

Aus der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Frey)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

HOCH-SENSITIVES TROPONIN T IN HOCHRISIKO-PATIENTEN VOR UND NACH TRANSKATHETER-AORTENKLAPPENIMPLANTATION (TAVI)

Inauguraldissertation

Zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

SOPHIA STARK

aus **Berlin**

Kiel **2016**

1. Berichterstatter : Priv.-Doz. Dr. Derk Frank

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Rainer Petzina

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 25.7.2016

gez.: Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	1
2 Methoden	13
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Prozedur	14
2.2.1 Prozedurvorbereitung	14
2.2.2 Herzklappenprothese und Kathetersysteme	14
2.2.3 TAVI-Team und Herzkatheterlabor	15
2.2.4 Prozedurarten	15
2.2.4.1 Transfemorale Prozedur	15
2.2.4.2 Transapikales Verfahren	16
2.2.5 Ziele der Prozedur	17
2.3 Studienplan	17
2.3.1 Biomarker	17
2.3.2 Nachverfolgung	18
2.3.3 Statistik	18
3 Ergebnisse	20
3.1 Präprozedurale Charakteristika der Patientenpopulation	20
3.2 Tabelle 1: Basischarakteristika (klinische, hämodynamische und prozedurale Parameter) der Patienten unterteilt in transapikal (TA) und transfemorale (TF)	21
3.3 Klinische Parameter	24
3.3.1 Grunderkrankungen	24
3.3.2 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse	24
3.3.3 Blutwerte	25
3.3.4 Biomarker	25
3.4 Ergebnisse der Intervention	25
3.4.1 Prozedurabhängige Variablen	25

3.4.2	Postprozedurale Ergebnisse.....	26
3.5	Nachverfolgung: Assoziation unabhängiger Variablen mit dem Gesamtüberleben.....	27
3.6	Tabelle 2: Basischarakteristika (klinische, hämodynamische und prozedurale Parameter) der Patienten geordnet in lebend und verstorben in Bezug zur Mortalität während der Nachsorge.....	27
3.6.1	Grunderkrankungen und Prozedurale Parameter	30
3.7	Tabelle 3: Multivariate Cox Regressionsanalyse	31
3.7.1	Blutparameter und Biomarker	33
3.8	Prognostische Aussagekraft der statistisch signifikanten Parameter	33
3.9	Erhöhtes hochsensitives Troponin T vor TAVI assoziiert mit klinischen Parametern	35
3.10	Tabelle 4: Patientencharakteristika (präprozedural, hämodynamisch, prozedural und postprozedural) unterteilt nach hsTnT Werten der oberen drei Quartilen im Vergleich zu der unteren Quartile (Grenzwert: 48,4 pg/ml).....	36
3.10.1	Parameter signifikant assoziiert mit erhöhtem hsTnT vor TAVI	38
3.10.2	Basischarakteristika und Tod.....	39
4	Diskussion.....	40
4.1	Zielsetzung.....	40
4.2	Basisergebnisse im Vergleich zu TAVI Studien	40
4.3	Wichtigste Ergebnisse.....	41
4.3.1	Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI	41
4.3.2	Präprozedurales hsTnT und seine Einflussfaktoren	41
4.4	HsTnT assoziierte Parameter als denkbare indirekte Prädiktoren	42
4.4.1	Klinische Parameter	42
4.4.2	Laborchemische Parameter.....	43
4.4.2.1	C-reaktives Protein.....	44
4.4.2.2	NTproBNP.....	44
4.4.3	Periprozedurale Einflussfaktoren	46
4.5	Die Auswirkung der Messung des Troponin T mit einem hochsensitiven Assay	48
4.6	Risikoscores als Marker für Mortalität nach TAVI	50

5	Zusammenfassung.....	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Anhang.....	68
	7.1 Tabelle 5: Basischarakteristika der eigenen Studie in Gegenüberstellung zu anderen Studien mit Edwards Sapien/Sapien XT	68
8	Eigene Publikation.....	70
9	Danksagung	72
10	Lebenslauf	73

Abkürzungsverzeichnis

ACE	= Angiotension-Converting-Enzyme
AI	= Aortenklappeninsuffizienz
AKE	= Aortenklappenersatz
AKS	= Aortenklappenstenose
AS	= Aortenstenose
AT-I-Rezeptor	= Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
BMP	= Bone morphogenic protein
BVP	= Ballonvalvuloplastie
CA-125	= Cancer-Antigen 125
CMR	= kardiale Magnetresonanztomographie
COPD	= Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CRP	= C-reaktives Protein
CT	= Computertomographie
cTnT	= kardiales Troponin T
EKG	= Elektrokardiogramm
ESC/EACTS	= European Society of Cardiology/ European Association For Cardio-Thoracic Surgery
GDF-15	= growth and differentiation factor 15
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
HLA-DR II	= Humanes Leukozyten Antigen der Klasse II (DR) Antigenvariante 2
hsTnT	= hochsensitives Troponin T
IL-1 β	= Interleukin 1 beta
IL-2	= Interleukin 2
INR	= International normalized ratio
KHK	= Koronare Herzerkrankung
LDL	= Low density Lipoprotein
LVEF	= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MMPs	= Matrix Metallproteinasen
MPG	= Mean Pressure Gradient, Mittlerer Druckgradient
NTproBNP	= N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	= New York Heart Association
OPG	= Osteoprotegerin
OPN	= Osteopontin
pAVK	= periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	= Perkutane Koronarintervention

RAGE	= Receptor for Advanced Glycation Endproducts
RANKL	= Receptor activator of nuclear factor NFkappaB-Ligand
STS	= Society of Thoracic Surgeons
TAVI	= Transkatheter Aortenklappen Implantation
TEE	= Transösophageale Echokardiographie
TNF- α	= Tumornekrosefaktor- α
TTE	= Transthorakale Echokardiographie

1 Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AKS) zählt nach der Hypertonie und der Koronaren Herzerkrankung zu den häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen der westlichen Welt und stellt die häufigste Ursache für eine Indikation zum operativen Herzklappenersatz dar (1, 2). Es gibt drei Hauptursachen für eine Aortenklappenstenose, eine angeborene bicuspidale Aortenklappe, eine durch rheumatische Erkrankungen bedingte Stenose der Aortenklappe, welche durch die hochentwickelten Versorgungsstandards in den Industrienationen zur Seltenheit geworden ist, und die erworbene, kalzifizierende Aortenklappenstenose, die mit 80% in Europa und den USA die häufigste Form darstellt (1, 2). 2-7% der Patienten über dem 65. Lebensjahr leiden an dieser Erkrankung, die untherapiert bei Vorhandensein von Symptomen eine schlechte Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von 15 bis 50% hat (2, 3, 4).

Die Aortenklappenstenose ist aufgrund ihres chronischen Verlaufes schon seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung, da die Pathophysiologie noch immer nicht vollständig geklärt ist (5). Während man zunächst von einer „Erkrankung des Alterns“ ausging, die durch die starke Belastung der Herzklappe und begleitende Kalziumablagerungen entsteht, wird diese These mittlerweile durch neuere Erkenntnisse erweitert (5, 6).

Die Pathophysiologie der erworbenen kalzifizierenden Aortenklappenstenose ist vielschichtig, resultiert jedoch grundsätzlich aus einem aktiven Entzündungsprozess an dem biochemische, humorale und genetische Faktoren beteiligt sind. Sie weist einige Parallelen zur Atherosklerose auf, da es auch hier durch Entzündung, Akkumulation von Lipiden und Ablagerung von Kalzium zur Plaquebildung kommt (1, 6). Ist der Blutfluss durch die Aortenklappe gestört oder unregelmäßig, so werden die umliegenden Zellen der Innenhaut des Herzens, das Endokard, geschädigt. Dadurch entsteht eine Entzündung in diesem Areal, die zunehmend chronifiziert und durch Entzündungszellen wie Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen induziert und unterhalten wird. Typische inflammatorische Mediatoren wie IL-2 und IL-1 β , HLA-DR II, sowie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sind in diesen Herden vertreten. Die Entzündung führt zur Ablagerung von unter anderem oxidierten Lipoproteinen, wobei insbesondere LDL und das Lipoprotein a für Plaquebildungen in menschlichen Klappenläsionen verantwortlich gemacht werden. Matrix-Metallproteinasen (MMPs), deren Aufgabe normalerweise im Abbau von Extrazellulärmatrix besteht, treten allgemein bei Fibrose und Entzündungen auf und scheinen bei der Aortenklappenstenose als Kalzifikationsindikatoren zu dienen und den entstandenen Plaque zu instabilisieren. Auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist an der Pathophysiologie der Klappe beteiligt. Durch

vermehrte Expressionen von ACE und AT-1-Rezeptoren aus Makrophagen und Mastzellen findet auch ein vermehrter Umsatz von Angiotensin I in Angiotensin II statt. Angiotensin II vermittelt über den AT-1-Rezeptor verschiedene läsionsfördernde Effekte. So stimuliert es Fibroblasten, sowie die Akkumulation von Makrophagen. Die Fibrinolyse wird durch Angiotensin II beeinträchtigt und der oxidative Stress steigt an. Transkriptionsregulierende Proteine wie BMP 2 und 4, sowie RANKL und RAGE fördern den Prozess der Kalzifizierung. Auch Osteopontin, ein Glykophosphoprotein für die Regulation von Knochenumbau in seiner dephosphorylierten Form ist laut neueren Erkenntnissen mit schwerer kalzifizierter Aortenklappenstenose assoziiert (7). Schreiten die beschriebenen Prozesse fort, so nimmt die Stenosierung der Klappe zu und das Öffnen und Schließen wird zunehmend eingeschränkt, sodass die Aortenöffnungsfläche immer kleiner wird. Dabei nimmt der Druck in der linken Herzkammer, der notwendig ist, das entsprechende Volumen durch die Klappe zu transportieren, immer weiter zu. Diese Steigerung der Nachlast führt zu einer Steigerung der Wandspannung und kompensatorisch zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie. In der Folge steigt auch der enddiastolische Druck (diastolische Dysfunktion) und die Kompensationsmechanismen versagen sukzessive. Schließlich sinkt auch die systolische Funktion, sodass die Aortenklappenstenose in der Entstehung einer Kardiomyopathie mit oder ohne linksventrikulärer Dilatation mündet (1). Daraus resultieren Symptome wie Angina pectoris, Schwindel bis hin zur Synkope, Herzinsuffizienz mit den Symptomen Belastungsdyspnoe und abnehmender Leistungsfähigkeit (8). Letztere wird oft nicht erkannt, da die Patienten ihre körperliche Aktivität während des Krankheitsverlaufes nach und nach reduzieren um diese Symptome zu vermeiden und nicht davon berichten (1, 4). Dies verlangt dem Arzt eine aufmerksame Anamnese ab. Patienten können jedoch auch bei der schweren Aortenklappenstenose über einen längeren Zeitraum asymptomatisch sein (6). Um das Risiko einer Symptomentwicklung abschätzen zu können, wurden Risikofaktoren als relevante Prädiktoren identifiziert. Klinisch wird dazu das hohe Alter und das Vorhandensein artherosklerotischer Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, erhöhtes LDL, Lipoprotein und CRP-Werte gezählt. Echokardiographische Messwerte wie beispielsweise die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Klappenkalzifizierung, starke linksventrikuläre Hypertrophie und abnorme Werte der systolischen und diastolischen linksventrikuläre Funktion können auf die Entwicklung von Symptomen hindeuten. Zeigt der Patient während eines Stresstests wie einer Ergometrie Symptome, ist die Blutdruckanpassung während der Belastung abnorm oder eine ST-Strecken-Veränderung im EKG zu erkennen, so steigt die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient innerhalb eines Jahres Symptome entwickelt, stark an (4).

Klinisch ist die Aortenklappenstenose an typischen Herzgeräuschen zu erkennen. Bei der klinischen Untersuchung ist ein signifikantes systolisches Herzgeräusch mit crescendo-decrescendo-Verlauf im zweiten rechten Interkostalraum parasternal und fortgeleitet auch über den Carotiden zu hören. Typisch ist auch ein *pulsus parvus et tardus*. Durch die eingeschränkte Mobilität der Klappe oder einer geringen Ejektionsfraktion kann es in weit fortgeschrittenen Stadien dazu kommen, dass die Aortenkomponente des zweiten Herztons und auch das systolische Herzgeräusch leiser wird oder ganz verschwindet (1, 9). Diagnostisch werden zur Detektion einer Aortenklappenstenose EKG, Echokardiographie, Stress-Echokardiographie, CT oder CMR genutzt, wobei die transthorakale Echokardiographie für die Erstdiagnose und anschließende Evaluation das Schlüsselinstrument darstellt. Dabei wird über Darstellung der Aortenklappe, Messung der Druckgradienten im CW (continuous-wave)-Doppler entlang der Klappe sowie die Berechnung der Aortenöffnungsfläche (z.B. über die Kontinuitätsgleichung) die Diagnose Aortenklappenstenose gestellt (4). Die schwere Aortenklappenstenose ist durch einen Spitzengradienten >64 mmHg, einen Mittleren Gradienten >40 mmHg, und eine Aortenöffnungsfläche von $<1,0$ cm² bzw. ab $0,6$ cm²/ m² Körperoberfläche gekennzeichnet (10). Auch das TEE bietet die Möglichkeit die linksventrikuläre Funktion und die Herzwanddicke zu erfassen, sowie die übrigen Klappen einzusehen. Im Blut können sich Hinweise auf eine Aortenklappenstenose zeigen. So kann ein hoher Plasmaspiegel des Biomarkers NTproBNP in Verbindung mit anderen Aortenklappenstenose Befunden zur Vorhersage von Outcome und Überleben der Patienten verwendet werden (4, 11).

