9.0 ± 3.7	8.4 ± 4.22	6.7 ± 3.6	6.6 ± 2.9	8.3 ± 3.1	<b>&lt; 0.001</b>
PVR ≥ moderate	11 (6.4%)	15 (9.6%)	15 (10.6%)	14 (10.9%)	5 (12.2%)	0.515
Severe PPM	9 (5.1%)	8 (5.1%)	1(0.7%)	4 (3.1%)	2 (4.9%)	0.133
Evolut R	<i>n</i> = 136	<i>n</i> = 119	<i>n</i> = 97	<i>n</i> = 91	<i>n</i> = 103	
EOA [cm <sup>2</sup> ]	1.71 ± 0.43	1.89 ± 0.53	1.90 ± 0.52	1.93 ± 0.68	2.03 ± 0.69	<b>0.011</b>
EOAi [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.04 ± 0.29	1.07 ± 0.33	1.06 ± 0.32	1.04 ± 0.38	1.05 ± 0.35	0.754
DVI	0.67 ± 0.16	0.67 ± 0.17	0.62 ± 0.16	0.58 ± 0.17	0.56 ± 0.16	<b>&lt; 0.001</b>
Mean gradient	8.1 ± 4.6	7.9 ± 3.9	7.4 ± 3.7	7.3 ± 3.8	7.7 ± 4.6	0.635
PVR ≥ moderate	3 (2.2%)	4 (3.4%)	4 (4.2%)	5 (5.5%)	11 (10.8%)	0.058
Severe PPM	10 (7.4%)	7 (5.9%)	4 (4.1%)	8 (8.8%)	3 (2.9%)	0.390
Evolut Pro	<i>n</i> = 62	<i>n</i> = 72	<i>n</i> = 79	<i>n</i> = 48	<i>n</i> = 7	
EOA [cm <sup>2</sup> ]	1.80 ± 0.52	1.85 ± 0.50	1.94 ± 0.52	2.08 ± 0.66	1.92 ± 0.23	0.180
EOAi [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.06 ± 0.32	1.06 ± 0.29	1.06 ± 0.30	1.11 ± 0.39	1.03 ± 0.11	1.0
DVI	0.69 ± 0.14	0.66 ± 0.17	0.64 ± 0.16	0.65 ± 0.17	0.57 ± 0.07	0.142
Mean gradient	9.0 ± 5.9	8.3 ± 4.0	8.5 ± 4.4	7.8 ± 4.2	6.6 ± 2.5	0.744
PVR ≥ moderate	4 (6.6%)	5 (7.0%)	3 (3.8%)	2 (4.2%)	1 (14.3%)	0.586
Severe PPM	6 (9.7%)	5 (6.9%)	4 (5.1%)	1 (2.1%)	0 (0%)	0.546
<i>P</i> values						
EOA [cm <sup>2</sup> ]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.034	
EOAi [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.017	
DVI	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
Mean gradient	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
PVR ≥ moderate	0.185	0.021	< 0.001	0.013	< 0.001	
Severe PPM	0.100	0.005	0.007	0.015	0.025	

Significant values are presented in bold letters

Values are mean ± SD or *n* (%). *P*-values are reported for comparisons between the different valve types within each quintile

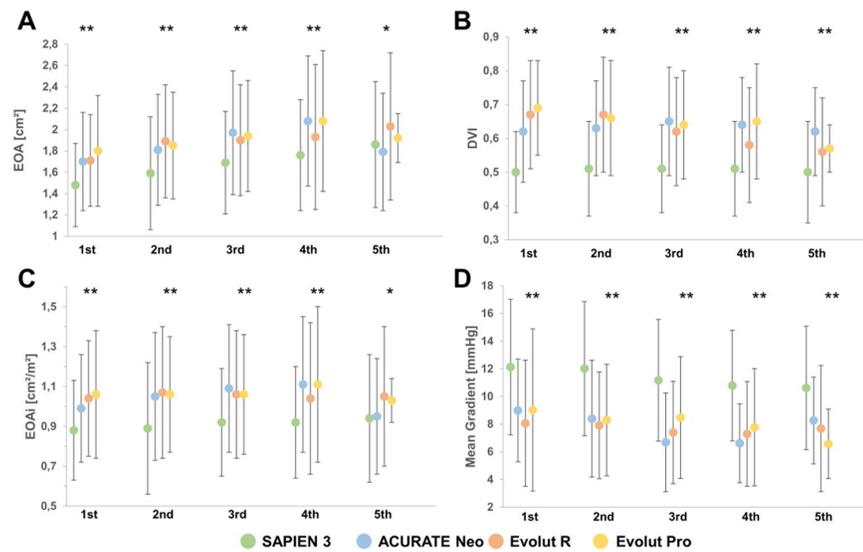
\**DVI* doppler velocity index, †*EOA* effective orifice area, ‡*EOAi* effective orifice area indexed, §*PPM* patient-prosthesis mismatch, || *PVR* para-valvular regurgitation

## Discussion

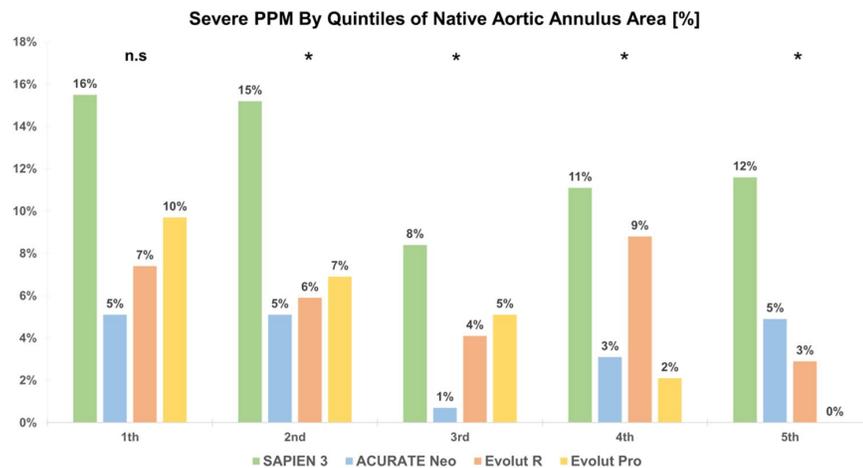
The present study represents the to date largest multi-center, real-world registry with comparative data of post-procedural hemodynamics of different SE and BE valve types both by valve type and label size, and also by quintiles of native annular dimensions. The main findings of

our investigation are (1) SE THV provide superior hemodynamics in terms of larger EOA, EOAi, DVI, lower MG and lower rates of measured PPM in small annular dimensions, however, at the cost of higher rates of PVR ≥ moderate compared to BE THV. (2) Hemodynamic advantages seen with SE THV fade with increasing annulus size, whereas the rate of ≥ moderate PVR is significantly

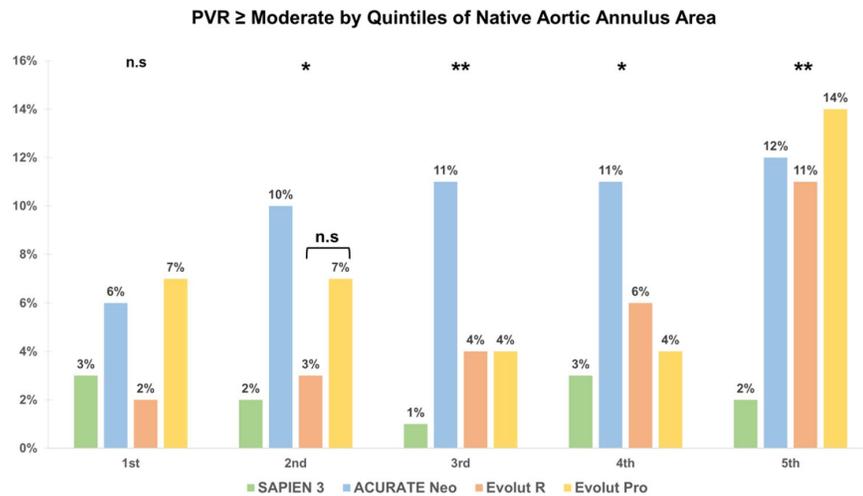
**Fig. 3** EOA, EOAi, DVI and Mean Gradient by Quintiles of Native Aortic Annulus Area (Central Illustration) EOA, EOAi are generally higher in SE compared to BE devices among the first four quintiles ( $p < 0.001$ ). Differences between valve types are less pronounced in the largest quintile but still reach statistical significance ( $p = 0.034$ ,  $p = 0.017$  for EOA, EOAi). DVI is higher with SE compared to BE devices ( $p < 0.001$ ), while MG ( $p < 0.001$ ) are lower among all annular dimensions. (DVI doppler velocity index, EOA effective orifice area, EOAi effective orifice area index, MG mean gradient) (\*\* $p < 0.001$ , \* $p < 0.05$ )



**Fig. 4** Severe Patient-Prosthesis Mismatch by Quintiles of Native Aortic Annulus Area. Among all Quintiles, severe PPM occurred less frequently in all self-expanding devices compared to S3 ( $p = 0.010$ ,  $p = 0.005$ ,  $p = 0.007$ ,  $p = 0.015$ ,  $p = 0.025$ ). (n.s not significant, PPM=patient prosthesis mismatch), (\*\* $p < 0.001$ , \* $p < 0.05$ )



**Fig. 5** Paravalvular regurgitation  $\geq$  moderate by Quintiles of Native Aortic Annulus Area. In the first quintile PVR  $\geq$  moderate is similar in all THVs ( $p = 0.185$ ). S3 presented with constantly low rates of  $\geq$  moderate PVR whereas Neo averaged the highest rates of PVR  $\geq$  moderate. ER/Pro presented with similar rates of relevant PVR with only slightly higher values than S3 THVs in the first four quintiles. In the largest quintile  $\geq$  moderate PVR was significantly lower with S3 compared to SE devices (2 vs. 12, 11, 14% ( $p = 0.013$ )) (PVR paravalvular regurgitation) (\*\* $p < 0.001$ , \* $p < 0.05$ )



higher in patients treated with SE TAVR in large annuli (> 547.65mm<sup>2</sup>).