Es existieren nur wenige Möglichkeiten eine Aortenklappenstenose effektiv langfristig zu therapieren und gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die aktuellen Leitlinien der ESC und EACTS empfehlen bei Patienten mit schwerer symptomatischer kalzifizierter Aortenklappenstenose einen frühzeitigen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) durchzuführen (4). Der chirurgische AKE stellt den Goldstandard in der Therapie der Aortenklappenstenose dar, da er Langzeitüberleben, Symptome und Lebensqualität der Patienten verbessert und eine operative Mortalität von bis zu 3% bei den Patienten jünger als siebzig Jahre, sowie bis zu 8% für die über siebzigjährigen Patienten aufweist. Zu den Risikofaktoren der erhöhten Mortalität durch AKE zählen beispielsweise assoziierte Komorbiditäten, weibliches Geschlecht, höhere NYHA Funktionsklasse, linksventrikuläre Dysfunktion, pulmonale Hypertonie, vorhergehende Bypass- oder Herzklappen- Operationen sowie ein hohes Lebensalter. Das Alter allein sollte jedoch keine Kontraindikation für eine AKE darstellen, da auch bei operierten Patienten über dem achtzigsten Lebensjahr eine Lebensqualitätsverbesserung gezeigt werden konnte (4, 10, 12, 13). Zur Abschätzung des Risikos der Mortalität bei AKE werden verschiedene Risikomodelle verwendet. Der Euroscore

findet zusammen mit dem STS-Score (The Society of Thoracic Surgeons Risk Score) in der Risikobeurteilung kardialer Operationen am häufigsten Verwendung (14, 15). Diese Scores geben Information über die Mortalität und Morbidität nach der Operation, wobei der STS Score spezifischer insbesondere kardiale Komorbiditäten erhebt (10). Beide können jedoch keine Auskunft über Symptomentwicklung und Lebensqualität nach der Operation geben. Gleiches gilt für den neueren Euroscore II, sodass die Risikostratifizierung durch Erfahrung, Wissen und medizinische Expertise nach wie vor als ein wesentlicher Aspekt der Patientenevaluation gilt (10, 16).

Da bisher keine medikamentösen Therapien existieren, die den Krankheitsverlauf aufhalten, werden Medikamente wie Diuretika, ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptor-Blocker vorrangig zur Therapie der Herzinsuffizienz und Nebenerkrankungen verwendet oder dienen der Erhaltung des Allgemeinzustandes des Patienten bis zur geplanten Operation (4). Auch die Statine standen im Zentrum vieler Studien, bislang konnte allenfalls gezeigt werden, dass sie den Krankheitsverlauf verlangsamen, ihn jedoch nicht aufhalten (17, 18). Dies steht in Kontrast zum erfolgreichen Einsatz der Statine in der primären und sekundären Prävention der Koronaren Herzkrankheit (19).

Die perkutane Ballonvalvuloplastie (BVP) ist ein Verfahren, welches die Klappe mittels eines um einen Katheter liegenden Ballons auf"sprengt", sodass sich die Öffnungsfläche wieder erweitert. Sie wurde 1986 von Cribier et. al erstmals an Patienten durchgeführt und schien zu dieser Zeit eine Alternative für den Aortenklappenersatz bei älteren Patienten zu sein (20). Es zeigte sich jedoch, dass die Perkutane Ballonvalvuloplastie als alleinige Therapie der Aortenklappenstenose wenig geeignet ist, da die Komplikationsraten mit über 10% sehr hoch sind und schnell Restenosen und klinische Verschlechterungen der Patienten innerhalb von 6 bis 12 Monaten auftreten (21). Daher stellt der Einsatz von BVP keinen Ersatz für eine AKE dar, sondern eignet sich vorrangig für Hochrisiko-Patienten als Überbrückung bis zur Operation oder TAVI und wird in speziellen und palliativen Fällen zur Symptomlinderung eingesetzt (4, 10, 22).

Transkatheter Aortenklappen Implantation ist ein Verfahren der neuen Generation, welches die Implantation einer biologischen Aortenklappe über ein Kathetersystem darstellt. Nach den aktuellen Leitlinien eignet sich TAVI für Patienten, die eine schwere symptomatische Aortenklappenstenose haben und, unter anderen Erkrankungen leiden, die das Überleben nach einer OP limitieren würden und formal für einen konventionellen AKE nicht geeignet sind (inoperable Patienten) (4, 23). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem hohen Risiko sowohl mittels TAVI als auch chirurgischem AKE mit guten Erfolgen versorgt werden können, und die TAVI hinsichtlich postinterventioneller Ergebnisse, wie Stenosegrad,

funktioneller Status und Lebensqualität der konventionellen AKE nicht unterlegen ist und weniger zerebrovaskuläre und kardiale Komplikationen aufweist als die chirurgische AKE (24). In aktuellen Studien wird bereits die Anwendbarkeit einer TAVI im Vergleich zum konventionellen AKE bei nur mittlerem Operationsrisiko untersucht, womit sich neue Möglichkeiten in der Häufigkeit des Einsatzes der TAVI ergeben könnten (25).

1992 legten Andersen et al. den Grundstein des alternativen Aortenklappenersatzes indem sie eine Klappe entwickelten, die aus einem Stentgrundgerüst mit einer an der Innenseite angebrachten Schweineherzklappe bestand. Sie wurde mittels eines Ballonkatheters über die Aorta ascendens beziehungsweise die Aortenwurzel an die natürliche Position der Aortenklappe von Schweinen implantierten (26). Bonhoeffer et al. erzielten dann im Jahr 2000 die erfolgreiche perkutane Implantation einer Klappe ebenfalls aus einem Stentgrundgerüst bestehend, jedoch mit einer Rinderjugularvenenklappe ausgestattet, in die Pulmonalklappenposition von fünf Lämmern (27). Beide Forschungsgruppen bestätigten den erfolgreichen Einsatz der Klappen in die Tiere und die Möglichkeit das perkutane Verfahren auch beim Menschen einzusetzen. Lutter et al. führten 2002 die transluminale Implantation selbstexpandierender Schweineperikardklappen, eingefasst in ein Stentgerüst, bei Schweinen durch und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Aortenklappe erfolgreich über diesen Zugangsweg in die Aorta ascendens oder descendens implantiert werden kann (28). 2002 gelang Cribier et al. der Durchbruch mit der perkutanen Implantation einer Perikardherzklappe in einen 57-jährigen Patienten, der aufgrund der bestehenden Aortenklappenstenose, eines kardiogenen Schocks, einer subakuten Ischämie des Beines und anderen nicht kardialen Erkrankungen für den chirurgischen AKE abgelehnt wurde (29).

Heute hat sich TAVI als Verfahren zur Therapie von Aortenklappenstenose in inoperablen bzw. Hochrisiko-Patienten etabliert und wird mit einer Erfolgsrate von über 90% durchgeführt (30, 31). Patienten erfuhren substantielle Verbesserung der Lebensqualität nach TAVI, waren laut PARTNER-Studie weniger symptomatisch, hatten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und verbesserte physikalische Funktionen als Patienten die mit Standardtherapie (Medikamente und Ballonvalvuloplastie) behandelt wurden (10, 32). Weiterhin konnte in der PARTNER-Studie Kohorte A gezeigt werden, dass TAVI in der Reduktion der Stenose der konventionellen AKE nicht unterlegen war und laut Conradi et al. der bestmöglichen medikamentösen Therapie überlegen ist (10, 30). Für inoperable Hochrisiko-Patienten erscheinen die berechenbaren häufigeren Risiken wie das Auftreten eines Schlaganfalls sowie die Schrittmacherpflichtigkeit nach dem Eingriff im Hinblick auf den Benefit akzeptabel, wenn dadurch Sternotomie und ein kardiopulmonaler Bypass vermieden werden können. Andererseits sollte bei operablen Hochrisiko-Patienten die wesentlich höhere Lebensqualitätseinschränkung durch eventuell auftretende Schlaganfälle bei der Auswahl der Prozedur sorgfältig erwogen werden (10), da

die Rate an postprozeduralen Schlaganfällen nach einem Jahr bei TAVI-Patienten im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz zwar signifikant geringer ist (8,8% vs. 12,6%), jedoch nicht irrelevant erscheint (24). Dennoch ist das Auftreten von Schlaganfällen bis dreißig Tage nach TAVI im Gegensatz zum konventionellen AKE sehr gering (1,5-3,3% vs. 3-7%), sodass eine TAVI in jedem Fall erwogen werden sollte (33).

Aktuell existieren verschiedene Zugangswege für die TAVI-Aortenklappen. Bevorzugt wird der transfemorale Zugangsweg, bei dem die Femoralarterie in der Leiste punktiert wird und der Katheter von dort aus über die Iliacalgefäße bis hin zur Aorta und letztendlich ins Herz vorgeschoben wird. Nach vorhergehender Dilatation („Aufsprengung“) der stenosierten Klappe wird anschließend die neue biologische Klappe über die native Klappe platziert (4, 32, 34). Bei der transapikalen Methode wird eine links-anteriore Minithorakotomie durchgeführt und der Katheter durch die punktierte Herzspitze in die linke Herzkammer eingeführt. Dieses Verfahren kommt bei Patienten zum Einsatz, bei denen die transfemorale TAVI nicht durchgeführt werden kann, weil die Femoral- oder Iliacalgefäße bzw. die Aorta keinen Zugang für eine entsprechende Kathetergröße zulassen (34-36). Neuere Zugangswege führen direkt über die Aorta oder Arteria subclavia, wobei der Weg über die Arteria subclavia laut Moynagh et al. eine Alternative für Patienten darstellt, die für eine transfemorale TAVI ungeeignet sind. Daten zum Outcome der Patienten sind hier jedoch noch unvollständig (34). Neben dem Zugang über die Arteria subclavia wird auch die transaortale Methode für Patienten favorisiert, die für eine transfemorale TAVI nicht in Frage kommen (37). Am Zentrum in Kiel hat sich bei diesen alternativen Zugängen das direkt-transaortale Verfahren durchgesetzt.

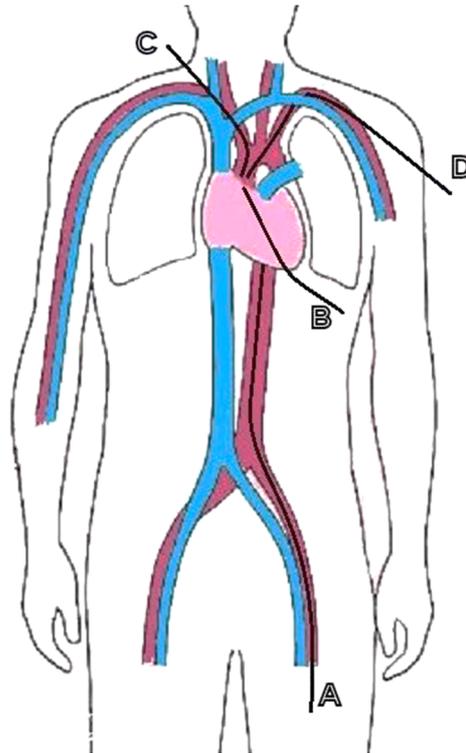


Abbildung 1: Typische TAVI-Zugangswege

(Quelle: http://www.herzstiftung.de/images/katheter_schema.jpg)

A transfemorale B transapikal C transaortal D Zugang durch die Arteria subclavia

Die Wahl des Zugangsweges ist zunächst abhängig von der Beschaffenheit der Gefäße des Patienten. Weiterhin sind die weltweit führenden Transkatheterherzklappen Hersteller Edwards und Medtronic CoreValve nicht für alle Zugangswege geeignet. Die Sapien Klappe (jetzt in Form der Sapien-3) von Edwards, kann neben einem langen System für den transfemorale Zugang auch mit einem kurzen System für transapikale und transaortale Zugänge genutzt werden. Es handelt sich um eine Ballon-expandierbare Klappe. Im Gegensatz dazu, steht für die CoreValve Klappen nur ein langes System für transfemorale, Subclavian und mit technischen Einschränkungen transaortale Zugänge zur Verfügung. Es sind Nitinol-basierte Klappen, die sich selbst entfalten (38). Die Herzklappen beider Hersteller wurden 2007 in Europa für die empfohlenen Indikationen freigegeben (38). Erste klinische Unterschiede beider Klappensysteme wurden in verschiedenen Studien ersichtlich. So konnte in der FRANCE Registry und der U.K. Registry gezeigt werden, dass nach CoreValve Implantation mehr Patienten einen permanenten Schrittmacher benötigten als nach Sapien Implantation (38, 39). Urena et al. untersuchten die Auswirkungen der Schrittmacherimplantation nach TAVI und kamen zu dem Ergebnis, dass die Implantation bis dreißig Tage nach TAVI zwar keinen Anstieg der kardiovaskulären Komplikationen zur Folge

hat, jedoch im Verlauf einen negativen Einfluss auf die Funktion des linken Ventrikels aufweist. Folglich hat die Schrittmacherimplantation nach TAVI keinen negativen Einfluss auf das frühe Outcome der Patienten nach TAVI und ist im Hinblick auf den Plötzlichen Herztod als schützend zu bewerten (40). Weiterhin traten unter den CoreValve-Patienten mehr mittlere bis schwere Aorteninsuffizienzen auf, als unter Sapien Implantation. Aorteninsuffizienzen nach TAVI sind im Vergleich zur konventionellen AKE häufig, bis zu 75% der Patienten weisen ein Jahr nach der Implantation eine milde Aorteninsuffizienz auf (10). Problematisch ist das Auftreten einer höhergradigen Aorteninsuffizienz, die dazu führen kann, dass der daraus resultierende chronische Volumenüberschuss des linken Ventrikels zu einer Linksherzinsuffizienz führt (10), sodass eine moderate oder höhergradige Aorteninsuffizienz nach TAVI von starker prognostischer Relevanz, für das Überleben der Patienten nach einer TAVI ist (41).

Mit einer Klappe vom Sapien-Typ versorgte Patienten hatten laut Moat et al. in dieser Studie ein höheres Alter und eine höhere NYHA Funktionsklasse als CoreValve-behandelte Patienten (39). Neuere Transkatheter-Klappentypen sind u.a. Boston Scientific Lotus, Jenavalve (die derzeit als einzige zur Behandlung der isolierten Aortenklappeninsuffizienz zugelassen ist) (42), Directflow Medical und St. Jude Portico.

Die Evaluation eines Patienten für eine TAVI ist ein Prozess, der die individuelle Situation des Patienten betrachtet und mittels klinischer Untersuchungen und apparativer Diagnostik durch ein multidisziplinäres Team zu einer Entscheidung für oder gegen die Intervention führt. Kardiologen, Herzchirurgen und Radiologen beziehen verschiedene Faktoren wie Dringlichkeit der Intervention, Begleiterkrankungen und Risikoprofil des Patienten in ihren Entscheidungsprozess mit ein. Unterstützt wird er durch Risikoscores die wie oben genannt für Herzoperationen verwendet werden. Entscheidend ist dabei, dass Scores allein keinesfalls für die Evaluation der TAVI-Patienten geeignet sind. Der STS-Score erwies sich als guter Prädiktor für das Lang-Zeit-Überleben nach TAVI. Euroscore und Euroscore II fragen weniger Komorbiditäten ab, sodass stets die Notwendigkeit der Intervention, die Kommunikation zwischen allen Beteiligten und der Wille des Patienten im Mittelpunkt stehen sollen (10, 43, 44). Insbesondere ist die Einschätzung der Gebrechlichkeit („frailty“) des Patienten von großer Wichtigkeit, aber außerordentlich schwierig zu quantifizieren (45, 46).

Alle Transkatheterverfahren weisen in Studien mit einer Patientenzahl über n=100 eine 30-Tages-Mortalität zwischen 3,4% und 12,7% auf und eine Gesamtmortalität von bis zu 28,6% (13, 32, 38, 39, 47-49). TAVI wird als minimalinvasive Therapie der Aortenklappenstenose in Hochrisiko-Patienten von den aktuellen ESC-Leitlinien als Alternative zur konventionellen Chirurgie empfohlen, dennoch waren insbesondere mit Klappen und Zugangssystemem der

ersten Generation (wie Edwards oder Medtronic CoreValve) viele prozedurale Komplikationen zu verzeichnen (32). Zu den schwersten zählen laut den aktuellen Leitlinien der ESC/EACTS Schlaganfälle, Gefäßkomplikationen und die Notwendigkeit der permanenten Schrittmacherimplantation (4). Das Auftreten von Gefäßkomplikationen jeder Art schwankt in der Literatur stark von 3,18% bis zu 30,7%, ähnlich verhält es sich mit den Schrittmacherimplantationen, sie werden von 3,4% mit bis zu 39,3% aller TAVI-Patienten angegeben. Schwankungen dieser Art lassen sich durch die verschiedenen Zugänge der Katheterklappenimplantationen erklären die in den Studien verwendet wurden. So birgt beispielsweise der transfemorale Zugang ein höheres Risiko der Gefäßverletzung als andere Katheterverfahren wie Moat et al. zeigen konnte (8,4% vs. 1,9%). Ausgenommen der kleinen Studien mit einer Patientenzahl bis n=80, litten 2,5% bis 10% aller TAVI-Patienten der einschlägigen Studien unter einer TIA (transitorisch ischämische Attacke) oder einem Schlaganfall (4, 47, 49). Schlaganfälle gehören zu den gravierenden Komplikationen nach TAVI. In den großen Studien differieren die Schlaganfallraten zwischen TAVI und konventionellem AKE. Die U.S. CoreValve Studie zeigte niedrigere Schlaganfallraten bei TAVI gegenüber des konventionellen AKE (4,9% vs. 6,2%) nach 30 Tagen, anders in der PARTNER-Studie (3,8% vs. 2,1%) (24, 50). Gründe für diese Unterschiede liegen laut Mangner et al. möglicherweise auch in der unterschiedlichen Analyse der Schlaganfallereignisse. So wurde bei der CoreValve-Studie die Diagnose durch einen Neurologen gestellt, während sie bei der PARTNER-Studie retrospektiv gestellt wurde. Durch die Weiterentwicklung der Transkatheterherzklappen, sowie Kathetern mit kleinerem Durchmesser sinkt die Zahl der Schlaganfallraten während bzw. nach der Transkatheteraortenklappenimplantation. Weitere Möglichkeiten, das Risiko eines Schlaganfalls zu reduzieren bieten Filter Systeme, wie das Claret Montage Dual Filter System (Claret Medical, inc.), TriGuard (Keystone Heart) und Embrella Embolic Deflector System (Edwards Lifesciences). Diese Systeme werden in den rechten Truncus Arteria Brachiocephalicus oder in die linke Arteria carotis interna eingesetzt und sollen thrombotisches Material abfangen. Erste Erfolge mit TriGuard und Embrella Embolic Deflector System konnten bereits gezeigt werden (51).

Neuere Daten zeigen einen Rückgang insbesondere der Gefäßkomplikationen mit zunehmend kleiner werdenden Kathetern (52, 53).

Weitere Komplikationen sind Blutungen, Niereninsuffizienz sowie eine Aorteninsuffizienz der neuen Klappe. Blutungen werden in der Literatur häufig in leichte und schwere Blutungen unterteilt, wobei letztere in den Ergebnissen der PARTNER-Studie mit einer Inzidenz von 9,3% bis zu 16,8% angegeben werden (13, 32). Durch Verwendung von Kontrastmittel kann es zu einer Niereninsuffizienz kommen, die in der SOURCE Registry bei 4,3% aller Patienten auftrat

(47). Die Aorteninsuffizienz ist eine häufige Komplikation nach Implantation einer Transkatheteraortenklappe (54) und ist meist paravalvulär (47, 48). In der Literatur wurde die Häufigkeit einer Aorteninsuffizienz nach Implantation einer CoreValve oder einer Sapien Klappe untersucht, mit stark differierenden Ergebnissen. So wird bei selbst-expandierenden Klappen eine Rate der Aorteninsuffizienz von 2 bis zu 40% und für die Ballon-expandierenden Klappen von 0,6 bis 22% beschrieben. Mit der Choice Studie konnte aktuell gezeigt werden, dass zwar keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung einer Aorteninsuffizienz nach TAVI zwischen der selbstexpandierenden oder Ballon-expandierenden Transkatheteraortenklappe bestehen, jedoch mit der Ballon-expandierenden Klappe weniger höhergradige Aorteninsuffizienzen (paravalvulär und totale) auftraten im Vergleich zur selbst-expandierenden Klappe (0,0% vs. 7,2% und 2,1% vs. 9,6 %) (55). Die Unterschiede werden der entsprechenden Klappenprothesengröße, sowie der Implantationstiefe der Klappenprothesen zugeschrieben. Weiterhin wird auch die Stärke der Verkalkung der Aortenklappe für das Auftreten von Insuffizienzen der Klappenprothese verantwortlich gemacht (55).

Trotz etablierter Technik bleibt die Risikostratifizierung eines TAVI-Patienten schwierig. Die existierenden Scores müssen durch neue Ansätze ergänzt und spezifiziert werden. Einen entscheidenden Schritt stellt die Untersuchung verschiedener Biomarker in Zusammenhang mit der Pathogenese von Herzerkrankungen dar. In einer Vielzahl von Studien wurde der Nutzen von möglichen Biomarkern für die Vorhersage von Morbidität und Mortalität sowie zur Klärung der Pathogenese verschiedener Herzerkrankungen untersucht. Beckmann et al. stellten Biomarker vor, die möglicherweise für die Entstehung der Aortenklappenstenose verantwortlich sind bzw. klinische Relevanz für das Outcome von Patienten haben könnten. Zu den vielversprechendsten Biomarkern zählen nach Beckmann et al. und Ferrari et al. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), Fetuin-A, Cax P, Osteopontin und Natriuretic Peptids (35, 56). ADMA ist ein Marker der endothelialen Zeldysfunktion und ein möglicher Prädiktor für schlechtes Langzeit-Outcome bei Patienten mit ischämischer Herzinsuffizienz, da hohe Plasmawerte von ADMA in diesen Patienten gefunden wurden und möglicherweise mit einer höheren NYHA Funktionsklasse und einem höheren NTproBNP assoziiert sind (57). Weiterhin wurden erhöhte ADMA Plasmawerte auch bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose gefunden (58). Fetuin-A ist ein Glykoprotein, welches die durch TGF-beta und BMP-2 induzierte Kalzifikation inhibiert und vor allem bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium nur in niedrigen Konzentrationen auftritt, was für eine vermehrte Kalzifikation z.B. der Niere spricht (59, 60). Die Konzentration von Fetuin-A war in Patienten mit Aortenklappenstenose niedriger als in den Kontrollgruppen ohne Aortenklappenstenose und es wurde an Kalkablagerungen erkrankter Klappen gefunden, im

Gegensatz zu seiner Abwesenheit in gesunden Herzklappen (60). Phosphorus Product (CaxP), ein Prädiktor der Kalzifikation in der Nephrologie steht in umgekehrtem Zusammenhang zu dem Schweregrad einer Aortenklappenstenose (61, 62). Zirkulierendes Osteopontin, in seiner natürlichen Funktion dient als Inhibitor der Entzündung und Biomineralisation von dystrophischen oder ektopen Arealen. Es ist in Patienten mit Aortenklappenstenose im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht. Erhöhte OPN-Werte wurden bei Patienten mit Aortensklerose gefunden, die noch keine echokardiographischen Anzeichen für eine Aortenklappenkalzifizierung aufwiesen, sodass OPN als Marker für die Risikoevaluation der Entstehung einer Aortenklappenstenose verwendet werden könnte (7). Osteoprotegerin (OPG), ein Schlüsselregulator in der Kalzifikation des Skeletts und der Gefäße wurde bislang als potentieller Marker für kardiovaskuläre Mortalität nach akutem Koronarsyndrom betrachtet und ist laut Ueland et al. auch signifikant assoziiert mit allgemeiner Mortalität allein und in Kombination mit NTproBNP in Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose (63). NTproBNP und BNP sind etablierte Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz und der KHK und sind auch in Patienten mit Aortenklappenstenose aktiviert (63-65). Spargias et al. 2009 verzeichneten einen frühen Abfall von NTproBNP nach Ballonvalvuloplastie in Hochrisiko-Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und Kefer et al. identifizierten NTproBNP als starken Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität nach TAVI (66, 67). Hingegen kamen Pfister et al. lediglich zu dem Ergebnis, dass NTproBNP in multimorbiden Patienten, die eine TAVI erhielten ein unabhängiger Marker für den Rückgang von linksventrikuläre Masse nach 2 Monaten war, jedoch keine Assoziation zwischen NTproBNP und der 2-Monats-Mortalität bestand (68). BNP ist jedoch ein Prädiktor für das Outcome von Patienten nach AKE (69). Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien deuten darauf hin, dass BNP als Prädiktor für das Outcome nach TAVI zunächst ungeeignet scheint und Studien mit größerem Patientenkollektiv und selektiven Charakteristika nötig sind, bis BNP für die Risikostratifizierung geeignet wäre.

Kardiales Troponin T und I, aktuell gemessen mit hoch sensitiven („hs“) Assays, sind aufgrund ihrer hohen Gewebespezifität und ihrer klinischen Sensitivität die bevorzugten Biomarker in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (70-72). HsTnT ist nicht nur Prädiktor für schlechtes Outcome in Patienten mit Herzinsuffizienz, sondern auch Prädiktor für andere kardiovaskulären Erkrankung wie koronare Herzerkrankung, akute Lungenembolie und chronische pulmonal arterielle Hypertonie, sowie chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus (73-74). HsTnT liefert unabhängige, robuste und prognostische Information über die Progression einer Herzinsuffizienz, dem Auftreten von Komplikationen und der allgemeinen Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz (75). Laut Rodés-Cabau waren das kardiale Troponin (in einem nicht-hochsensitiven Assay gemessen)

und die MB-Fraktion der Creatinekinase assoziiert mit Myokardinfarkt nach unkomplizierter TAVI und könnten demnach auch Verwendung in der Vorhersage von prozedurabhängigen Komplikationen finden (76).