### Normative hemodynamic parameters by valve type and size

Reference data for expected post-procedural echo parameters by valve types and sizes are crucial in the evaluation of THV function. Previously, Hahn et al. proposed reference values for normal valve function of S3 and ER THV derived from the randomized PARTNER II trial and nested SAPIEN 3 registry and Core Valve Evolut R randomized trial, respectively [14]. The strength of that work is the high quality of core-lab assessed data, however derived from highly selected trial patients. In contrast to that controlled study population, we compiled non-randomized, real-world data based on an all-comers population without any predefined inclusion or exclusion criteria, reflecting real-world practice. Despite these differences, the assessed normative parameters showed high accordance in terms of EOA and MG for S3 THV. Smaller real-world registries have observed minor differences with higher EOA and lower MG [15, 16]. For ER and Neo, similar hemodynamics in terms of EOA and single-digit MG were reported in the Evolut R U.S. Study and the SAVI-TF registry, respectively [17, 18]. Hemodynamic data on the Evolut Pro is still limited yet comparable to our findings [19].

### Comparison of BE and SE THVs by quintiles of aortic annulus area

We compared the hemodynamics of BE and SE devices among different quintiles of native annulus dimensions to account for differences in sizing algorithms. As expected, EOA, EOA<sub>i</sub> and DVI were significantly higher and MG lower with SE THV compared to BE THV over all quintiles. The different prosthesis design with intraannular (BE) versus supraannular (SE) positioning of valve leaflets may be accountable for the hemodynamic variations seen between SE and BE THV [6, 20, 21]. Interestingly, these differences were more pronounced in smaller quintiles and attenuated with increasing annulus size, as reported similarly in two small previous studies comparing SE and BE devices [15, 22].

As a consequence of lower MG and larger EOA, the incidence of severe PPM was significantly lower after SE TAVR over all quintiles, in line with recent studies [7, 23]. The impact of PPM on outcomes after TAVR has been of current debate. In this study, PPM was calculated using measured iEOA instead of the predicted iEOA derived from reference values of normal valve function. There is an ongoing debate about the value of measured vs. predicted PPM with so far inconclusive results. After SAVR, predicted severe PPM has

been associated with recurrence of heart failure symptoms and higher mortality [24, 25]. However, its consequence after TAVR remains controversial [26–28]. Recently published work confirmed the association of PPM and mortality after SAVR, but did not show such association after both BE and SE TAVR [29, 30]. Nevertheless, preventing PPM by larger EOA may be of high importance as the rates of PVR fall with new iterations of THVs and TAVR indications extend towards younger and healthier patients with a presumably longer life expectancy and higher level of activity.

PVR ≥ moderate has been associated with impaired outcomes post TAVR [31, 32] and defines unsuccessful device implantation in VARC-2. Consequently, the prevention of relevant PVR has been a major issue over the last years [9, 20, 21], leading to the development of dedicated sealing-mechanisms. In our study, SE valves presented with higher rates of ≥ moderate PVR compared to the S3 (S3: 2.1%; ER: 5.0%; Pro: 5.7%), with highest rates after TAVR with Neo (9.4%). For Neo, similar rates of PVR ≥ moderate have been recently described in the SCOPE 2 trial (9.6%) [33], whereas real-world studies showed substantially lower rates [6, 18]. Varying rates of ≥ moderate PVR have been reported within the literature, with a trend towards lower rates with newer generations of SE valves compared to previous generations [19, 34]. The difference in PVR rates was most pronounced in patients within the highest quintile of annulus area with rates of relevant PVR > 10% in all SE prostheses (S3: 2 vs. 12, 11, 14% for NEO, ER, Pro respectively; *p* < 0.001). However, results of the recent CHOICE Extend Registry indicate improved sealing mechanisms in SE THVs as there was no significant difference in any PVR between S3 and ER THVs in large and small annuli [35]. Rates of PVR were comparable between ER and Pro with a numerical trend to higher rates after Pro TAVI, most probably due to an inherent selection bias choosing a Pro valve in patients with higher calcium burden and thus higher anticipated PVR risk.

Based on the data of this study, SE TAVR may provide superior hemodynamics in terms of lower MG and consequently larger EOA in small and intermediate annular dimension at the cost of higher PVR rates. Whether improvements in valve design like the recent introduction of the Evolut Pro plus 34 mm or Accurate neo 2 may overcome the higher rate of relevant PVR in larger annular dimensions remains to be seen.

### Limitations

Since this is a retrospective multicenter analysis, typical limitations apply. We included an all-comers population, and the choice of THV was at the discretion of each local heart team. Thus, confounding variables that may influence THV hemodynamics cannot be excluded and must be taken into consideration. For instance, we cannot provide

information on degree and distribution of aortic valve calcification. Moreover, hemodynamic echo parameters were site assessed, lacking a central core lab. Recent investigations proposed a potential discordance between invasive and echocardiographic transvalvular gradients post TAVR, especially in small BE THVs which have been reported to have lower mean gradients when measured invasively due to the phenomenon of pressure recovery [36]. However, post TAVR echocardiography remains the most common and practical method in the evaluation of post TAVR THV functioning and the role of invasive measurements remains to be defined. Finally, patient numbers and characteristics vary within the different groups and quintiles which may have influenced the observed results. We could not analyze data on 23 mm Pro devices owing to the small study cohort. Also, the presented post-hoc analyzes may lack appropriate statistical power to derive relevant conclusions.

## Conclusions

Our results suggest that TAVR with SE rather than BE devices may be beneficial in patients with small aortic annular dimensions as they provide larger EOAs and EOAs. Subsequently, severe PPM was less frequent with SE devices. MG were lower with SE compared to BE THVs while nearly comparable rates of  $\geq$  moderate PVR were achieved. In contrast, it may be reasonable to select either valve type with increasing annulus sizes as differences in hemodynamics attenuate. In fact, it may even be preferable to implant BE devices in patients with extremely large annuli ( $> 547.64 \text{ mm}^2$ ) as the occurrence of relevant PVR is significantly lower. The herein risen hemodynamic data may also be extremely helpful in the evaluation of long-term valve function and the early evaluation of structural valve deterioration.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. M.A. was supported by German Research Foundation (DFG) (CRC TRR259–397484323).

## Declarations

**Conflict of interest** Dr. Adam reports personal fees from Edwards Lifescience and Boston Scientific, grants and personal fees from Medtronic during the conduct of the study. Dr. Ludwig received travel compensations by Edwards Lifesciences. Dr. Schofer reports personal fees from Boston Scientific and non-financial support from Abbott and Edwards Lifesciences. Dr. Iliadis has received travel support by Abbott and consultant honoraria by Abbott and Edwards Lifesciences.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes

were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S (2010) Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363(17):1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR (2011) Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364(23):2187–2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, Investigators P (2019) Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 380(18):1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut I (2019) Low risk trial, transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 380(18):1706–1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, Investigators P (2016) Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 374(17):1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
- Mauri V, Kim WK, Abumayyaleh M, Walther T, Moellmann H, Schaefer U, Conradi L, Hengstenberg C, Hilker M, Wahlers T, Baldus S, Rudolph V, Madershahian N, Rudolph TK (2017) Short-term outcome and hemodynamic performance of next-generation self-expanding versus balloon-expandable transcatheter aortic valves in patients with small aortic annulus. *Circ Cardiovasc Interv* 10(10):e005013. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005013>
- Okuno T, Khan F, Asami M, Praz F, Heg D, Winkel MG, Lanz J, Huber A, Gräni C, Räber L, Stortecky S, Valgimigli M, Windecker S, Pilgrim T (2019) Prosthesis-patient mismatch following transcatheter aortic valve replacement with supra-annular and intra-annular prostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 12(21):2173–2182. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.027>

8. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, Holzamer A, Walther T, Mayr PN, Joner M, Kasel AM, Trenkwalder T, Michel J (2017) Multicenter comparison of novel self-expanding versus balloon-expandable transcatheter heart valves. *JACC Cardiovasc Interv* 10(20):2078–2087. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.026>
9. Costa G, Criscione E, Reddavid C, Barbanti M (2020) Balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve replacement: a comparison and evaluation of current findings. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 18(10):697–708. <https://doi.org/10.1080/14779072.2020.1807326>
10. Todaro D, Picci A, Barbanti M (2017) Current TAVR devices. *Card Interv Today* 11:53–58
11. Francone M, Budde RJP, Bremerich J, Dacher JN, Loewe C, Wolf F, Natale L, Pontone G, Redheuil A, Vliegenthart R, Nikolaou K, Gutberlet M, Salgado R (2020) CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting—a consensus document by the European society of cardiovascular radiology (ESCR). *Eur Radiol* 30(5):2627–2650. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06357-8>
12. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFebvre M, Miller F Jr, Otto CM (2017) Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European association of cardiovascular imaging and the American society of echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18(3):254–275
13. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB, Valve C (2012) Academic research, updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document. *EuroIntervention: J EuroPCR Collab with the Working Group on Interv Cardiol of the Eur Soc of Cardiol* 8(7):782–795. <https://doi.org/10.4244/eijv8i7a121>
14. Hahn RT, Leipsic J, Douglas PS, Jaber WA, Weissman NJ, Pibarot P, Blanke P, Oh JK (2019) Comprehensive echocardiographic assessment of normal transcatheter valve function. *JACC: Cardiovasc Imaging* 12(1):25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.010>
15. Kanso M, Kibler M, Hess S, Rischner J, Plataras P, Kindo M, Hoang M, De Poli F, Leddet P, Petit H, Zeyons F, Trinh A, Matsushita K, Morel O, Ohlmann P (2021) Effective orifice area of balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve prostheses: an echo doppler comparative study. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm10020186>
16. Külling M, Külling J, Wyss C, Hürlimann D, Reho I, Salzberg S, Bühler I, Noll G, Grünenfelder J, Corti R, Biaggi P (2018) Effective orifice area and hemodynamic performance of the transcatheter Edwards Sapien 3 prosthesis: short-term and 1-year follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19(1):23–30. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew301>
17. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, Harrison JK, Hughes GC, Kodali S, George I, Deeb GM, Chetcuti S, Kipperman R, Brown J, Qiao H, Slater J, Williams MR (2017) Early clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis who are suboptimal for surgery: results of the evolut R U.S. study. *JACC: Cardiovasc Interv* 10(3):268–275. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.050>
18. Moellmann H, Hengstenberg C, Hilker M, Kerber S, Schaefer U, Rudolph T, Linke A, Franz N, Kuntze T, Nef H (2018) Real-world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30-day outcomes of 1,000 patients enrolled in the SAVI TF registry. *EuroIntervention: J EuroPCR Collab Working Group Interv Cardiol European Soc Cardiol* 13(15):e1764–e1770. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00628>
19. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, Khabbaz K, Reardon MJ, Kleiman NS, Yakubov SJ, Watson D, Kodali S, George I (2018) Early outcomes with the Evolut PRO repositionable self-expanding transcatheter aortic valve with pericardial wrap. *JACC: Cardiovasc Interv* 11(2):160–168. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.10.014>
20. Costa G, Buccheri S, Barbanti M, Picci A, Todaro D, Di Simone E, La Spina K, D'Arrigo P, Criscione E, Nastasi M, Sgroi C, Tamburino C (2020) Outcomes of three different new generation transcatheter aortic valve prostheses. *Catheter Cardiovasc Interv* 95(3):398–407. <https://doi.org/10.1002/ccd.28524>
21. Enríquez-Rodríguez E, Amat-Santos IJ, Jiménez-Quevedo P, Martín-Morquero I, Tirado-Conte G, Pérez-Vizcayno MJ, de Diego JGG, Arnold R, Aldazábal A, Rojas P (2018) Comparison of the hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus self-expandable Evolut R transcatheter valve: a case-matched study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 71(9):735–742. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.025>
22. Rogers T, Steinvil A, Gai J, Torguson R, Koifman E, Kiramijyan S, Negi S, Lee SY, Okubagzi P, Satler LF (2017) Choice of balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve impacts hemodynamics differently according to aortic annular size. *Am J Cardiol* 119(6):900–904. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.044>
23. Abdelghani M, Allali A, Kaur J, Hemetsberger R, Mehilli J, Neumann FJ, Frerker C, Kurz T, El-Mawardi M, Richardt G, Abdel-Wahab M (2019) Impact of prosthesis-iteration evolution and sizing practice on the incidence of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 93(5):971–979. <https://doi.org/10.1002/ccd.27977>
24. Zorn GL 3rd, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, Kleiman NS, Oh JK, Popma JJ, Adams D, Huang J, Reardon MJ (2016) Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: a randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 151(4):1014–22. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.070>
25. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, Kodali SK, Mack MJ, Thourani VH, Miller DC, Svensson LG, Herrmann HC, Smith CR, Rodés-Cabau J, Webb J, Lim S, Xu K, Hueter I, Douglas PS, Leon MB (2014) Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 64(13):1323–1334. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1195>
26. Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, Stebbins A, Vemulapalli S, Desai ND, Malenka DJ, Thourani VH, Rymer J, Kosinski AS (2018) Prosthesis-patient mismatch in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the STS/ACC TVT registry. *J Am Coll Cardiol* 72(22):2701–2711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.001>
27. Seoudy H, Gübefeld N, Frank J, Freitag-Wolf S, Lutter G, Eden M, Rangrez AY, Kuhn C, Frey N, Frank D (2019) Incidence and impact of prosthesis-patient mismatch following transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 108(6):660–668. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1394-0>
28. Compagnone M, Marchetti G, Taglieri N, Ghetti G, Bruno AG, Orzalkiewicz M, Marrozzini C, Reggiani M-LB, Palmerini T, Galìè N (2020) Long-term outcome of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol* 318:27–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.033>
29. Tang GH, Sengupta A, Alexis SL, Bapat VN, Adams DH, Sharma SK, Kini AS, Kodali SK, Ramlawi B, Gada H (2021) Outcomes of prosthesis-patient mismatch following supra-annular transcatheter aortic valve replacement: from the STS/ACC TVT registry.

- Cardiovasc Interv 14(9):964–976. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.03.040>
30. Ternacle J, Pibarot P, Herrmann HC, Kodali S, Leipsic J, Blanke P, Jaber W, Mack MJ, Clavel M-A, Salaun E (2021) Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement in the PARTNER 2 trial and registry. *Cardiovasc Interv* 14(13):1466–1477. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.03.069>
  31. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, Rihal CS, Zajarias A, Doshi D, Davidson M, Tuzcu EM, Stewart W, Weissman NJ, Svensson L, Greason K, Maniar H, Mack M, Anwaruddin S, Leon MB, Hahn RT (2014) Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J* 36(7):449–456. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu384>
  32. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Arsenault M, Beaudoin J, Bernier M, Dahou A, Khalique OK, Asch FM, Toubal O, Leipsic J, Blanke P, Zhang F, Parvataneni R, Alu M, Herrmann H, Makkar R, Mack M, Smalling R, Leon M, Thourani VH, Kodali S (2017) Association of paravalvular regurgitation with 1-year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3 valve. *JAMA Cardiol* 2(11):1208–1216. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3425>
  33. Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, Scholtz S, Hildick-Smith D, Cunnington M, Wolf A, Barbanti M, Tchetchè D, Garot P (2020) Comparison of self-expanding bioprostheses for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: SCOPE 2 randomized clinical trial. *Circulation* 142(25):2431–2442. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051547>
  34. Thiele H, Kurz T, Feistritzer H-J, Stachel G, Hartung P, Eitel I, Marquetand C, Nef H, Doerr O, Lauten A, Landmesser U, Abdel-Wahab M, Sandri M, Holzhey D, Borger M, Ince H, Öner A, Meyer-Saraei R, Wienbergen H, Fach A, Frey N, König IR, Vonthein R, Rückert Y, Funkat A-K, de Waha-Thiele S, Desch S (2020) Investigators, comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J* 41(20):1890–1899. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa036>
  35. Abdelghani M, Mankerious N, Allali A, Landt M, Kaur J, Sulimov DS, Merten C, Sachse S, Mehilli J, Neumann FJ, Frerker C, Kurz T, El-Mawardy M, Richardt G, Abdel-Wahab M (2018) Bioprosthetic valve performance after transcatheter aortic valve replacement with self-expanding versus balloon-expandable valves in large versus small aortic valve annuli: insights from the CHOICE trial and the CHOICE-extend registry. *JACC Cardiovasc Interv* 11(24):2507–2518. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.050>
  36. Bavry AA, Aalaei-Andabili SH, Okuno T, Kumbhani DJ, Stortucky S, Asami M, Lanz J, Windecker S, Pilgrim T (2020) Transvalvular gradients for balloon-expandable and self-expanding valves. *J Invasive Cardiol* 32(10):E258–E260

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die postinterventionellen, echokardiographischen Parameter der verschiedenen Klappentypen SAPIEN 3, Evolut R, Evolut Pro und ACURATE Neo in Relation zur Aortenannulusgröße der PatientInnen analysiert. Selbstexpandierende und ballonexpandierbare Klappen wurden in Hinblick auf ihre Klappenhämodynamik verglichen. Die Hauptergebnisse waren dabei:

- 1) Selbstexpandierende Klappen bieten eine günstigere Hämodynamik mit niedrigeren Druckgradienten bei gleichzeitig größeren Klappenöffnungsflächen und DVI verglichen mit ballonexpandierbaren Klappen. Die hämodynamischen Vorteile reduzieren sich mit zunehmender Annulusgröße.
- 2) Selbstexpandierende Klappen zeigen in allen Quintilen niedrigere Druckgradienten als ballonexpandierbare Klappen.
- 3) Selbstexpandierende Klappen zeigen in allen Quintilen eine niedrigere Rate an hochgradigem, gemessenen PPM verglichen mit ballonexpandierbaren Klappen.
- 4) Die Rate an  $\geq$  moderater PVL ist mit selbstexpandierenden Klappen, insbesondere in großen Anuli ( $> 547,65\text{mm}^2$ ), signifikant höher als mit ballonexpandierbaren Klappen.

### 4.1. Klappenhämodynamik in Relation zur nativen Aortenannulusgröße

In der vorliegenden Studie wurde die Klappenhämodynamik von selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappen innerhalb von Quintilen der Aortenannulusgröße verglichen. Dies ermöglichte einen unabhängigen Vergleich von vorgegebenen Labelgrößen der Hersteller. Dabei zeigte sich, dass eine TAVI mit selbstexpandierenden Klappen in größeren Klappenöffnungsflächen, höheren DVI und niedrigeren Druckgradienten resultierte als eine TAVI mit der ballonexpandierbaren Klappe SAPIEN 3. Diese hämodynamischen Unterschiede könnten durch die supraannuläre Lokalisation der Neosegel bei selbstexpandierenden Klappen begründet sein, wodurch eine größere Klappenöffnungsfläche ermöglicht wird. Dahingegen sind die Segel einer ballonexpandierbaren Klappe intraannulär lokalisiert.

Es ist in der Literatur bereits beschrieben, dass insbesondere PatientInnen mit kleinen Aortenannuli von der Implantation einer selbstexpandierenden Klappe profitieren könnten, da dies mit einer günstigeren Hämodynamik einhergeht. So zeigten Mauri et al. und Okuyama et al., dass eine TAVI mit einer selbstexpandierenden Klappenprothese in niedrigeren mittleren Druckgradienten, größeren Klappenöffnungsflächen und geringeren Raten an hochgradigem Patienten-Prothesen-Mismatch resultierte als mit einer ballonexpandierbaren Klappe.<sup>62,75</sup> Analog dazu zeigte sich im ersten Quintil unserer Studie

(Anulusfläche < 381,50 mm<sup>2</sup>), dass eine TAVI mit der Evolut R, Evolut Pro oder ACURATE Neo in signifikant größeren Öffnungsflächen, höheren DVI und niedrigeren Druckgradienten resultierte als eine TAVI mit der ballonexpandierbaren S3 Klappenprothese ( $p < 0,001$ ).