Da das TAVI-Verfahren wie zuvor dargestellt schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen kann und die Patientenevaluation trotz der umfangreichen Diagnostik stets verbesserter Risikostratifikation bedarf, könnten etablierte Biomarker wie hsTnT und NTproBNP auch für das Outcome von TAVI-Patienten einen entscheidenden Anwendungsbereich finden.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von TAVI auf Variablen wie Basischarakteristika, klinische Variablen, hämodynamische Eigenschaften, prozedurabhängige Variablen und Blutwerten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor und nach der Implantation von transapikaler oder transfemoraler TAVI zu untersuchen (zu diesem Zeitpunkt wurden noch keine transaortalen TAVIs in Kiel durchgeführt). Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den Auswirkungen der Transkatheterklappenimplantation auf den Anstieg oder Abfall der Biomarker hsTnT und NTproBNP. Ihre Rolle als mögliche Prädiktoren für Komplikationen, Morbidität und Mortalität nach TAVI soll in dieser Arbeit untersucht werden.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende prospektive klinisch-experimentelle Studie wurde vom Februar 2011 bis zum Mai 2012 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Kardiologie und Angiologie durchgeführt. Alle Patienten (n=111), die eine TAVI in diesem Zeitraum erhielten wurden in die Studie eingeschlossen, die klinischen Daten welche die Grundlagen für diese Arbeit bilden in einer eigenen Datenbank festgehalten. Jeder Patient gab eine Einverständniserklärung ab. Die Daten wurden mittels der Patientenakte und verschiedenen Programmen der Klinik zusammengetragen, darunter AGFA Orbis zur Einsicht und Erstellung von Arztbriefen, Patientenaufenthalt und Laborergebnissen, Centricity (General Electrics), ein Programm für Herzkatheter und echokardiographische Untersuchungen, sowie das chirurgische Programm THGQims (Universitätsklinikum Münster). Da nur inoperable oder Patienten mit einem hohen operativen Risiko für eine TAVI in Frage kommen, unterlag die Patientenevaluation strengen Kriterien. So wurde ein hohes operatives Risiko durch folgende Punkte festgestellt: der Patient muss in jedem Fall unter einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose leiden, die durch eine NYHA Funktionsklasse II oder höher bestätigt werden kann. Zudem sollten einer oder mehrere der folgenden Punkte erfüllt sein: STS Score von >10 oder ein logistischer Euroscore >20, ein höheres Alter als 75 Jahre, Porzelanaorta, vorhergehende Herzoperationen oder Herzbestrahlungen sowie andere relevante Erkrankungen. Zur Evaluation der Patienten gehörten Untersuchungen wie TTE, TEE, 12-Kanal-EKG, Duplexsonographie der supraaortalen Gefäße, Lungenfunktionstest und Blutentnahmen. Weiterhin erhielt jeder Patient eine Koronarangiographie und Linksherzkatheteruntersuchung vor TAVI und bei Notwendigkeit wurde eine PCI durchgeführt, die typischerweise mehr als eine Woche vor TAVI zurückliegen musste. Die Entscheidung für eine TAVI wurde stets im „Heart Team“ bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen unter Berücksichtigung der möglichen schwerwiegenden Konsequenzen einer Operation und somit die Notwendigkeit einer TAVI getroffen und dokumentiert, so wie es die aktuellen Leitlinien vorsehen (10). Ebenso wurde auch über den Zugangsweg in diesem Team entschieden. Limitierend für einen transfemorale Zugang waren Erkrankungen der peripheren Gefäße, sowie abnormale Form („kinking“) oder geringe Größe der Gefäße, woraufhin die transapikale Form gewählt wurde. Alle Patienten dieser Studie erhielten eine Ballon-expandierbare Aortenklappe der Firma Edwards vom Typ Sapien oder Sapien XT.

2.2 Prozedur

2.2.1 Prozedurvorbereitung

Alle Patienten wurden mindestens einen Tag vor der geplanten TAVI stationär aufgenommen. Bis dahin fehlende Untersuchungen wurden noch am Aufnahmetag durchgeführt. Die Vorbereitung der Patienten beinhaltete das Legen eines peripheren Venenkatheters, eines arteriellen Zuganges zur invasiven Überwachung in die Arteria radialis und eines zentralen Venenkatheters der beispielsweise über die Jugularvene eingeführt und bis vor den rechten Vorhof vorgeschoben wird. Alle Zugänge wurden von einem Arzt oder einer berechtigten Person durchgeführt. Die Aufklärung über die Narkose und den Eingriff selbst erfolgte mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff durch einen Anästhesisten bzw. Kardiologen.

2.2.2 Herzklappenprothese und Kathetersysteme

In dieser Studie wurden die Patienten ausschließlich mit Herzklappen und Kathetersystemen der Firma Edwards Lifesciences Inc., in Irvine, Californien, USA, versorgt. Die Edwards Sapien und Sapien XT Herzklappe besteht aus Rinderperikard, welches in Form von drei Taschen - der natürlichen Form der Aortenklappe ähnlich - an der Innenseite eines stentähnlichen Gerüsts aus Edelstahl oder Cobalt-Chrom befestigt ist (38). Die Sapien Klappe war in den Größen 23mm und 26mm verfügbar, das Nachfolgemodell Sapien XT stand zusätzlich in 29mm für Anulusgrößen im Bereich von 18 bis etwa 27mm (abhängig von den anatomischen Voraussetzungen) zur Verfügung. Das Kathetersystem Novaflex und Novaflex+ für transfemorale Eingriffe und Ascendra sowie Ascendra2 für das transapikale Verfahren bestehen aus einem Katheter, einer expandierbaren Einführungsschleuse und einem BAV-Ballon. Weiterhin gehört ein sogenannter „Crimper“, der der Platzierung und Faltung der Klappe über dem nicht entfalteten Ballon dient, als auch eine Inflationsspritze zur Entfaltung des Ballons zum System.



Abbildung 2: Edwards Sapien Valve

2.2.3 TAVI-Team und Herzkatheterlabor

Die Transkatheteraortenklappenimplantationen wurden während dieser Studie in einem speziell ausgerüsteten Herzkatheterlabor durchgeführt. Inzwischen werden die Eingriffe in einem Hybrid-OP durchgeführt. Das Katheterlabor ist mit einer biplanen Röntgendurchleuchtungsanlage ausgestattet, die es erlaubt unterschiedliche Positionen einzunehmen, dadurch können Gefäße und Herz von zwei Seiten gleichzeitig dargestellt werden. Zur Ausstattung des Herzkatheterlabors gehören außerdem ein TEE, Perfusoren, vollständige Ausrüstung für kardiologische Interventionen (z.B. Stentimplantation bei Gefäßkomplikationen), Ausstattung für Vollnarkose inklusive Ventilationsanlage, hämodynamisches Monitoring und vasoaktive Substanzen. Unabdingbar für eine Angiographie ist die Verabreichung von Kontrastmittel mittels Kontrastmittelinjektor. Neben der zeitgleichen Beobachtung der Angiographie können die Aufnahmen auch danach auf einem Bildschirm im Herzkatheterlabor selbst oder in dem Registrierraum, der Anschluss an das Herzkatheterlabor hat gesehen werden. Im Registrierraum stehen Computer zur Bearbeitung der Aufnahmen, sowie ein Pult zum Abspielen der Aufnahmen bereit.

Das TAVI-Ärzteteam setzt sich aus den implantierenden Ärzten zusammen, dazu gehört je mindestens ein interventioneller Kardiologe und ein Herzchirurg. Für die Narkose sind ein Anästhesist und ein Anästhesiepfleger vonnöten. Zudem waren mindestens je eine Person vom OP-Assistenzpersonal sowie Herzkatheterlabor-Assistenzpersonal anwesend.

2.2.4 Prozedurarten

2.2.4.1 Transfemorale Prozedur

Nach ausgiebiger Lokalanästhesie wird zunächst die Arteria femoralis communis mit einer Kanüle punktiert oder, inzwischen seltener praktiziert, chirurgisch freigelegt. Anschließend wird ein Draht durch die Kanüle geführt und die Punktionskanüle durch einen Dilator ersetzt (modifizierte Seldingertechnik). Danach wird eine 6F-Schleuse eingeführt. Nach Anlage eines passenden Verschlusssystems (2x Abbott Proglide oder 1x Abbott Prostar) wird der Draht gegen einen steiferen Draht (Amplatz Extra Stiff) ausgetauscht und die große Schleuse (18-20F) eingewechselt. Nach Platzieren eines diagnostischen AL1- (6F) Katheters vor der Aortenklappe wird diese mit Hilfe eines geraden Standarddrahts passiert. Der flexible Draht wird erneut gegen den nun atraumatisch U-artig vorgebogenen, steifen Draht ausgetauscht.

Gleichzeitig wird von kontralateral über eine 6F-Schleuse ein Pigtail-katheter im Bulbus aortae platziert und ein transvenöser Schrittmacher in den rechten Ventrikel gelegt. Eine passende Implantationsebene wird in einer Bulbusangiographie ermittelt. Es folgt die Ballonvalvuloplastie unter Durchleuchtung. Während der Inflation des Ballons wird ein sogenanntes Rapid-Pacing über den einliegenden Schrittmacherdraht durchgeführt, dabei

erhöhen Elektroden die Herzfrequenz auf 160 bis 220 Schläge pro Minute (typischerweise 180/min). Dadurch wird der Auswurf des linken Ventrikels reduziert, was zum einen die Belastung der Kammer vermindert und zum anderen die Platzierbarkeit des Ballons verbessert. Nach der Ballonvalvuloplastie erfolgt die Implantation der Klappe. Sie wird zuvor mittels Crimper vor dem Ballon zusammengefaltet, in der Aorta thoracalis descendens auf den Ballon gezogen und in der Aortenklappe durch Ballon-Inflation geöffnet. Auch dabei wird Rapid-pacing durchgeführt, was die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels vermindert und eine mögliche Verschiebung der Klappe während der Phase der Entfaltung reduziert. Die Dauer und Anzahl der Rapid-pacing-Phasen soll aufgrund der Komorbiditäten der Patienten so niedrig wie möglich gehalten werden. Die Klappe wird so gewählt, dass sie etwas größer ist als der Aortenklappenannulus („oversizing“ um ca. 10%). Da Edwards Sapien oder Sapien XT Klappen nur über einen Ballon entfaltet werden können, können sie nach der Entfernung des Ballons nicht kollabieren. Die erfolgreiche Implantation wird über Kontrastmittelapplikation in der Angiographie sowie ggf. TEE (falls Patient in Vollnarkose) kontrolliert und eine mögliche paravalvuläre Insuffizienz der Klappe erfasst. Gegebenenfalls erfolgt eine Nachdilatation zur Reduktion des paravalvulären Lecks.

Der Verschluss der punktierten Gefäße wird dann über das vorgelegte Verschlusssystem durchgeführt. Die kontralaterale arterielle Punktion wird ebenfalls mittels Exoseal (Cordis) oder Angioseal (St. Jude Medical) verschlossen. Die venöse Punktion (Schrittmacher) wird manuell komprimiert. Anschließend wird das Areal durch einen beidseitigen Druckverband komprimiert um Aneurysmen und Nachblutungen als Gefäßkomplikationen zu vermeiden (10).

2.2.4.2 Transapikales Verfahren

Vor der Implantation wird der Apex (in der Praxis vielmehr die anterolaterale apexnahe Wand des linken Ventrikels) mittels TTE und Durchleuchtung lokalisiert. Der erste Schritt des Eingriffes ist eine links-anteriore Thorakotomie. Nach Erreichen der Pleura wird der linke Ventrikel digital lokalisiert. Mit Retraktoren aus Metall oder mit Hilfe eines sogenannten „Soft tissue retractors“ werden die Rippen gespreizt und zwei Tabaksbeutelnähte gesetzt und an Filzstützen befestigt. Das links-ventrikuläre Myokard wird in loco typico punktiert und ein Führungsdraht im linken Ventrikel so lokalisiert, dass die Mitralklappe und ihr komplexer Halteapparat nicht verletzt wird. Der Draht wird durch die Aortenklappen bis zur infradiaphragmalen Aorta descendens vorgeschoben und der flexible Draht gegen einen steifen Draht (s.o.) ausgetauscht. Anschließend wird eine große Klappenschleuse bis zu 3 bis 4cm tief in den Ventrikel eingeführt und der Katheter mit dem Ballon platziert. Darauf folgt, wie bei transfemoraler TAVI, die Ballon-Valvuloplastie und die Entfaltung der Klappe unter Rapid-Pacing (10). Die Klappe ist auf dem System entsprechend andersherum montiert.

2.2.5 Ziele der Prozedur

Bei Durchführung der Transkathetermethode zur Aortenklappenimplantation sollten verschiedene Ziele im Vordergrund stehen. Das Verschieben des Katheters durch die Aorta birgt prinzipiell das Risiko der Ruptur oder Dissektion, dies muss durch sensible Technik vermieden werden. Ebenso ist es vonnöten die Hämodynamik des Herzens zu erhalten und je nach Notwendigkeit einen kardiopulmonalen Bypass anzulegen. Dies ist nur sehr selten nötig. Die Mitralklappe und das Herzleitungssystem sollen in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt werden, wenn sich der Katheter im linken Ventrikel befindet. Bei Implantation der Klappe muss wegen der möglichen Verschlussgefahr auf die Lage der Koronarostien geachtet werden. Schließlich ist die exakte Positionierung der Stentklappe notwendig, um die native Aortenklappe suffizient abzudecken.

Die möglichen Komplikationen der Prozedur sind vor allem durch die Zugangswege (Gefäßkomplikationen), die Passage der stenotischen Aortenklappe, die Durchführung der Ballon-Valvuloplastie (z.B. Schlaganfall), optimales Positionieren und Entfalten der Klappe (Anulusruptur, Koronarverschluss, Schrittmacherpflichtigkeit, paravalvuläres Leck, Schlaganfall) und das vaskuläre Verschlusssystem (Gefäßkomplikationen) (10) bedingt.

2.3 Studienplan

Den evaluierten TAVI-Patienten wurde zu festgelegten Zeitpunkten Blut entnommen und im Zentrallabor des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel analysiert. Die Blutentnahme erfolgte je nach Gegebenheit über die Punktion einer peripheren Vene oder durch einen einliegenden arteriellen oder zentralvenösen Zugang unter intensivmedizinischen Bedingungen. Spätestens am präoperativen Tag, 24 Stunden, 72 Stunden und 7 Tage nach dem Eingriff erfolgte die Blutentnahme, sie wurde als Standard für TAVI-Patienten durch das Programm Lauris festgelegt und beinhaltete die Bestimmung der Elektrolyte, Nierenwerte, Gerinnung, CRP, Albumin und die Analyse eines kleinen Blutbildes. Ein EKG und echokardiographische Untersuchung wurden am präoperativen Tag und spätestens 7 Tage postinterventionell durchgeführt. Zur Kontrolle der Gefäßzugänge erfolgte bei transfemoralem Zugang typischerweise am ersten postoperativen Tag eine Duplexsonographie der Leistengefäße beidseits.

2.3.1 Biomarker

Die Biomarker hsTnT und NTproBNP wurden in den Abständen 24 Stunden vor und nach dem Eingriff, sowie 3 und 7 Tage und 3 Monate nach dem Eingriff und während der ambulanten Nachsorge abgenommen.

2.3.2 Nachverfolgung

Nach 3 und 12 Monaten wurden die Patienten erneut ambulant zur routinemäßigen klinischen Verlaufskontrolle einbestellt und erhielten neben einem 12-Kanal-EKG eine TTE sowie eine Blutentnahme. Folgende Laborparameter wurden bestimmt: Nierenretentionsparameter (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatinin, Harnstoff), Elektrolyte, Leberwerte (Transaminasen, γ -Glutamyltransferase, Alkalische Phosphatase), Schilddrüsenparameter (TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon)), Gerinnungsparameter (INR (international normalized ratio)/ Quick, PTT (partielle Thromboplastinzeit)), myokardiale Parameter (CK-MB, NTproBNP, hsTnT), Entzündungswerte (C-reaktives Protein, Leukozyten), Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC), Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), Albumin. Die Patienten wurden anschließend durch einen interventionellen Kardiologen des UKSH körperlich untersucht und die Ergebnisse wurden mit den Patienten besprochen. Dabei wurden sowohl die Funktionstüchtigkeit der Aortenklappe als auch des Herzens sowie der Allgemeinzustand der Patienten und mögliche medikamentöse Verbesserungsvorschläge erörtert.

2.3.3 Statistik

Alle statistischen Analysen und Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS (Version 20) und R (Version 2.12.2, Package Survival) durchgeführt. Die Darstellung der ausgewerteten Daten erfolgte mittels Tabellen und Grafiken. Basischarakteristika wie klinische, hämodynamische und prozedurale Parameter vor TAVI (Tabelle 1) wurden in transapikale und transfemorale TAVI und in lebend oder verstorben (Tabelle 2) gruppiert. Blutwerte wurden als Median mit Interquartilabständen dargestellt, während alle anderen Parameter über Mittelwerte mit Standardabweichungen oder Häufigkeiten zusammengefasst wurden. Der Vergleich der Subgruppen erfolgte durch die statistische Testung. Dabei wurden der Chi-Quadrat-Test, der T-Test und der Wilcoxon Rank Summen Test verwendet. Alle Tests sind zweiseitig und haben ein Konfidenzintervall von 5%. Als signifikant wurde ein p-Wert $<0,05$ angenommen.

In der Überlebensanalyse wurden kontinuierliche Parameter dichotomisiert, also in eine Variable mit nur 2 Merkmalsausprägungen, Zugehörigkeit zur oberen Quartile (ja oder nein), umgewandelt. Mögliche Risikofaktoren für das Überleben wurden durch den log-rank-Test in Anwendung auf Tabelle 2 gefiltert. Alle Parameter die im log-rank-Test einen p-Wert $<0,05$ aufwiesen wurden in ein Cox-Regressionsmodell eingeschlossen um den Effekt der potentiellen Risikofaktoren auf das Überleben zu testen. Die Stärke des Zusammenhangs zwischen Einflussgröße (Risikofaktor) und Zielvariable (Überleben) wurde durch die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Um den simultanten Effekt der Risikofaktoren einzuschätzen wurde die Likelihood ratio verwendet und in Hazard Ratio (HR) mit einem 95%

Konfidenzintervall angegeben. Durch die Einführung einer zeitabhängigen Kovariablen wurden die Annahmen proportionaler Hazards getestet. Mittels zeitabhängigen Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurven wurde die Genauigkeit unseres Modells beschrieben (77). Der Effekt der Risikofaktoren auf die 30-Tages-Mortalität wurde durch deren Anwendung in einem logistischen Regressionsmodell abgeschätzt. Die graphische Darstellung der Überlebenskurven wurde durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode ermöglicht. Neben der Darstellung der Überlebenszeit wurde in allen anderen Graphen die obere Quartile mit den unteren Quartilen verglichen.

3 Ergebnisse

3.1 Präprozedurale Charakteristika der Patientenpopulation

Die Patientenpopulation dieser Studie bestand aus 111 Patienten, davon waren 107 Patienten zur Nachkontrolle verfügbar. In Tabelle 1 wurden die Patienten nach Art der Prozedur in transfemoral oder transapikal unterteilt und einheitlich nach den Basischarakteristika sortiert. Mit einer Anzahl von 60 Patienten überwiegt die Anzahl der transfemorale therapierten Patienten gegenüber denen mit der transapikalen Methode behandelten Patienten mit einer Anzahl von 47. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 81,63 Jahren ($\pm 6,34$ Jahren) und unterschied sich nur unwesentlich in beiden Prozedurarten. Insgesamt erhielten mehr Frauen (61,7 %) als Männer eine TAVI und waren in der transfemorale (65%) und transapikale (57,4%) Interventionsform häufiger als das männliche Geschlecht vertreten. Alle Patienten hatten mindestens eine NYHA Funktionsklasse I-II. Der mittlere BMI lag insgesamt bei 26,93 ($\pm 5,49$). Bei den Patienten dieser Studie wurden leitliniengerecht Scores zur Risikostratifizierung eines konventionellen Aortenklappenersatzes berechnet (4). Der STS Score betrug im Mittel 6,64 ($\pm 4,12$), der logistische Euroscore 21,4 ($\pm 14,03$) und der Euroscore II 6,90 ($\pm 5,41$) in der gesamten Patientenpopulation. Als primärer Endpunkt für diese Studie wurde die Überlebenszeit der Patienten gewählt. Während des Studienverlaufs über 15 Monate verstarben insgesamt 21 von 107 Patienten. 8 der 21 Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem TAVI Eingriff. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 3 stellt das Gesamtüberleben aller Patienten dar, die eine TAVI erhielten.

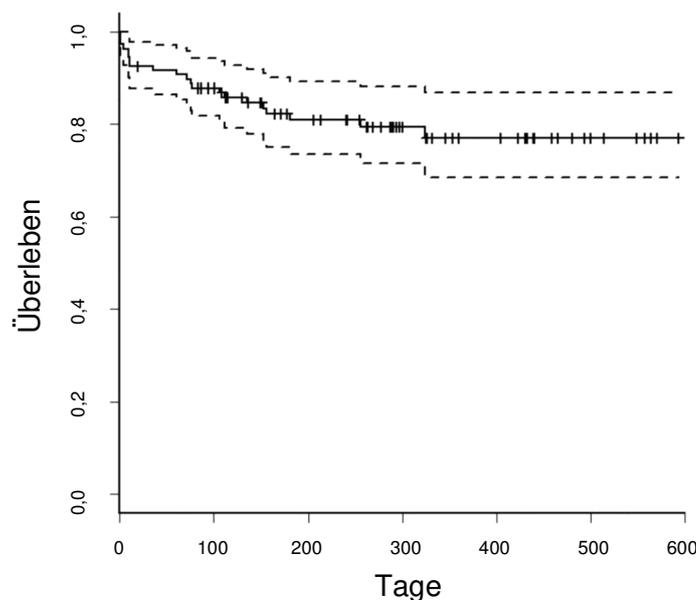


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Patienten mit Konfidenzintervall.

3.2 Tabelle 1: Basischarakteristika (klinische, hämodynamische und prozedurale Parameter) der Patienten unterteilt in transapikal (TA) und transfemorale (TF)

Parameter	TA (n=47)	TF (n=60)	All Ptn. (n=107)	P
<i>klinische Parameter</i>				
Alter [Jahre]	81,79±6,95	81,5±5,87	81,63±6,34	0,817
männlich	20 (42,6%)	21 (35%)	41(38,3%)	0,432
BMI [kg/m²]	26,51 ±4,42	27,27±6,22	26,93±5,49	0,482
Diabetes	14 (29,8%)	20 (33,3%)	34 (31,8%)	0,835
Dyslipidämie	26 (55,3%)	30 (50%)	56 (52,3%)	0,697
Hypertonie	46 (97,9%)	54 (90%)	100 (93,5%)	0,132
NYHA Funktionsklasse				
I	0	0	0	
I-II & II, II-III & III	40 (85,1%)	50 (83,3%)	90 (84,1)	0,803
III-IV & IV	7 (14,9%)	10 (16,7%)	17 (15,9%)	0,796
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	26 (55,3%)	29 (48,3%)	55 (51,4%)	0,560
Signifikante vorhergehende koronare Herzerkrankung	36 (76,6%)	42 (70%)	78 (72,9%)	0,515
Vorhergehende Herzoperation	16 (34%)	13 (21,7%)	29 (27,1%)	0,190
COPD	10 (21,3%)	11 (18,3%)	21 (19,6%)	0,808
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	17 (36,2%)	18 (30%)	35 (32,7%)	0,538
Zerebrovaskuläre Erkrankung	4 (8,5%)	9 (15%)	13 (12,1%)	0,381
Prä TAVI NTproBNP [pg/ml]	2048,00 (886,30-3879,00)	2438,50 (951,20-6156,00)	2204,00 (922,60-4657,00)	0,317
Prä TAVI NTproBNP [Kategorie]				0,173
I	39 (83%)	42 (70%)	81 (75,7%)	
II	8 (17%)	18 (30%)	26 (24,3%)	
Prä hsTnT [pg/ml]	29,6 (11,7-54,9)	21,95 (13,15-43,32)	23,5 (12,9-48,4)	0,609
Prä hsTnT [Kategorie]				0,823
I	35 (74,5%)	46 (76,7%)	81 (75,7%)	
II	12 (25,5%)	14 (23,3%)	26 (24,3)	
Prä TAVI CRP [mg/dl]	2,0 (1,00-12,0)	6,00 (2,00-16,50)	4,00 (1,00-14,00)	0,122
Kreatinin [mg/dl]	1,17 (0,92-1,4)	1,11 (0,87-1,30)	1,12 (0,88-1,38)	0,299
Kreatinin [Kategorie]				0,503

I	34 (72,3%)	47 (78,3%)	81 (75,7%)	
II	13 (27,7%)	13 (21,7%)	26 (24,3%)	
Dialyse	0	0	0	0
GFR [ml/min]				
<30	3 (6,4%)	3 (5%)	6 (5,6%)	0,759
30-45	12 (25,5%)	12 (20%)	24 (22,4%)	0,641
45-60	13 (27,7%)	14 (23,3%)	27 (25,2%)	0,658
>60	19 (40,4%)	30 (50%)	49 (45,8%)	0,337
STS Score	7,58 +- 4,85	5,90 +- 3,30	6,64+- 4,12	0,061
STS Score [Kategorie]				0,044
I	31 (66%)	50 (83,3%)	81 (75,7%)	
II	16 (34%)	10 (16,7%)	26 (24,3%)	
Log, Euroscore	23,23 +- 17,14	19,96 +- 10,94	21,40 +- 14,03	0,915
Log, Euroscore [Kategorie]				0,658
I	34 (72,3%)	46 (76,7%)	80 (74,8%)	
II	13 (27,7%)	14 (23,3%)	27 (25,2%)	
Log, Euroscore II	8,09 +- 6,73	5,96 +- 3,89	6,90 +- 5,41	0,116
Log, Euroscore II [Kategorie]				0,176
I	33 (70,2%)	49 (81,7%)	82 (76,6%)	
II	14 (29,8%)	11 (18,3%)	25 (23,4%)	
<i>Hämodynamische Parameter(echo/invasiv)</i>				
EF <35%	10 (21,3%)	5 (8,4%)	15 (14%)	0,090
EF 35-45%	7 (14,9%)	13 (21,7%)	20 (18,7%)	0,458
EF 46-54%	6 (12,8%)	5 (8,4%)	11 (10,3%)	0,530
EF ≥ 55%	20 (42,6%)	34 (56,7%)	54 (50,5%)	0,175
MPG [mmHg] (Echokardiographie)				
Keine systolische pulmonale Hypertonie	22 (46,8%)	17 (28,3%)	39 (36,4%)	0,068
Systolische pulmonale Hypertonie 31-55 mmHg	18 (38,3%)	33 (50%)	51 (47,7%)	0,119
Systolische pulmonale Hypertonie >55 mmHg	7 (14,9%)	10 (16,7%)	17 (15,9%)	0,804
Aortenöffnungsfläche	0,74 (0,55-0,85)	0,66 (0,55-0,8)	0,7 (0,55-0,8)	0,369
Aorteninsuffizienz (AI) vor TAVI				
0	27 (57,5%)	22 (36,7%)	49 (45,8%)	0,050
I	13 (27,7%)	27 (45%)	40 (37,4%)	0,074
II (I-II+II)	7 (14,9%)	10 (16,7%)	17 (15,9%)	0,804
III+IV	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (0,9%)	0,376