Der hämodynamische Unterschied zwischen den Klappentypen ist vor allem in kleinen Anuli betont und reduziert sich mit zunehmender nativer Anulusgröße. So zeigte sich in den ersten vier Quintilen eine geringere Öffnungsfläche mit der S3 als mit den selbstexpandierenden Klappenprothesen. Im fünften Quintil (> 547,65 mm<sup>2</sup>) zeigte sich in einer Post-Hoc Analyse kein Unterschied zwischen den Klappenöffnungsfläche der S3 und der selbstexpandierenden Klappenprothesen ( $p > 0,05$ ). Im größten Quintil zeigte die ACURATE Neo die geringste Klappenöffnungsfläche (1,79 cm<sup>2</sup>). Dies könnte sich dadurch begründen lassen, dass die Sizing Range der Hersteller für die ACURATE Neo L nur bis 573 mm<sup>2</sup> reicht. Die Implantation einer ACURATE Neo Klappenprothese in besonders großen Anuli ist somit vom Hersteller limitiert.

Der Trend, dass sich die hämodynamischen Unterschiede zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappen mit zunehmender Anulusgröße reduzieren, wurde bereits von Kanso et al. und Rogers et al. beobachtet. Kanso et al. teilte dazu das Patientenkollektiv anhand der Größe des Aortenanus in drei Gruppen auf (klein, mittel, groß). Vor allem in der Gruppe von PatientInnen mit kleinen Aortenani (314-430 mm<sup>2</sup>), aber auch in der mittleren Gruppe (430-546 mm<sup>2</sup>) zeigte sich eine größere Öffnungsfläche mit der Evolut R als mit der S3. In der Gruppe mit großen Anuli (540-800 mm<sup>2</sup>), entsprechend dem 5. Quintil (> 547,65 mm<sup>2</sup>) in unserer Studie, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der S3 und Evolut R.<sup>76</sup> Rogers et al. unterteilte die Anuli der PatientInnen anhand deren Umfänge in Tertiale (< 73 mm; ≥ 73-80 mm, ≥ 80mm). In kleinen Anuli (< 73mm) zeigten sich signifikant höhere DVI, sowie niedrigere maximale Flussgeschwindigkeiten mit selbstexpandierenden Klappen. In der mittleren Gruppe zeigten sich numerisch weiterhin Unterschiede zu Gunsten der selbstexpandierenden Klappen, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Bei PatientInnen mit großen Anuli (Umfang ≥ 80mm) fand sich kein hämodynamischer Unterschied zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappentypen.<sup>77</sup>

#### **4.2. Überschätzung der echokardiographischen Druckgradienten: Das Pressure Recovery Phänomen**

In der vorliegenden Studie zeigte sich mit der ballonexpandierbaren Klappe S3 in allen Quintilen ein signifikant höherer Druckgradient als mit den selbstexpandierenden Klappenprothesen ( $p < 0,001$ ). Bisher ist nicht bestätigt, ob erhöhte Druckgradienten zu einer früheren Klappendegeneration oder einem schlechteren Outcome nach TAVI führen.<sup>78</sup>

Dennoch ist ein Druckgradient  $< 20$  mmHg gemäß VARC-3 Kriterien ein Kriterium einer erfolgreichen Klappenimplantation und ein Druckanstieg  $> 20$  mmHg deutet auf eine Klappendysfunktion hin.<sup>35</sup> Insbesondere durch das immer jünger werdende PatientInnenkollektiv mit gleichzeitig höheren Lebenserwartungen, sollten möglichst optimale hämodynamische Parameter nach TAVI angestrebt werden. Die postinterventionellen Druckgradienten können sowohl nicht-invasiv echokardiographisch als auch kathetergestützt invasiv gemessen werden. In unserer Studie wurden alle Druckgradienten nicht-invasiv durch postinterventionelle transthorakale echokardiographische Messung erhoben.

In einigen Studien ergaben sich jedoch Hinweise darauf, dass die erhobenen Messwerte der echokardiographischen und invasiven Messverfahren voneinander abweichen könnten.<sup>78-80</sup> Ursächlich für die Diskrepanz zwischen den nicht-invasiven echokardiographischen und invasiv bestimmten Druckgradienten kann das Pressure Recovery Phänomen sein. Dieses besagt, dass der echokardiographisch gemessene Druck abfällt, wenn sich die Geschwindigkeit über einer stenosierten Aortenklappe erhöht. Im Verlauf kommt es dann zu einer raschen Erholung, also einer erneuten Zunahme des Druckes bei abnehmender Geschwindigkeit.<sup>81</sup> Die Messung der Druckgradienten könnte somit verfälscht sein und in der transthorakalen Echokardiographie überschätzt werden.

In einer Studie von Abbas et al. konnte gezeigt werden, dass die invasiv gemessenen Druckgradienten, unabhängig von Klappentyp oder Klappengröße, niedriger sind als die echokardiographisch bestimmten Parameter. Es zeigte sich, dass trotz gleicher invasiv gemessener Druckwerte höhere echokardiographische Messwerte für die kleinen Klappengrößen (20 mm, 23 mm) der ballonexpandierbaren Klappen im Vergleich zu den großen Labelgrößen (26 mm, 29 mm) erhoben wurden. Hingegen bestand kein Unterschied zwischen den kleinen (23 mm, 26 mm) und großen (29 mm, 31 mm, 34 mm) Labelgrößen selbstexpandierender Klappen in der echokardiographischen Messung.<sup>78</sup>

Eine weitere Studie von Bavry et al. analysierte die postinterventionellen Druckgradienten von 499 PatientInnen sowohl nach invasiver als auch nach nicht-invasiver echokardiographischer Messung. Hier zeigte sich, dass der invasiv gemessene Druckgradient in kleinen Anuli (Durchschnittliche Fläche:  $370,7$  mm<sup>2</sup>) mit ballonexpandierbaren Klappen gleich war, wie der Gradient von selbstexpandierenden Klappen (8,1 mmHg vs. 7,4 mmHg;  $p = 0,31$ ). In mittleren Anuli (Durchschnittliche Fläche:  $464,8$  mm<sup>2</sup>) sowie großen Anuli (Durchschnittliche Fläche:  $576,3$  mm<sup>2</sup>) zeigten sich sogar niedrigere invasive Gradienten mit ballonexpandierbaren Klappen. Die postinterventionelle transthorakale Echokardiographie zeigte jedoch signifikant niedrigere Druckgradienten mit selbstexpandierenden Klappen verglichen zu ballonexpandierbaren Klappen. Die invasiv und echokardiographischen Druckmessungen unterschieden sich signifikant bei ballonexpandierbaren Klappenprothesen, während sich kein Messunterschied bei

selbstexpandierenden Klappenprothesen zeigte.<sup>79</sup> Diese Annahme wird durch eine weitere Studie unterstützt, die zeigen konnte, dass kleine und große ballonexpandierbare Klappen die gleichen invasiven Gradienten aufwiesen, jedoch kleine Klappengrößen signifikant höhere echokardiographische Druckwerte zeigten. Es ergab sich hingegen kein Unterschied bei selbstexpandierenden Klappen.<sup>80</sup>

Aus diesen Studien ließe sich schlussfolgern, dass die in dieser Arbeit erhobenen echokardiographischen Druckwerte für die ballonexpandierbare Klappe S3, insbesondere in kleinen Anuli, überschätzt sein könnten und damit niedriger sind als angenommen. Der mögliche hämodynamische Vorteil eines niedrigeren Druckgradienten mit selbstexpandierenden gegenüber ballonexpandierbaren Klappen wird durch diese Annahme in Frage gestellt. Trotz dieser möglichen Limitierung bleibt die transthorakale Echokardiographie als kostengünstiges, risikoärmeres und weit verbreitetes Verfahren der übliche Standard in der Nachsorge von TAVI-Prothesen.<sup>35</sup> Darüber hinaus zeigte sich keine Assoziation zwischen erhöhten invasiv oder echokardiographisch bestimmten Druckwerten und der 2-Jahresmortalität.<sup>78</sup>

### **4.3. Patienten-Prothesen-Mismatch**

Die Rate an hochgradigem Patienten-Prothesen-Mismatch war in unserer Studie mit der ballonexpandierbaren Klappenprothese S3 (insgesamt 12 %) in jedem Quintil höher als mit den selbstexpandierenden Klappenprothesen ( $p = 0,100$ ;  $p = 0,005$ ;  $p = 0,007$ ;  $p = 0,015$ ;  $p = 0,025$ ). Die ACURATE Neo wies die niedrigste Rate an hochgradigem PPM auf (3,8 %). Die Rate an hochgradigem Patienten-Prothesen-Mismatch war in unserer Studie vergleichbar zwischen der ER und Pro (5,9 % vs. 6,0 %). Diese Ergebnisse stimmen mit dem aktuellen Konsens überein, dass ein hochgradiges Patienten-Prothesen-Mismatch nach TAVI mit einer ballonexpandierbaren Klappe häufiger auftritt als nach Implantation einer selbstexpandierenden Klappenprothese. Dies gilt insbesondere für PatientInnen mit kleinen Aortenani.<sup>51,56,62,82</sup> Die ACURATE Neo zeichnet sich dabei durch niedrigere Raten an hochgradigem PPM aus, verglichen mit der Evolut R/Pro oder der S3.<sup>82</sup> Interessant sind diese Ergebnisse auch, weil ein PPM in der Regel mit erhöhten Druckgradienten einhergeht, die, unabhängig vom Pressure Recovery Phänomen, in unserer Arbeit vermehrt für die ballonexpandierbaren Prothesen festgestellt wurden.