Mitralinsuffizienz (MI) vor TAVI				
0	3 (6,4%)	5 (8,4%)	8 (7,5%)	0,705
I	30 (63,8%)	39 (65%)	69 (64,5%)	0,901
II (I-II+II)	11 (23,4%)	15 (25%)	26 (24,3%)	0,849
III-IV	3 (6,4%)	1 (1,7%)	4 (3,7%)	0,318
<i>Prozedurale Parameter</i>				
Klappengröße [mm]				
23mm	16 (34%)	22 (36,7%)	38 (35,5%)	0,840
26mm	20 (42,6%)	37 (61,7%)	57 (53,3%)	0,054
29mm	11 (23,4%)	1 (1,7%)	12 (11,2%)	0,001
Prozedurdauer [min]	120,72±32,04	88,18±36,02	102,48±37,83	0,000
Kontrastmittelmenge [ml]	60 (60-100)	90,00 (71,00-120,00)	84 (60-120)	0,001
Nachdilatation	11 (23,4%)	19 (31,7%)	30 (28%)	0,391
2te Klappe	2 (4,3%)	1 (1,7%)	3 (2,8%)	0,581
<i>Post prozedurales Outcome</i>				
30-Tages-Mortalität	4 (8,6%)	4 (6,7%)	8 (7,5%)	0,728
Neuer Schrittmacher	2 (4,3%)	7 (11,7%)	9 (8,4%)	0,293
Neuer Linksschenkelblock	4 (8,6%)	10 (16,7%)	14 (13,1%)	0,259
Schlaganfall	0	2 (3,4%)	2 (1,9%)	0,501
Postprozedurale AI				
0 (Kategorie I)	11 (23,4%)	18 (30%)	29 (27,1%)	0,515
I (Kategorie II)	34 (72,3%)	33 (55%)	67 (62,6%)	0,074
II (I-II+II) (Kategorie III)	2 (4,3%)	9 (15%)	11 (10,3%)	0,108
III-IV	0	0	0	
Operative Versorgung des femoralen Zugangs	1 (2,1%)	4 (6,7%)	5 (4,7%)	0,382
Tod	10 (21,3%)	11 (18,3%)	21 (19,6%)	0,808

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median +/- Interquartilabständen dargestellt.

3.3 Klinische Parameter

3.3.1 Grunderkrankungen

Um die Risikoabschätzung der Patienten vor einer TAVI zu individualisieren, wurden kardiologisch relevante Vorerkrankungen gesondert betrachtet. 29 Patienten waren herzchirurgisch voroperiert (27,1%). 93,5% aller Patienten litten unter einer arteriellen Hypertonie, 72,9% wiesen eine signifikante Koronare Herzkrankheit (ab einer Stenose von 50% oder mehr in mindestens einem Gefäß) auf und 32,7% waren an einer pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) erkrankt. Zerebrale vaskuläre Erkrankungen waren bei 12,1% aller Patienten vorhanden. Chronisches Vorhofflimmern oder Vorhofflattern konnte bei 51,4% der Patienten nachgewiesen werden. 52,3% der Patienten wiesen eine Dyslipidämie auf und 31,8% der Patienten litten unter einem Diabetes mellitus. Eine COPD bestand bei 19,6% der Patienten. Keiner der Patienten in dieser Studie war vor der TAVI hämodialysepflichtig.

3.3.2 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse

Gegenstand echokardiographischer Untersuchungen und Herzkatheteruntersuchungen vor der Intervention waren unter anderem das Ermitteln der Ejektionsfraktion (EF in %) des linken Ventrikels, die Bestimmung des systolischen pulmonalarteriellen Druckes und der Aortenöffnungsfläche. Die Ejektionsfraktion wurde wie in den Tabellen dargestellt in 4 Kategorien unterteilt, dabei wiesen 50,5% der Patienten eine gute EF von über 55% auf, während nur 14% der Patienten eine EF von weniger 35% hatten. Eine pulmonale Hypertonie konnte bei insgesamt 63,5% der Patienten festgestellt werden. An die Kategorisierung des Euroscore II angelehnt, wurde die pulmonale Hypertonie in 3 Kategorien unterteilt, darunter die nicht systolische pulmonale Hypertonie worunter 36,4% der Patienten litten, eine systolische Pulmonale Hypertonie von 31-55 mmHg an der 47,7% der Patienten erkrankt waren. 15,9% der Patienten hatten eine systolische pulmonale Hypertonie von mehr als 55mmHg. Der echokardiographisch ermittelte MPG war hoch signifikant verschieden in den Prozedurarten ($p=0,005$). Während die transapikalen Patienten im Mittel einen MPG von 33,22 mmHg ($\pm 12,7$) aufwiesen, war der mittlere MPG bei den transfemorale Patienten mit 44,11 mmHg ($\pm 15,07$) deutlich höher. Dies lässt sich jedoch auch durch eine schlechtere systolische linksventrikuläre Pumpfunktion der transapikal versorgten Patienten erklären (EF $<35\%$ TA 21,3% vs. TF 8,4%). Die mittlere Aortenöffnungsfläche betrug durchschnittlich 0,7cm². Bei 15,9% der Patienten wurde neben der vorhandenen Aortenklappenstenose eine mittelschwere Aortenklappeninsuffizienz festgestellt und bei 24,3% zeigte sich eine mittelschwere Mitralinsuffizienz.

3.3.3 Blutwerte

Die Nutzung von nichtionischem iodhaltigem Röntgenkontrastmittel (Imeron 350) ist essentieller Bestandteil einer TAVI-Therapie. Da die Nutzung eines Kontrastmittels das Risiko birgt, die Nierenfunktion einzuschränken, gehört die Bestimmung des Kreatinins im Plasma sowie die berechnete glomeruläre Filtrationsrate ($eGFR [ml/min/1,73m^2] = 175 \times C^{-1,154} [mg/dl] \times Alter^{0,203} [Jahre] \times \text{Korrekturfaktor (Frauen } 0,742, \text{ Männer } 1,0)$) zum Standard einer Blutuntersuchung vor TAVI. In diesem Patientenkollektiv betrug der mittlere Kreatinin Wert 1,12 mg/dl und unterschied sich nicht wesentlich in beiden Prozedurarten. 45,8% aller Patienten wiesen eine gute GFR mit mehr als 60 ml/min auf, insgesamt 50% der transfemorale und 40,4% der transapikale Patienten. Nur 5,6% der Patienten hatten eine GFR <30 ml/min. Bereits eine GFR <60 ml/min deutet auf eine chronische Nierenerkrankung hin (78). Der mediane CRP Wert betrug insgesamt 4 mg/dl (1.00-14.00) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen der transfemorale beziehungsweise transapikal geplanten Patienten (6,00 mg/dl (2.00-16.50); 2,00 mg/dl (1.00-12.00) $p=0,122$).

3.3.4 Biomarker

NTproBNP und hsTnT wurden typischerweise am Tag (24 Stunden) vor dem geplanten Eingriff im Patientenblut detektiert. Der Median des NTproBNP vor TAVI betrug 2204,00 pg/ml (Q1, Q3 922,60-4657,00 pg/ml; oberer Normwert 115 pg/ml) und der Median des hsTnT 23,5 pg/ml (Q1, Q3 12,9-48,4 pg/ml; oberer Normwert 14 pg/ml), demnach waren beide Werte in allen Patienten deutlich über der Norm erhöht. Im Vergleich der präprozeduralen NTproBNP Werte der transapikal geplanten Patientengruppe gegenüber der transfemorale, konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (2048,00 pg/ml (Q1, Q3 886,30-3879,00) vs. 2438,50 pg/ml (Q1, Q3 951,20-6156,00); $p=0,317$). Die präprozedural gemessenen hsTnT Werte der transapikal und transfemorale therapierten Patienten waren nicht signifikant verschieden (29,6 pg/ml (Q1, Q3 11,7-54,9) vs. 21,95 pg/ml (Q1, Q3 13,15-43,32); $p=0,609$).

3.4 Ergebnisse der Intervention

3.4.1 Prozedurabhängige Variablen

Bei Betrachtung der Intervention per se zeigten sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch signifikante Unterschiede zwischen transfemorale und transapikale TAVI. Wie bereits im Methodenteil erläutert, existieren drei verschiedene Klappengrößen der Edwards Sapien Klappe, wovon in dieser Arbeit die 26 mm durchmessende Klappe mit 53,3% die am häufigsten eingesetzte darstellt. Dies zeigte sich in beiden Gruppen, wobei 42,6% der transapikale Patienten und 61,7% der transfemorale Patienten die 26mm Klappe erhielten. Hoch signifikant ($p=0,001$) unterschieden sich die Prozedurgruppen in der Häufigkeit der Verwendung der 29 mm Klappe. So erhielten 23,4% der transapikal therapierten Gruppe eine

29 mm Klappe, jedoch nur 1,7% der transfemorale Gruppe. Der Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass die 29 mm große Klappe erst später auch für den transfemorale Zugang zur Verfügung stand. 35,5% der Patienten erhielten eine 23 mm Klappe. Die Prozedurlänge beider Verfahren betrug im Mittel 102,48 min (+/-37,83) pro Patient. Die transfemorale Interventionsform war mit 88,18 min (+/-36,02) pro Eingriff deutlich schneller ($p=0,0001$) als die transapikale Zugangsform mit 120,72 min (+/-32,04). Pro Patient wurden im Mittel 84 ml (60-120) Kontrastmittel verwendet. Während der transfemorale Intervention wurden im Median 90 ml (71-120) Kontrastmittel verwendet, rund 33% mehr als bei der transapikale Methode, dort wurden lediglich 60 ml (60-100) benötigt ($p=0,001$). Eine Nachdilatation der eingesetzten Herzklappe wurde bei 30 Patienten durchgeführt, 11 davon in der transapikale und 19 in der transfemorale Gruppe. 3 von 107 Patienten benötigten eine Valve-in-Valve Prozedur, also die Implantation einer zweiten Herzklappe über die zuvor eingesetzte. Von den drei Patienten wurden zwei mit dem transapikale Verfahren versorgt und ein Patient über den transfemorale Weg. Die Notwendigkeit der Implantation einer zweiten Herzklappe bestand aufgrund einer schweren Aorteninsuffizienz, die durch Nachdilatation der zuerst implantierte Herzklappe entstand.

3.4.2 Postprozedurale Ergebnisse

Nach der Prozedur erhielten 9 Patienten einen neuen Schrittmacher, 2 Patienten der transapikale Gruppe und 7 der transfemorale Gruppe. Ein neuer Linksschenkelblock trat bei insgesamt 14 von 107 Patienten auf, davon zehn transfemorale therapierte Patienten. Zwei Patienten, beide aus der transfemorale Gruppe, erlitten nach der TAVI einen klinisch auffälligen zerebrovaskulären Insult. Die leichte paravalvuläre Aorteninsuffizienz postprozedural in dieser Arbeit als I (abgebildet als Kategorie II) bezeichnet, zeigte sich bei 62,6% der Patienten. 10,3% aller Patienten wiesen nach dem Eingriff eine mittelschwere Aorteninsuffizienz hier Grad II (abgebildet als Kategorie III) auf. Kein Patient litt nach der Prozedur unter einer schweren Aortenklappeninsuffizienz Grad III oder einer freien Aortenklappeninsuffizienz Grad IV. Aufgrund von Gefäßkomplikationen in der Leistenregion, die durch Manipulation während des Eingriffes hervorgerufen wurden und durch alleinige Kompression nicht zu revidieren waren, war bei 5 Patienten nach der Prozedur eine operative Leistenrevision notwendig.

3.5 Nachverfolgung: Assoziation unabhängiger Variablen mit dem Gesamtüberleben

Während des Studienverlaufes verstarben 21 Patienten. Um mögliche Risikofaktoren für die Mortalität nach TAVI zu identifizieren, wurden die Variablen aus Tabelle 1 in Tabelle 2 übernommen und die Patienten nach Überlebenden und Verstorbenen sortiert. Die Grundcharakteristika wie Alter, Geschlecht und BMI der Patientenpopulation unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf die Gruppe der Lebenden und der Verstorbenen.

3.6 Tabelle 2: Basischarakteristika (klinische, hämodynamische und prozedurale Parameter) der Patienten geordnet in lebend und verstorben in Bezug zur Mortalität während der Nachsorge.

Parameter	lebend (n=86)	verstorben (n=21)	Alle Ptn. (n=107)	p Wert	log Rank Test
<i>Klinische Parameter</i>					
Prozedurart				0,808	
Transapikal	37 (43%)	10 (47,6%)	47 (43,9%)		
Transfemorale	49 (57%)	11 (52,4%)	60 (56,1%)		
Alter [Jahre]	81,58 ± 6,44	81,81 ± 6,05	81,63±6,34	0,883	
männlich	33 (38,4%)	8 (38,1%)	41 (38,3%)	0,981	
BMI [kg/m²]	27,24 ± 5,58	25,67± 5,01	26,93±5,49	0,240	
Diabetes	27 (31,4%)	7 (33,3%)	34 (31,8%)	0,865	
Dyslipidämie	44 (51,2%)	12 (57,1%)	56 (52,3%)	0,808	
Hypertonie	80 (93%)	20 (95,2%)	100 (93,5%)	0,714	
NYHA Funktionsklasse					
I	0	0	0	0,740	
I-II & II, II-III & III	73 (84,8%)	17 (81%)	28 (84,1%)		
III-IV & IV	13 (15,1%)	4 (19,1%)	17 (15,9%)		
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	42 (48,8%)	13 (31,9%)	55 (51,4%)	0,335	
Signifikante vorhergehende koronare Herzkrankheit	61 (70,9%)	17 (80,9%)	78 (72,9%)	0,423	
Vorhergehende Herzoperation	23 (26,7%)	6 (28,6%)	29 (27,1%)	0,867	
COPD	16 (18,6%)	5 (23,8%)	21 (19,6%)	0,555	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	25 (29,1%)	10 (47,6%)	35 (32,7%)	0,124	

Zerebrovaskuläre Erkrankung	8 (9,3%)	5 (23,8%)	13 (12,2%)	0,127	
Prä TAVI NTproBNP [pg/ml]	1990,00 (829,70- 446,50)	2877,00 (1498,50- 11310,00)	2204,00 (922,60- 4657,00)	0,030	
Prä TAVI NTproBNP [Kategorie]				0,044	0,043
I	69 (80,2%)	12 (57,1%)	81 (75,7%)		
II	17 (19,8%)	9 (42,9%)	26 (24,3%)		
Prä hsTnT [pg/ml]	21,85 (12,45- 36,95)	50,7 (14,6- 74,2)	23,5 (12,9- 48,4)	0,012	
Pre hsTnT [Kategorie]				<0,001	<0,001
I	73 (84,9%)	8 (38,1%)	81 (75,7%)		
II	13 (15,1%)	13 (31,9%)	26 (24,3%)		
Prä TAVI CRP [mg/dl]	3,00 (1,75- 12,00)	7,00 (1,00- 18,50)	4,00 (1,00- 14,00)	0,399	
Kreatinin [mg/dl]	1,09 (0,877- 1,32)	1,31 (0,95- 1,56)	1,12 (0,88- 1,38)	0,073	
Kreatinin [Kategorie]				0,153	
I	68 (79,1%)	13 (31,9%)	81 (75,7%)		
II	18 (20,9%)	8 (38,1%)	26 (24,3%)		
Dialyse	0	0	0		
GFR [ml/min]				0,273	
<30	4 (4,7%)	2 (9,5%)	6 (5,6%)		
30-45	17 (19,8%)	7 (33,3%)	24 (22,4%)		
45-60	22 (25,6%)	5 (23,8%)	27 (25,2%)		
>60	43 (50%)	6 (28,6%)	49 (45,8%)		
STS Score	6,17 +- 3,21	8,54 +- 6,43	6,64+- 4,12	0,181	
STS Score [Kategorie]				0,153	
I	68 (79,1%)	13 (31,9%)	81 (75,7%)		
II	18 (20,9%)	8 (38,1%)	26 (24,3%)		
Log. Euroscore	19,54 +- 12,84	29,00 +- 16,33	21,40 +- 14,03	0,007	
Log. Euroscore [Kategorie]				0,013	0,009
I	69 (80,2%)	11 (52,4%)	80 (74,8%)		
II	17 (19,8%)	10 (47,6%)	27 (25,2%)		
Log. Euroscore II	6,42 +- 5,30	8,86 +- 5,54	6,90 +- 5,41	0,014	
Log. Euroscore II [Kategorie]				0,089	
I	69 (80,2%)	13 (31,9%)	82 (76,6%)		
II	17 (19,8%)	8 (38,1%)	25 (23,4%)		

<i>Hemodynamische Parameter (echo/invasiv)</i>					
EF <35%	12 (13,6%)	3 (14,3%)	15 (14%)	0,377	
EF 35-45%	18 (20,9%)	2 (9,5%)	20 (18,7%)		
EF 46-54%	7 (8,1%)	4 (19%)	11 (10,3%)		
EF ≥55%	43 (50%)	11 (52,4%)	54 (50,5%)		
MPG [mmHg]	39,85+-13,07	40,54+-21,64	40,00+-15,08	0,886	
Keine systolische pulmonale Hypertonie	35 (40,7%)	4 (19%)	39 (36,4%)	0,079	
Systolische pulmonale Hypertonie 31-55 mmHg	40 (46,5%)	11 (52,4%)	51 (47,7%)	0,637	
Systolische pulmonale Hypertonie >55 mmHg	11 (12,8%)	6 (28,6%)	17 (15,9%)	0,097	
Aorten-öffnungsfläche	0,7 (0,59-0,8)	0,6 (0,5-0,75)	0,7 (0,55-0,8)	0,047	n.s.
Aorteninsuffizienz (AI) vor TAVI				<0,001	<0,001
0	45 (53,3%)	4 (19%)	49 (45,8%)		
I	32 (37,2%)	8 (38,1%)	40 (37,4%)		
II (I-II+II)	9 (10,5%)	8 (38,1%)	17 (15,9%)		
III+IV	0	1 (4,8%)	1 (0,9%)		
Mitralinsuffizienz (MI) vor TAVI					
0	7 (8,1%)	1 (4,8%)	8 (7,5%)	0,699	
I	57 (53,3%)	12 (57,1%)	69 (64,5%)		
II (I-II+II)	19 (22,1%)	7 (33,3%)	26 (24,3%)		
III-IV	3 (3,5%)	1 (4,8%)	4 (3,7%)		
<i>Prozedurale Variablen</i>					
Klappengröße [mm]				0,833	
23mm	30 (28%)	8 (38,1%)	38 (35,5%)		
26mm	47 (54,7%)	10 (47,6%)	57 (53,3%)		
29mm	12 (14%)	2 (9,5%)	12 (11,2%)		
Prozedurdauer [min]	101,13+-37,86	108,00+-32,59	102,48+-37,83	0,458	
Kontrastmittelmenge [ml]	84,5 (60-120)	80 (60-115)	84 (60-120)	0,725	
Nachdilatation	24 (27,9%)	6 (28,6%)	30 (28%)	0,952	
2te Klappe	3 (3,5%)	0	3 (2,8%)	0,388	

<i>Postprozedurales Outcome</i>				
30-Tages-Mortalität	0	8 (38,1%)	8 (7,5%)	<0,001
Neuer Schrittmacher	9 (10,5%)	0	9 (8,4%)	0,200
Neuer Linksschenkelblock	9 (10,5%)	5 (4,7%)	14 (13,1%)	0,144
Schlaganfall	2 (2,3%)	0	2 (1,9%)	0,483
Postprozedurale AI				0,006 0,189
0	23 (26,7%)	6 (28,6%)	29 (27,1%)	
I	58 (67,4%)	9 (42,9%)	67 (62,6%)	
II (I-II+II)	5 (5,8%)	6 (28,6%)	11 (10,3%)	
III-IV	0	0	0	
Operative Versorgung des femoralen Zugangsweges	3 (3,5%)	2 (9,5%)	5 (4,7%)	0,253

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median+/- Interquartilabständen dargestellt.

3.6.1 Grunderkrankungen und Prozedurale Parameter

In Bezug auf die Grunderkrankungen der Patienten konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer präprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz höchst signifikant mit Mortalität nach TAVI assoziiert war ($p < 0,001$). Weiterhin konnte auch für die postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz ein hoch signifikanter Zusammenhang zur Mortalität gezeigt werden ($p = 0,006$). Die Stärke des Zusammenhangs der Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI mit postprozeduraler Mortalität blieb nach Anwendung des log-rank-Tests konsistent höchst signifikant ($p < 0,001$), die Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI war als prozedurabhängige Variable signifikant ($p = 0,012$). Andere Prozedurabhängige Variablen waren nicht assoziiert mit kumulativer Überlebenszeit. Der Mittelwert der Aortenöffnungsfläche beider Gruppen unterschied sich um $0,1 \text{ cm}^2$ signifikant ($p = 0,047$). Die Assoziation einer kleineren Aortenöffnungsfläche mit einem erhöhten Risiko des vorzeitigen Versterbens konnte im log-rank-Test jedoch nicht gezeigt werden.

Andere Grunderkrankungen des Herzens oder der Gefäße der Patienten wiesen in diesem Studienkollektiv nicht auf einen Zusammenhang zum vorzeitigen Versterben nach TAVI hin. Hingegen zeigte sich, dass der logistische Euroscore hoch signifikant mit einer erhöhten Sterberate assoziiert war ($p = 0,007$). Nach Kategorisierung (des logistischen Euroscores) in eine obere und drei untere Quartilen, konnte eine signifikant erhöhte Mortalität in der Gruppe der Patienten mit erhöhten Euroscore-Werten gegenüber der Gruppe mit niedrigeren

Euroscore-Werten gezeigt werden ($p=0,013$). Unter Anwendung des log-rank-Test auf die Kategorien des logistischen Euroscores konnte wiederum ein hoch signifikanter Zusammenhang zum vorzeitigen Versterben der Patienten nach TAVI beobachtet werden ($p=0,009$ in Tabelle 2,3, Abbildung 4 A). Der logistische Euroscore II war in der X^2 -Teststatistik signifikant assoziiert mit vorzeitigem Ableben ($p=0,014$), während nach Unterteilung in eine Gruppe mit erhöhten Werten des logistischen Euroscore II und niedrigeren Werten kein Unterschied (Abbildung 4 B) zwischen den Gruppen zu erkennen war ($p=0,099$). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem STS Score (Abbildung 4 C) und ungünstigem postprozeduralen Ergebnis gezeigt werden ($p=0,18$).

3.7 Tabelle 3: Multivariate Cox Regressionsanalyse

Getestete Parameter	Log Rank Test	Univariate Signifikanz	Multivariate Signifikanz (Cox- Regressions-Modell)	Hazard Ratio (HR)
hsTNT (präprozedural)	$p<0,001$	6,06 (2,51-14,64) $p<0,001$	$p<0,001$	5,09 (2,1-12,5)
NTproBNP (präprozedural)	$p=0,044$	2,37 (1,0-5,64) $p=0,05$	n.s.	
AI vor TAVI	$p<0,001$	2,86 (1,59-5,13) $p<0,001$	$p=0,003$	2,30 (1,33-3,99)
AI nach TAVI	$p=0,012$	1,64 (0,78-3,42) $p=0,19$	n.s.	
Logistischer Euroscore	$p=0,007$	2,97 (1,26-7,0) $p=0,013$	n.s.	

Alle potentiellen Risikofaktoren für das Überleben nach TAVI wurden mittels log-rank-Tests identifiziert. Die Risikofaktoren mit einem P-Wert kleiner 0,05 wurden in das Cox Regressionsmodell eingeschlossen.