Der Einfluss eines hochgradigen Patienten-Prothesen-Mismatch ist nach operativem Klappenersatz mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren postinterventionellem Outcome assoziiert.<sup>48,83</sup> Die genauen Auswirkungen nach einer TAVI sind uneindeutig, doch haben zuletzt einige Studien den negativen Effekt eines hochgradigen PPM auch nach TAVI nachgewiesen.<sup>49,83-87</sup> In der Partner A Studie war ein hochgradiges PPM ein unabhängiger Risikofaktor für die 1-Jahresmortalität in PatientInnen ohne paravalvuläre Insuffizienzen.<sup>48</sup> Durch die sich stetig ausweitenden TAVI-Indikationen und die abnehmenden Raten an

paravalvulärer Leckage mit den neuen Klappengenerationen, gewinnt die Prävention eines PPM daher an zunehmender Bedeutung.

Der unklaren Studienlage über den Einfluss eines hochgradigen PPM nach TAVI oder SAVR liegt wohlmöglich die unterschiedliche Berechnung des PPM zu Grunde. In unserer Studie wurde das gemessene PPM auf der Basis der echokardiographisch bestimmten iEOA berechnet. Die meisten Studien, die das postinterventionelle Outcome nach operativem Klappenersatz analysieren, nutzen hingegen das prognostizierte PPM. Dieses berechnet sich durch die Nutzung eines Referenzwertes für die vorhergesagte iEOA. Studien, die den Einfluss eines PPM nach TAVI analysieren, berechnen hingegen primär das echokardiographisch bestimmte, gemessene PPM.<sup>88,89</sup> Dieser konzeptuelle Unterschied könnte für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein.

In einer retrospektiven Studie mit Daten von 1088 TAVI-PatientInnen konnte gezeigt werden, dass die Rate an hochgradigem PPM nach Anwendung des prognostiziertem PPM niedriger war als nach Berechnung des gemessenen PPM (2 % vs. 21 %;  $p < 0,001$ ). Zudem zeigte sich, dass das prognostizierte, hochgradige PPM stärker mit erhöhten postinterventionellen Druckgradienten korrelierte als das gemessene.<sup>90</sup> Ternacle et al. verglichen das Auftreten des prognostizierten PPM nach SAVR und TAVI in PatientInnen, die im Partner 2A Trial oder dem Partner 2 SAPIEN 3 Register eingeschlossen wurden. Auch hier zeigte sich eine höhere Rate an hochgradigem PPM nach Berechnung des gemessenen PPM. PatientInnen, die eine TAVI erhalten haben, zeigten niedrigere Raten an hochgradigem PPM verglichen zu SAVR unabhängig von der Berechnungsmethode.<sup>89</sup>

Trotz der beschriebenen Limitationen des gemessenen gegenüber dem prognostiziertem PPM, unterstützen die Daten der vorliegenden Arbeit den bisher bekannten Forschungsstand. Es konnte demonstriert werden, dass ein hochgradiges PPM nach ballonexpandierbarer TAVI häufiger auftritt als nach Implantation einer selbstexpandierenden Klappenprothese. Die hierin erhobenen Referenzwerte der EOA [cm<sup>2</sup>] aus einem großen All-Comers TAVI-Kollektiv könnten zudem eine wichtige Ergänzung zu den Referenzwerten aus randomisierten Studien liefern.<sup>91</sup> Damit könnte in Zukunft das prognostizierte PPM vor TAVI berechnet werden und dessen Auftreten somit verhindert werden.

Darüber hinaus konnten Abdelghani et al. in einer Studie Hinweise dafür liefern, dass ein exzessives Oversizing ( $\geq 10$  %) der S3 Klappenprothese die Rate an hochgradigem Patienten-Prothesen-Mismatch deutlich verringert (ohne Oversizing 45,5 % vs. mit exzessivem Oversizing 4,0 %,  $p < 0,001$ ). Nach Oversizing wich die Rate an hochgradigem PPM nur unwesentlich von den Raten selbstexpandierender Klappenprothesen ab (Evolut R/Pro 3,5 %).<sup>51</sup> In unserer Studie wurden keine Angaben zum Grad des Oversizings analysiert, sodass diese Annahme in unserer Studie nicht bestätigt werden konnte.

#### 4.4. Paravalvuläre Leckage

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass eine TAVI mit der ballonexpandierbaren Klappe S3 in niedrigeren Raten an  $\geq$  mittelgradiger paravalvulärer Leckage resultierte als eine TAVI mit der Evolut R, Evolut Pro oder ACURATE Neo (S3: 2,1 %; ER: 5,0 %; Pro: 5,7 %; ACURATE Neo: 9,4 %). Interessanterweise zeigte sich im kleinsten Quintil ( $\leq 381,50 \text{ mm}^2$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Klappentypen ( $p = 0,185$ ). In den anderen vier Quintilen unterschieden sich die Raten an paravalvulärer Insuffizienz hingegen signifikant (2. Quintil  $p = 0,021$ ; 3. Quintil  $p < 0,001$ ; 4. Quintil  $p < 0,013$ ; 5. Quintil  $p < 0,001$ ). Im größten Quintil ( $\geq 547,65 \text{ mm}^2$ ) zeigte sich eine deutlich niedrigere Rate an  $\geq$  mittelgradiger PVL mit der S3 verglichen zu den selbstexpandierenden Klappenprothesen (2,2 % vs.  $> 10$  %;  $p < 0,001$ ).

Eine  $\geq$  moderate paravalvuläre Leckage gilt es nach TAVI zu vermeiden, denn ihr Auftreten definiert eine nicht erfolgreiche TAV-Intervention gemäß der VARC-3 Kriterien.<sup>35</sup> Darüber hinaus ist eine postinterventionelle paravalvuläre Leckage mit einem schlechteren Outcome (z. B. höhere Mortalität, höhere Rehospitalisierungsrate) nach TAVI assoziiert.<sup>92-95</sup> Das häufigere Auftreten von paravalvulären Leckagen nach Implantation von selbstexpandierenden gegenüber ballonexpandierbaren Klappenprothesen ist in der Literatur bereits beschrieben.<sup>55,96,97</sup> Diese Eigenschaft konnte somit auch in unserer Studie bestätigt werden.

Ursächlich für das unterschiedliche Auftreten von PVL ist wohlmöglich der konzeptuelle Aufbau beider Klappentypen. Selbstexpandierende Klappen üben im Vergleich zu ballonexpandierbaren Klappen eine geringere Radialkraft aus, da die Ballonexpansion an sich eine einmalige Stellkraft aufbringt.<sup>54</sup> Dadurch entstehen bei selbstexpandierenden Klappen häufiger Undichtigkeiten zwischen der Klappenprothese und der Aortenwand im LVOT. Eine hohe Kalklast der nativen Aortenklappe führt, insbesondere bei selbstexpandierenden Klappen, häufig zu paravalvulären Leckagen, da es durch den Kalk zu einer unzureichenden Expansion der Klappenprothese kommt.<sup>98-100</sup> Die in unserer Studie genannten Raten an PVL sind unter dem Wissen zu betrachten, dass wir nicht den Kalzifikationsgrad des Aortenannulus analysiert haben. Um das Problem der PVL zu adressieren, wurden in den letzten Jahren zunehmend neue Klappenprothesen entwickelt, deren Design das Auftreten verhindern soll. Dazu wurden spezielle Manschetten an den Klappen eingeführt, die eine bessere Abdichtung im LVOT ermöglichen. So besitzt die Evolut Pro gegenüber dem Vorgänger der Evolut R eine zusätzliche Abdichtungsmanschette.<sup>71</sup> Im kleinsten Quintil zeigte sich in unserer Studie kein Unterschied in der Rate an  $\geq$  mittelgradiger PVL zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren

Klappenprothesen. Ähnliche Beobachtungen machten auch Mauri et al. in einer Propensity-Score gematchten Analyse von PatientInnen mit kleinen Aortenani (Fläche: < 400 mm<sup>2</sup>). Hier zeigte sich sowohl nach Entlassung als auch ein Jahr nach TAVI kein Unterschied in der Rate an  $\geq$  moderater paravalvulärer Insuffizienz zwischen der S3 und der ACURATE Neo.<sup>62</sup> In einer multizentrischen Studie von Voigtländer et al. konnte jedoch bei PatientInnen mit kleinem Aortenannulus (Fläche: < 400mm<sup>2</sup>) eine geringere Rate an  $\geq$  milder PVL mit der ballonexpandierbaren Klappen S3 gegenüber der selbstexpandierenden Prothesen gezeigt werden ( $p = 0,04$ ).<sup>101</sup> Daten des nicht-randomisierten CHOICE-Extend Registers, in dem die Evolut R und SAPIEN 3 verglichen wurden, zeigten hingegen ebenfalls bei PatientInnen mit kleinen Aortenani (Durchmesser:  $\leq 23$  mm) keinen Unterschied in der Rate an  $\geq$  milder PVL zwischen der S3 und Evolut R (43,8 % vs. 47,1 %;  $p = 0,836$ ).<sup>102</sup> Es könnte sich daher schlussfolgern lassen, dass in kleinen Aortenani kein oder nur ein geringer Unterschied zwischen ballonexpandierbaren und selbstexpandierenden Klappen in Bezug auf das Auftreten einer paravalvulären Leckage besteht.

Interessanterweise zeigten sich in unserer Studie im fünften Quintil ( $\geq 547,65$  mm<sup>2</sup>) deutlich niedrigere Raten an paravalvulärer Insuffizienz mit der S3 als mit den selbstexpandierenden Klappenprothesen (2 % vs.  $\geq 10$  %;  $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis könnte nahelegen, dass eine TAVI mit einer ballonexpandierbaren Klappe insbesondere in großen Ani vorteilhaft ist. Die Studienlage zu dieser Annahme ist aktuell uneindeutig. Ergebnisse des CHOICE-Extend Registers zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der paravalvulären Leckage zwischen der S3 und Evolut R in großen (Durchmesser: > 23 mm) Ani (32,5 % vs. 41,7 %;  $p = 0,243$ ). Hingegen zeigte sich in einer multivariaten Regressionsanalyse ein Trend zu höheren Raten an  $\geq$  milder PVR mit der Evolut R.<sup>102</sup>

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im TAVR-Large Register, einer vergleichenden Studie der S3 29 mm oder Evolut R 34 mm. Hämodynamische Parameter von 833 PatientInnen, die einen großen Aortenannulus (Fläche: > 575 mm<sup>2</sup>) aufwiesen, wurden analysiert. Die Studie konnte zeigen, dass eine TAVI mit der Evolut R in signifikant niedrigeren Druckgradienten resultiere als mit der S3. Es zeigten sich jedoch höheren Raten an PVL (1,6 % vs. 5,9 %;  $p = 0,001$ ) mit der Evolut R. Die Klappenöffnungsflächen der Evolut R und S3 waren vergleichbar (2,0 cm<sup>2</sup> vs. 1,9 cm<sup>2</sup>;  $p = 0,374$ ). In einer gesonderten Analyse von 124 PatientInnen mit sehr großen Ani (mediane Fläche: 704 mm<sup>2</sup>) fand sich hingegen eine gleiche Rate an  $\geq$  moderater paravalvulärer Insuffizienz mit beiden Klappentypen (3,3 % vs. 3,4 %;  $p = 1,0$ ).<sup>103</sup>

Die beschriebenen Beobachtungen könnten sich unter anderem dadurch begründen lassen, dass die Radialkraft der beiden Klappentypen von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird. So konnte demonstriert werden, dass die Radialkraft einer selbstexpandierenden Klappe von der Größe des Aortenannulus abhängt, während die Radialkraft einer

ballonexpandierbaren Klappenprothese von der Geometrie und Gewebesteifigkeit des LVOT beeinflusst wird.<sup>104</sup> Dadurch könnte das vermehrte Auftreten von paravalvulären Leckagen bei selbstexpandierenden Klappen mit zunehmender Größe des Aortenannulus erklärt werden.

Insgesamt zeigte sich in unserer Studie die höchste Rate an  $\geq$  mittelgradiger PVL mit der ACURATE Neo (9,8 %). Vergleichbare Raten an paravalvulärer Leckage fanden sich in der SCOPE 2 Studie. Hier wurden 796 PatientInnen randomisiert und erhielten eine TAVI entweder mit der ACURATE Neo oder der CoreValve Evolut R/Pro. Die ACURATE Neo zeigte in dieser Studie eine  $\geq$  moderate Leckage von 9,6 %. Diese Rate war damit deutlich höher als mit der Evolut R (2,9 %;  $p < 0.0001$ ).<sup>105</sup> Das Problem von hohen Raten an paravalvulärer Leckage ist bei der ACURATE Neo allerdings bekannt. So konnte die ACURATE Neo auf Grund der hohen Raten an  $\geq$  mittelgradiger paravalvulär Insuffizienz in der SCOPE I Studie (randomisierte Studie, die die ACURATE Neo und die S3 vergleicht) keine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der S3 erreichen (9,4 % vs. 2,8 %;  $p < 0.0001$ ).<sup>59</sup> Husser et al. konnten in einer multizentrischen Studie ebenfalls zeigen, dass nach einer TAVI mit der ACURATE Neo höhere Raten an PVL auftraten als mit der S3.<sup>57</sup> Die hohe Rate an PVL mit der ACURATE Neo könnte sich durch die geringe Radialkraft des Stentrahmens erklären lassen.<sup>58</sup> Ob die Einführung der ACURATE Neo 2 mit einem zusätzlichen Abdichtungsrock die Rate an relevantem PVL reduzieren wird, bleibt abzuwarten.

In der von uns durchgeführten Arbeit zeigten die Evolut R und Evolut Pro numerisch vergleichbare Raten an  $\geq$  moderater paravalvulärer Insuffizienz (5,0 % vs. 5,7 %). Die geringen Raten an  $\geq$  moderater PVL konnten für die beiden Klappen somit in einem großen PatientInnenkollektiv bestätigt werden. In einer 2:1 gematchten Studie welche die Raten an paravalvulärer Leckage der Evolut Pro ( $n = 74$ ) und Evolut R ( $n = 148$ ) verglich, ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Klappen.<sup>70</sup> Eine andere Studie zeigte eine numerisch niedrigere Rate für die Pro, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (7,4 % vs. 3,8 %;  $p = 0,108$ ).<sup>106</sup>

#### **4.5. Echokardiographische Parameter nach Klappentyp und Klappengröße**

In der vorliegenden Studie wurden neben der Hämodynamik bezogen auf die Quintile, auch die Hämodynamik in Relation zur Labelgröße der S3, Neo, ER und Pro analysiert. Mit Hilfe dieser zu erwartenden, normativen Werte ist es möglich, erfolgreiche TAVI-Prozeduren zu objektivieren und Klappendysfunktionen im Verlauf zu diagnostizieren.

Hahn et al. analysierten die hämodynamischen Daten der SAPIEN 3 und Evolut R und gaben für diese Klappen normative Referenzwerte an. Die Daten entstammen von den randomisierten Partner Studien und der Medtronic CoreValve Evolut R Clinical Study.

Anders als in unserer Studie wurden alle echokardiographischen Parameter von einem zentralen Ultraschalllabor analysiert, sodass ein Bias durch eine unterschiedliche Auswertung der Befunde minimiert wurde. Zudem wurde in den genannten Studien ein selektiertes PatientInnenkollektiv eingeschlossen, sodass die von Hahn et al. erhobenen Werte nicht einwandfrei auf eine allgemeine TAVI-Kohorte übertragen werden können. Trotz des nicht randomisierten All-Comers PatientInnenkollektiv in unserer Studie, zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der Druckgradienten und Öffnungsflächen bei der S3.<sup>91</sup> Zwei nicht randomisierte Studien erhoben gering höhere Klappenöffnungsflächen bei gleichzeitig niedrigeren Druckgradienten für die S3. Beide Studien schlossen allerdings ein wesentlich kleineres PatientInnenkollektiv ein und wurden lediglich an einem Zentrum durchgeführt. Darüber hinaus konnten die beiden Studien ebenfalls zeigen, dass die EOA [cm<sup>2</sup>] mit zunehmender Klappengröße ansteigt, während die Druckgradienten fallen.<sup>76,107</sup> Dieses Verhalten konnte auch in unserer Studie demonstriert werden. Mit zunehmender Labelgröße vergrößert sich die Klappenöffnungsfläche während die mittleren Gradienten fallen.

Die echokardiographisch bestimmten Werte der Klappenöffnungsfläche für die Evolut R lagen in der von uns durchgeführten Studie im Mittel etwas niedriger als zum Teil in der Literatur beschrieben. Gleichzeitig waren die mittleren Druckgradienten etwas höher als in anderen Studien.<sup>76,91</sup> Mit unserer Studie vergleichbare Werte für die Klappenöffnungsfläche und die Druckgradienten zeigten sich in der Evolut R US Study. In dieser multizentrischen Studie wurden 241 PatientInnen mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose und einem hohen OP-Risiko mit einer TAVI und der Evolut R behandelt. 30 Tage nach TAVI zeigte sich ein mittlerer Druckgradient von 7,8 mmHg (7,7 mmHg in unserer Studie) sowie eine Öffnungsfläche von 1,9 cm<sup>2</sup> (1,88 cm<sup>2</sup> in unserer Studie).<sup>68</sup>

Die gemessene Klappenöffnungsfläche (2,0 cm<sup>2</sup>) in der Evolut Pro Clinical Study 30 Tage nach TAVI war ebenfalls ähnlich zu den von uns erhobenen Werten (1,91 cm<sup>2</sup>). In der Evolut Pro Studie wurden 60 PatientInnen in 8 Zentren der USA eingeschlossen und die echokardiographischen Parameter in einem zentralen Ultraschalllabor ausgewertet. Außerdem mussten die PatientInnen strenge Einschlusskriterien erfüllen.<sup>69</sup> Die in unserer Studie erhobenen Referenzwerte für die Klappenöffnungsfläche ergänzen daher die bisherigen Daten in einer Real-World Kohorte.

Die in der Literatur beschriebenen hämodynamischen Parameter der ACURATE Neo waren vergleichbar mit den von uns erhobenen Werten für die Klappenöffnungsfläche und Druckgradienten.<sup>59,108,109</sup> Ein Jahr nach TAVI zeigten sich im SAVI-TF Register, einer prospektiven, randomisierten Studie mit 1000 PatientInnen, ähnliche Klappenöffnungsflächen (1,84 cm<sup>2</sup>) und Druckgradienten (7,3 mmHg) wie in unserer Studie unmittelbar nach Implantation (1,87 cm<sup>2</sup>; 7,8 mmHg).<sup>109</sup>

#### **4.6. Fazit**

Die in dieser Studie erhobenen Daten bestätigen den aktuellen Forschungsstand in einer großen, Real-World Kohorte ohne besondere Einschlusskriterien. Anhand der Daten kann geschlussfolgert werden, dass PatientInnen mit kleinen Aortenani von der Implantation einer selbstexpandierenden Klappe profitieren könnten. Dies begründet sich zum einen durch günstigere hämodynamische Parameter, insbesondere größere Klappenöffnungsflächen, höhere DVI und niedrigere Druckgradienten sowie zum anderen durch eine geringere Rate an hochgradigem PPM. Ein PPM gilt es nach TAVI, trotz des bisher nicht eindeutigen Einflusses auf das Outcome, zu vermeiden. Des Weiteren besteht bei PatientInnen mit kleinen Aortenani kein Unterschied in der Rate an  $\geq$  moderater paravalvulärer Leckage zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappenprothesen.

Mit zunehmender Größe des Aortenanus vermindern sich die hämodynamischen Vorteile der selbstexpandierenden Klappenprothesen gegenüber der ballonexpandierbaren Klappen. Bei PatientInnen mit großen Aortenani könnte die Implantation einer ballonexpandierbaren Klappe sogar vorteilhaft sein, da sich in diesem Kollektiv eine deutlich geringere Rate an  $\geq$  moderater PVL mit diesem Klappentyp zeigt. Weiterhin sind bei der Prothesenwahl neben der Hämodynamik zusätzliche patientenspezifische Charakteristika (z. B. bestehende Reizleitungsstörungen, Kalklast des Aortenanus, Abstand zu den Koronararterien) einzubeziehen, die die Wahl zwischen einer selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappenprothese beeinflussen. Die in dieser Arbeit erhobenen Referenzwerte für die verschiedenen Klappentypen und Klappengrößen stammen von einem großen, All-Comer Patientenkollektiv. Sie können daher eine wichtige Ergänzung zu den Daten von kontrollierten, randomisierten Studien darstellen. Des Weiteren können die Daten im Follow-Up als Referenz zur Detektion von Klappendysfunktionen genutzt werden. Außerdem könnte der erhobene Referenzwert für die Klappenöffnungsfläche genutzt werden, um weitere Studien zur Berechnung des vorhergesagtem PPM durchzuführen. Dies könnte einen weiteren Beitrag in der Frage nach dem Einfluss des vorhergesagten oder gemessenen PPM auf das Outcome einer TAVI leisten.

#### **4.7. Limitationen**

Da es sich in unserer Studie um eine nicht randomisierte, retrospektive Studie handelt, in der ein All-Comer PatientInnenkollektiv ohne spezifische Einschlusskriterien eingeschlossen wurde, können mögliche „Confounder“ welche Einfluss auf die Klappenhämodynamik haben, nicht ausgeschlossen werden. Beispielsweise wurde keine Quantifizierung der Kalklast vorgenommen, welche die Raten an PVL unabhängig vom Klappentyp beeinflussen könnte.

Außerdem wurde nicht das Ausmaß eines Under-/Oversizings oder der Einfluss einer Prä-/Postdilatation auf die Klappenhämodynamik (PVL, PPM) analysiert.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt und von verschiedenen Personen ausgewertet. Dadurch könnte es zu einem Untersucher Bias gekommen sein. Zudem könnte das multizentrische Design der Studie zu einem Bias zwischen den einzelnen Zentren geführt haben. Darüber hinaus wurden in unserer Studie keine postinterventionellen, invasiven Druckmessungen analysiert, die zu der Debatte der Diskrepanz zwischen invasiven und nicht-invasiven echokardiographischen Druckmessungen beitragen könnten. Auch konnte die Studie keine neuen Erkenntnisse in der Frage der Relevanz des gemessenen oder vorhergesagtem PPM liefern, da nur das gemessene PPM nach TAVI bestimmt wurde. In der Studie wurden die von den VARC-2 Richtlinien empfohlenen Grenzwerte für das PPM genutzt.<sup>110</sup> Daher wurde bei PatientInnen mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ein Grenzwert von  $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  für ein hochgradiges PPM angenommen. Die in den VARC-3 Empfehlungen genutzten Grenzwerte sind jedoch inzwischen auf  $\leq 0,55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  gesenkt worden.<sup>35</sup> Dadurch könnte das hochgradige PPM leicht überschätzt worden sein.

Die statistischen Ergebnisse der einzelnen Klappen sind auf Grund der unterschiedlichen Verteilung der PatientInnen in jedem Quintil unterschiedlich aussagekräftig. Auf Grund der mangelnden Anzahl an PatientInnen, die im Beobachtungszeitraum mit der Evolut Pro 23 mm und 34 mm behandelt wurden, wurden diese Größen aus der Analyse ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden keine Sapien 3 20 mm Klappen analysiert.

Zudem ist wichtig zu betonen, dass wir in dieser Studie lediglich die Hämodynamik von verschiedenen Klappenprothesen in unterschiedlichen Anulusgrößen analysiert haben. Somit lassen sich die Ergebnisse und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen nur limitiert auf den klinischen Alltag übertragen. Bei der Prothesenselektion sind weitere klinische Faktoren (z. B. Kalklast, Abgangshöhe der Koronarien, Erfahrungen der Operateure, Zugangswege) einzubeziehen. Inzwischen sind bereits Nachfolger der Klappenprothesen auf dem Markt eingeführt worden (Evolut Pro Plus, ACURATE Neo 2, SAPIEN 3 Ultra). Die Ergebnisse dieser Studie sollten daher mit den neuen Klappengenerationen bestätigt werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Flachskampf F, Daniel W. Aortic valve stenosis. *Der Internist* 2004; **45**: 1281-92.
2. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The lancet* 2009; **373**(9667): 956-66.
3. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* 2013; **99**(6): 396-400.
4. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**(11): 1002-12.
5. Charitos EI, Sievers H-H. Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Annals of cardiothoracic surgery* 2013; **2**(1): 53.
6. Sievers H-H, Hemmer W, Beyersdorf F, et al. The everyday used nomenclature of the aortic root components: the tower of Babel? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2011; **41**(3): 478-82.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; **29**(3): 630-4.
8. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005; **111**(7): 920-5.
9. Shen M, Tastet L, Capoulade R, et al. Effect of bicuspid aortic valve phenotype on progression of aortic stenosis. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2020; **21**(7): 727-34.
10. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *The Lancet* 2012; **379**(9819): 953-64.
11. Ross Jr J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; **38**(1s5): V-61-V-7.
12. Vogelgesang A, Hasenfuss G, Jacobshagen C. Diagnosis and treatment of aortic valve stenosis. *Der Internist* 2018; **59**: 1279-90.
13. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2021; **43**(7): 561-632.
14. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2017; **18**(3): 254-75.
15. Herrmann S, Niemann M, Störk S, et al. „Low-Flow/Low-Gradient“-Aortenklappenstenose. *Herz* 2013; **38**(3): 261-8.
16. Ten Freyhaus H, Baldus S. Paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose. *Der Internist* 2016; **57**(4): 317-22.
17. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**(3): 831-7.
18. Salenger R, Gammie JS, Collins JA. Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *J Card Surg* 2016; **31**(1): 38-50.
19. Gaede L, Blumenstein J, Eckel C, et al. Transcatheter-based aortic valve replacement vs. isolated surgical aortic valve replacement in 2020. *Clin Res Cardiol* 2022: 1-10.
20. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; **106**(24): 3006-8.
21. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2011; **364**(23): 2187-98.
22. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; **363**(17): 1597-607.

23. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; **370**(19): 1790-8.
24. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; **374**(17): 1609-20.
25. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; **380**(18): 1695-705.
26. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; **380**(18): 1706-15.
27. Patel KV, Omar W, Gonzalez PE, et al. Expansion of TAVR into Low-Risk Patients and Who to Consider for SAVR. *Cardiol Ther* 2020; **9**(2): 377-94.
28. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; **77**(9): 1149-61.
29. Siqueira DA, Simonato M, Ramos AA, et al. Mid- to long-term clinical and echocardiographic outcomes after transcatheter aortic valve replacement with a new-generation, self-expandable system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; **97**(1): 167-74.
30. Manoharan G, Van Mieghem NM, Windecker S, et al. 1-Year outcomes with the Evolut R self-expanding transcatheter aortic valve: from the international FORWARD study. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018; **11**(22): 2326-34.
31. Wyler von Ballmoos MC, Reardon MJ, Williams MR, et al. Three-Year Outcomes With a Contemporary Self-Expanding Transcatheter Valve From the Evolut PRO US Clinical Study. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2021; **26**: 12-6.
32. Francone M, Budde RPJ, Bremerich J, et al. CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting-a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur Radiol* 2020; **30**(5): 2627-50.
33. Thiele H, Kurz T, Feistritz H-J, et al. General versus local anesthesia with conscious sedation in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Circulation* 2020; **142**(15): 1437-47.
34. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging* 2016; **17**(6): 589-90.
35. Committee V-W, G en ereux P, Piazza N, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *European heart journal* 2021; **42**(19): 1825-57.
36. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, et al. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *European heart journal* 2018; **39**(8): 667-75.
37. Siontis GC, J uni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**(2): 129-40.
38. Mauri V, Reimann A, Stern D, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; **9**(21): 2200-9.
39. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantations and New-Onset Conduction Abnormalities With the SAPIEN 3 Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; **9**(3): 244-54.
40. Breitbart P, Minners J, Hein M, Schr ofel H, Neumann F-J, Ruile P. Implantation depth and its influence on complications after TAVI with self-expanding valves. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2021; **37**(10): 3081-92.
41. Hagar A, Li Y, Wei X, et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Paravalvular Leak after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol* 2020; **2020**: 8249497.
42. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and

- systematic review of literature. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **61**(15): 1585-95.
43. Möllmann H, Kim W-K, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart* 2015; **101**(11): 900-8.
  44. Schewel D, Frerker C, Schewel J, et al. Clinical impact of paravalvular leaks on biomarkers and survival after transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015; **85**(3): 502-14.
  45. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**(9): 799-809.
  46. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006; **92**(8): 1022-9.
  47. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *European Heart Journal* 2012; **33**(12): 1518-29.
  48. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, et al. Incidence and Sequelae of Prosthesis-Patient Mismatch in Transcatheter Versus Surgical Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; **64**(13): 1323-34.
  49. Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, et al. Prosthesis-patient mismatch in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the STS/ACC TVT registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; **72**(22): 2701-11.
  50. León Del Pino MDC, Ruíz Ortiz M, Delgado Ortega M, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement: prevalence and medium term prognostic impact. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019; **35**(5): 827-36.
  51. Abdelghani M, Allali A, Kaur J, et al. Impact of prosthesis-iteration evolution and sizing practice on the incidence of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; **93**(5): 971-9.
  52. Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, et al. Protection against cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **69**(4): 367-77.
  53. Stachon P, Kaier K, Heidt T, et al. The use and outcomes of cerebral protection devices for patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve replacement in clinical practice. *Cardiovascular Interventions* 2021; **14**(2): 161-8.
  54. Steblovnik K, Bunc M. Technical Aspects and Development of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; **9**(8).
  55. Costa G, Buccheri S, Barbanti M, et al. Outcomes of three different new generation transcatheter aortic valve prostheses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; **95**(3): 398-407.
  56. Okuno T, Khan F, Asami M, et al. Prosthesis-Patient Mismatch Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With Supra-Annular and Intra-Annular Prostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; **12**(21): 2173-82.
  57. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, et al. Multicenter comparison of novel self-expanding versus balloon-expandable transcatheter heart valves. *JACC: cardiovascular interventions* 2017; **10**(20): 2078-87.
  58. Okuno T, Lanz J, Pilgrim T. ACURATE neo: How Is This TAVR Valve Doing to Fit into an Increasingly Crowded Field? *Current cardiology reports* 2020; **22**(10): 1-9.
  59. Lanz J, Kim W-K, Walther T, et al. Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 2019; **394**(10209): 1619-28.
  60. Bleiziffer S, Rudolph T. Transkatheter-Herzklappen: welche Prothese für welchen Patienten? *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie* 2021; **35**(1): 3-8.
  61. Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, et al. Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis: SCOPE 2 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2020; **142**(25): 2431-42.

62. Mauri V, Kim WK, Abumayyaleh M, et al. Short-Term Outcome and Hemodynamic Performance of Next-Generation Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Patients With Small Aortic Annulus. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2017; **10**(10): e005013.
63. Husser O, Pellegrini C, Kim W-K, et al. Transcatheter valve SELECTION in patients with right bundle branch block and impact on pacemaker implantations. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2019; **12**(18): 1781-93.
64. Kim W-K, Möllmann H, Liebetau C, et al. The ACURATE neo transcatheter heart valve: a comprehensive analysis of predictors of procedural outcome. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018; **11**(17): 1721-9.
65. Möllmann H, Holzhey DM, Hilker M, et al. The ACURATE neo2 valve system for transcatheter aortic valve implantation: 30-day and 1-year outcomes. *Clin Res Cardiol* 2021; **110**(12): 1912-20.
66. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of symptomatic severe aortic stenosis with a novel resheathable supra-annular self-expanding transcatheter aortic valve system. *Cardiovascular Interventions* 2015; **8**(10): 1359-67.
67. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, et al. Clinical outcomes with a repositionable self-expanding transcatheter aortic valve prosthesis: the international FORWARD study. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **70**(7): 845-53.
68. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, et al. Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2017; **10**(3): 268-75.
69. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, et al. Early outcomes with the Evolut PRO repositionable self-expanding transcatheter aortic valve with pericardial wrap. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018; **11**(2): 160-8.
70. Hellhammer K, Piayda K, Afzal S, et al. The latest evolution of the Medtronic CoreValve system in the era of transcatheter aortic valve replacement: matched comparison of the Evolut PRO and Evolut R. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2018; **11**(22): 2314-22.
71. Forrest JK, Kaple RK, Tang GHL, et al. Three Generations of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves: A Report From the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; **13**(2): 170-9.
72. Rheude T, Blumenstein J, Möllmann H, Husser O. Spotlight on the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *Med Devices (Auckl)* 2018; **11**: 353-60.
73. Ando T, Briasoulis A, Holmes AA, Taub CC, Takagi H, Afonso L. Sapien 3 versus Sapien XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis. *International journal of cardiology* 2016; **220**: 472-8.
74. Schmidt S, Fortmeier V, Ludwig S, et al. Hemodynamics of self-expanding versus balloon-expandable transcatheter heart valves in relation to native aortic annulus anatomy. *Clinical Research in Cardiology* 2022; **111**(12): 1336-47.
75. Okuyama K, Izumo M, Ochiai T, et al. New-Generation Transcatheter Aortic Valves in Patients With Small Aortic Annuli - Comparison of Balloon- and Self-Expandable Valves in Asian Patients. *Circ J* 2020; **84**(11): 2015-22.
76. Kanso M, Kibler M, Hess S, et al. Effective Orifice Area of Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Prostheses: An Echo Doppler Comparative Study. *J Clin Med* 2021; **10**(2).
77. Rogers T, Steinvil A, Gai J, et al. Choice of balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve impacts hemodynamics differently according to aortic annular size. *The American journal of cardiology* 2017; **119**(6): 900-4.
78. Abbas AE, Mando R, Kadri A, et al. Comparison of Transvalvular Aortic Mean Gradients Obtained by Intraprocedural Echocardiography and Invasive Measurement in Balloon and Self-Expanding Transcatheter Valves. *J Am Heart Assoc* 2021; **10**(19): e021014.
79. Bavry AA, Aalaei-Andabili SH, Okuno T, et al. Transvalvular Gradients for Balloon-Expandable and Self-Expanding Valves. *The Journal of invasive cardiology* 2020; **32**(10): E258-E60.

80. Mando R, Abbas AE, Gallagher M, et al. Echo overestimates trans-aortic gradients immediately post TAVR: a pressure recovery phenomenon in a simultaneous CATH and ECHO study. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; **73**(9S1): 1251-.
81. Amsel BJ. Pressure recovery across the aortic valve. *Acta Clin Belg* 1997; **52**(4): 219-25.
82. Ferrara J, Theron A, Porto A, et al. Prosthesis-Patient Mismatch in Small Aortic Annuli: Self-Expandable vs. Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Clin Med* 2022; **11**(7).
83. Zorn GL, 3rd, Little SH, Tadros P, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **151**(4): 1014-22, 23 e1-3.
84. Seoudy H, Güßefeld N, Frank J, et al. Incidence and impact of prosthesis-patient mismatch following transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 2019; **108**(6): 660-8.
85. Compagnone M, Marchetti G, Taglieri N, et al. Long-term outcome of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement. *International Journal of Cardiology* 2020; **318**: 27-31.
86. Schofer N, Deuschl F, Rübsamen N, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation: prevalence and prognostic impact with respect to baseline left ventricular function. *EuroIntervention* 2019; **14**(16): 1648-55.
87. Deharo P, Leroux L, Theron A, et al. Long-Term Prognosis Value of Paravalvular Leak and Patient-Prosthesis Mismatch following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insight from the France-TAVI Registry. *J Clin Med* 2022; **11**(20).
88. Bleiziffer S, Rudolph TK. Patient Prosthesis Mismatch After SAVR and TAVR. *Front Cardiovasc Med* 2022; **9**: 761917.
89. Ternacle J, Pibarot P, Herrmann HC, et al. Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement in the PARTNER 2 Trial and Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2021; **14**(13): 1466-77.
90. Ternacle J, Guimaraes L, Vincent F, et al. Reclassification of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement using predicted vs. measured indexed effective orifice area. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; **22**(1): 11-20.
91. Hahn RT, Leipsic J, Douglas PS, et al. Comprehensive Echocardiographic Assessment of Normal Transcatheter Valve Function. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2019; **12**(1): 25-34.
92. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *European Heart Journal* 2014; **36**(7): 449-56.
93. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, et al. Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve. *JAMA Cardiol* 2017; **2**(11): 1208-16.
94. Takagi H, Umemoto T. Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival. *Int J Cardiol* 2016; **221**: 46-51.
95. Laakso T, Laine M, Moriyama N, et al. Impact of paravalvular regurgitation on the mid-term outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2020; **58**(6): 1145-52.
96. Gozdek M, Zieliński K, Pasiński M, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement with Self-Expandable ACURATE neo as Compared to Balloon-Expandable SAPIEN 3 in Patients with Severe Aortic Stenosis: Meta-Analysis of Randomized and Propensity-Matched Studies. *J Clin Med* 2020; **9**(2).
97. Van Belle E, Vincent F, Labreuche J, et al. Balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve replacement: a propensity-matched comparison from the FRANCE-TAVI registry. *Circulation* 2020; **141**(4): 243-59.
98. Mauri V, Frohn T, Deuschl F, et al. Impact of device landing zone calcification patterns on paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with different next-generation devices. *Open Heart* 2020; **7**(1).

99. Mauri V, Deuschl F, Frohn T, et al. Predictors of paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation after TAVR with a next-generation self-expanding device. *Clinical Research in Cardiology* 2018; **107**(8): 688-97.
100. Almeida JG, Ferreira SM, Fonseca P, et al. Comparison of self-expanding and balloon-expandable transcatheter aortic valves morphology and association with paravalvular regurgitation: Evaluation using multidetector computed tomography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2018; **92**(3): 533-41.
101. Voigtländer L, Kim WK, Mauri V, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with a small aortic annulus: performance of supra-, intra- and infra-annular transcatheter heart valves. *Clin Res Cardiol* 2021; **110**(12): 1957-66.
102. Abdelghani M, Mankarious N, Allali A, et al. Bioprosthetic Valve Performance After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves in Large Versus Small Aortic Valve Annuli: Insights From the CHOICE Trial and the CHOICE-Extend Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**(24): 2507-18.
103. Armijo G, Tang GHL, Kooistra N, et al. Third-Generation Balloon and Self-Expandable Valves for Aortic Stenosis in Large and Extra-Large Aortic Annuli From the TAVR-LARGE Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; **13**(8): e009047.
104. Tzamtzis S, Viquerat J, Yap J, Mullen MJ, Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Med Eng Phys* 2013; **35**(1): 125-30.
105. Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, et al. Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis: SCOPE 2 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2020; **142**(25): 2431-42.
106. Kalogeras K, Ruparelia N, Kabir T, et al. Comparison of the self-expanding Evolut-PRO transcatheter aortic valve to its predecessor Evolut-R in the real world multicenter ATLAS registry. *Int J Cardiol* 2020; **310**: 120-5.
107. Külling M, Külling J, Wyss C, et al. Effective orifice area and hemodynamic performance of the transcatheter Edwards Sapien 3 prosthesis: short-term and 1-year follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; **19**(1): 23-30.
108. Bagur R, Teefy PJ, Kiaii B, Diamantouros P, Chu MWA. First North American experience with the transfemoral ACURATE-neo(TM) self-expanding transcatheter aortic bioprosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; **90**(1): 130-8.
109. Kim WK, Hengstenberg C, Hilker M, et al. The SAVI-TF Registry: 1-Year Outcomes of the European Post-Market Registry Using the ACURATE neo Transcatheter Heart Valve Under Real-World Conditions in 1,000 Patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; **11**(14): 1368-74.
110. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012; **8**(7): 782-95.

## **6. Anhang**

### **6.1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: ACURATE Neo™ .....	18
Abbildung 2: Evolut™ R .....	19
Abbildung 3: Evolut™ Pro .....	20
Abbildung 4: Edwards SAPIEN™ 3 .....	20

### **6.2. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose <sup>14</sup> .....	11
---	----