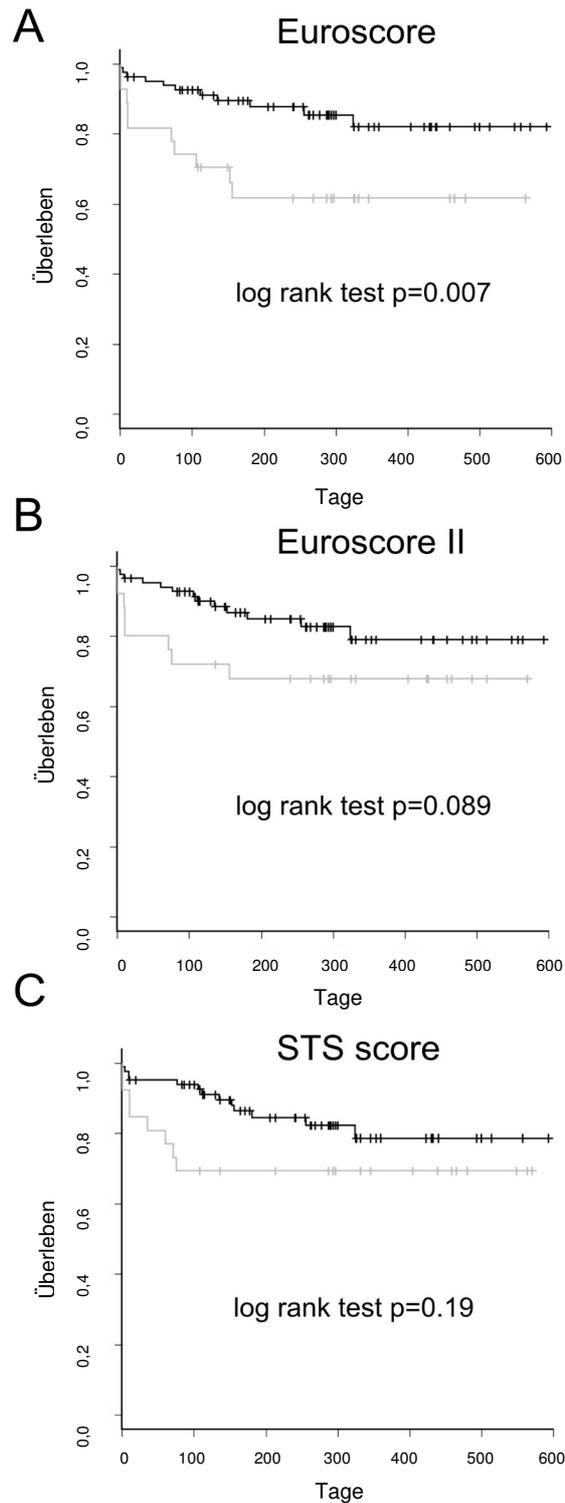


Abbildung 4: Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Risikoscores: Vergleich der unteren drei Quartilen mit der oberen Quartile

A logistischer Euroscore (log-rank-Test= 0,007)

B Euroscore II (log-rank-Test=0,089)

C STS-Score (log-rank-Test=0,19)

3.7.1 Blutparameter und Biomarker

Die Blutwerte erwiesen sich bis auf eine Ausnahme als nicht signifikant im Hinblick auf die postinterventionelle Mortalität. Richtungsweisend erwiesen sich hingegen die Biomarker vor TAVI, NTproBNP und hsTnT. Es konnte gezeigt werden, dass NTproBNP einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,03$) zur Mortalität nach TAVI aufwies und auch hsTnT signifikant mit einem schlechten postprozeduralen Ergebnis assoziiert war ($p=0,012$). Die Biomarker hsTnT und NTproBNP wurden jeweils in zwei Kategorien unterteilt. Der hsTnT-Wert der Verstorbenen und Lebenden wurde zwei Kategorien zugeordnet, mit einem Grenzwert zwischen beiden Gruppen von 48,4 pg/ml (ausgewiesen als Kategorie I bzw. II). Ebenso wurde der NTproBNP-Wert der Gruppe der verstorbenen Patienten gegen die Gruppe der lebenden Patienten in zwei Kategorien eingeteilt (ausgewiesen als Kategorie I bzw. II) mit einem Grenzwert von 4657,00 pg/ml. Diese Gruppen wurden anschließend unter Anwendung des χ^2 -Tests getestet. Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter NTproBNP-Wert größer 4657,00 pg/ml signifikant mit Mortalität nach TAVI assoziiert war ($p=0,044$). Der höchst signifikante Zusammenhang von erhöhtem hsTnT vor TAVI und dem vorzeitigen Versterben blieb nach Testung bestehen (χ^2 -Test; $p<0,001$). Auf beide Biomarker wurde der log-rank-Test zur Ermittlung eines erhöhten Risikos nach der Intervention zu versterben in der Gruppe der Verstorbenen gegenüber der Gruppe der Lebenden angewendet. Der hsTnT-Wert vor TAVI in Kategorien erwies sich auch hier als höchst signifikant verschieden im Vergleich der Gruppe der lebenden zur Gruppe der verstorbenen Patienten (log-rank-Test $p<0,001$), während der NTproBNP-Wert weiterhin signifikant mit vorzeitigem Ableben assoziiert war (log-rank-Test $p=0,043$). Der Gruppe der Lebenden waren mehr Patienten mit einem niedrigeren hsTnT-Wert zugehörig, als Patienten mit einem erhöhten hsTnT-Wert (Überlebende zugehörig der Kategorie I 84,9%, Verstorbene zugehörig der Kategorie I 38,1%).

3.8 Prognostische Aussagekraft der statistisch signifikanten Parameter

Alle unter 3.4. genannten signifikanten Parameter wurden in einem Cox-Regressions-Modell getestet (Tabelle 3). So sollte der Einfluss der zuvor identifizierten möglichen Einflussgrößen (hsTnT, NTproBNP, Aortenklappeninsuffizienz vor und nach TAVI, logistische Euroscore) auf das Überleben der Patienten getestet und die Hazard Ratio, also das unmittelbare Risiko aufgrund des Einflussfaktors zu versterben, bestimmt werden. Der Biomarker NTproBNP, Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI und der logistische Euroscore erwiesen sich als nicht signifikant im Hinblick auf das kumulative Überleben in der Patientenpopulation. Als höchst signifikanter Parameter in der Cox-Regressionsanalyse und somit potentieller Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI, konnte das präprozedurale hsTnT ($p<0,001$) identifiziert werden. Durch die Hazard Ratio von 5,09 (KI 2,1-12,5) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem erhöhten hsTnT-Wert (Grenzwert 48,5 pg/ml) eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten

nach TAVI zu versterben, als Patienten mit einem niedrigeren hsTnT-Wert (Hazard Ratio von 5,09 (KI 2,1-12,5)). Einen weiteren Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI stellte die Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI ($p=0,003$) dar. Durch die Bestimmung der Hazard Ratio von 2,03 (KI 1,33-3,99) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer präinterventionell bestehenden Aortenklappeninsuffizienz, ein höheres Risiko hatten nach TAVI zu versterben.

Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für hsTnT vor TAVI, in welcher das Überleben der Patienten mit einem hsTnT über 48,4 pg/ml (obere Quartile) und der Patienten mit einem Wert unter 48,4 pg/ml dargestellt ist. Die Patienten in der oberen Quartile zeigen eine signifikante Abnahme der Überlebenszeit nach TAVI gegenüber den unteren drei Quartilen. Folglich ist das präprozedurale hsTnT in dieser Analyse der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben nach TAVI.

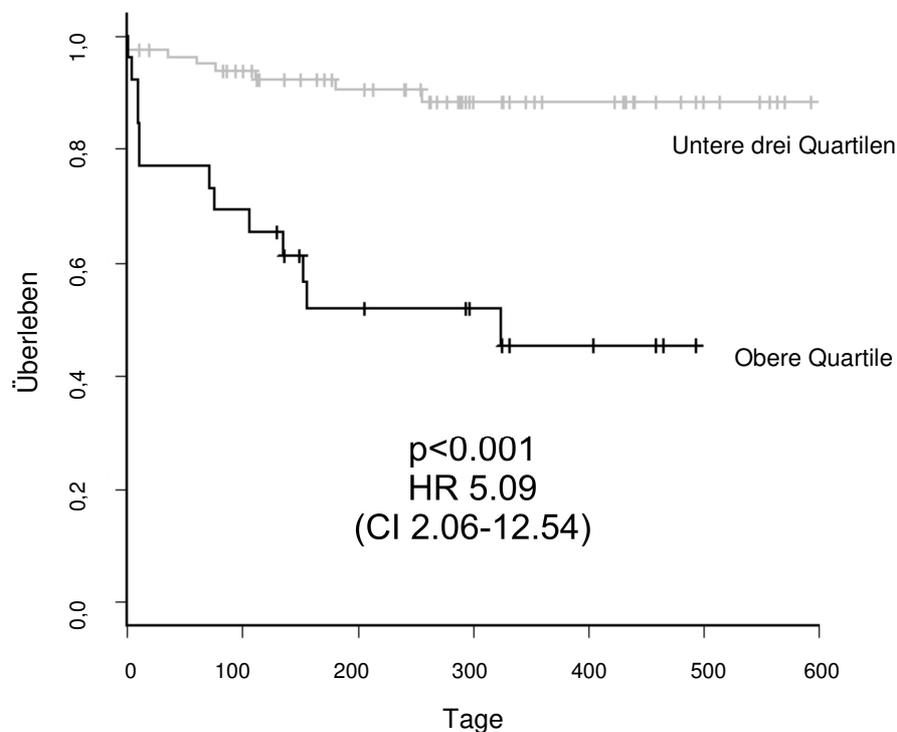


Abbildung 5: Darstellung des Gesamtüberlebens der TAVI-Patienten unterteilt in hsTnT-Werte der unteren drei Quartilen gegenüber der oberen Quartile (Grenzwert: 48,4 pg/ml). Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Überlebenszeit bei der Patientengruppe der oberen Quartile im Vergleich zu den unteren drei Quartilen.

Zur Darstellung der prädiktiven Genauigkeit des hsTnT vor TAVI dienen die ROC- Kurven (Receiver Operating Characteristics; Abbildung 6) für die Tage 30, 180, 360 und 500. Die Fläche unter den Kurven (AUC= area under the curves) ist bis auf 500 Tage nach TAVI größer als 0,77. Dadurch konnte gezeigt werden, dass präprozedural gemessene hsTnT-Werte einen unabhängigen Prädiktor für das Überleben nach TAVI darstellen.

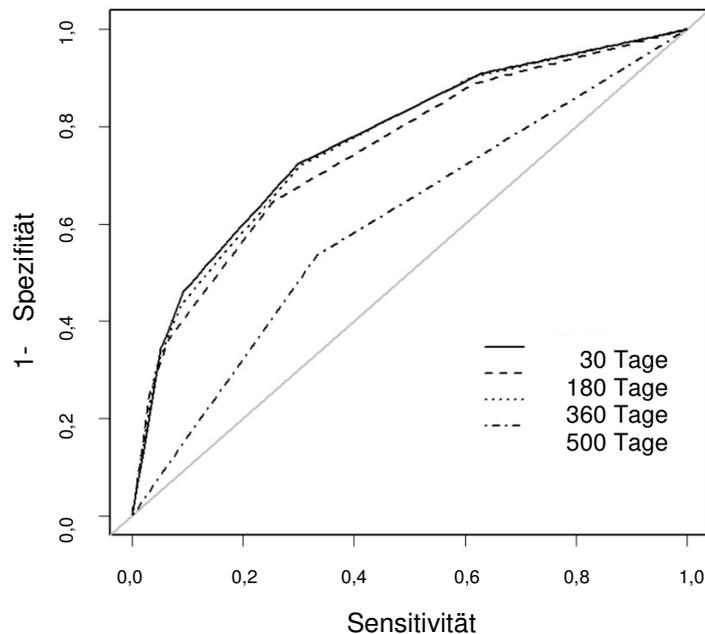


Abbildung 6: Zeit-abhängige ROC-Kurven des präprozeduralen hsTnT für die Tage 30, 180, 360 und 500.

3.9 Erhöhtes hochsensitives Troponin T vor TAVI assoziiert mit klinischen Parametern

Da das präprozedurale hsTnT wie unter 3.5. beschrieben höchst signifikant mit erhöhter Mortalität nach TAVI assoziiert war, wurde getestet, welche klinischen Parameter, sowie Grunderkrankungen, Blutwerte und Risikoscores mit erhöhtem hsTnT vor TAVI assoziiert waren. Die Patientenpopulation wurde in zwei Gruppen gegliedert, wobei die erste Gruppe (n=81) die Patienten mit hsTnT-Werten der drei unteren Quartilen entspricht (1.-3.Quartilen) und die zweite Gruppe (n=26) die Patienten mit hsTnT-Werten der oberen Quartile darstellt (4. Quartile), (Grenzwert: 48,4 pg/ml).

3.10 Tabelle 4: Patientencharakteristika (präprozedural, hämodynamisch, prozedural und postprozedural) unterteilt nach hsTnT Werten der oberen drei Quartilen im Vergleich zu der unteren Quartile (Grenzwert: 48,4 pg/ml).

Parameter	1.-3. Quartile (n=81)	4. Quartile (n=26)	Alle (n=107)	p Wert
<i>Klinische Parameter</i>				
Prozedurart				
Transapikal	35 (43,2%)	12 (46,2%)	47 (43,9%)	0,823
Transfemoral	46 (56,8%)	14 (53,9%)	60 (56,1%)	
Alter [Jahre]	81,44 +- 6,56	82,19+-5,67	81,63±6,34	0,603
männlich	28 (34,6%)	13 (50%)	41 (38,3%)	0,172
BMI [kg/m ²]	26,8+-5,1	27,35+-6,66	26,93±5,49	0,663
Diabetes	25 (30,9%)	9 (34,6%)	34 (31,8%)	0,810
Dyslipidämie	41 (50,6%)	15 (57,7%)	56 (52,3%)	0,653
Hypertonie	76 (93,8%)	24 (92,3%)	100 (93,5%)	0,676
NYHA Funktionsklasse				
I	0	0	0	
I-II & II, II-III & III	69 (85,2%)	21 (80,8%)	90 (84,1%)	0,592
III-IV & IV	12 (14,8%)	5 (19,2%)	17 (57,9%)	0,554
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	40 (49,4%)	15 (57,7%)	55 (51,4%)	0,505
Signifikante vorhergehende Koronare Herzkrankheit	56 (69,1%)	22 (84,6%)	78 (72,9%)	0,138
Vorhergehende Herzoperation	20 (24,7%)	9 (34,6%)	29 (27,1%)	0,323
COPD	14 (17,3%)	7 (26,9%)	21 (19,6%)	0,394
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	23 (28,4%)	12 (46,2%)	35 (32,7%)	0,100
Zerebrovaskuläre Erkrankung	11 (13,6%)	2 (7,7%)	13 (12,2%)	0,730
Prä TAVI NTproBNP [pg/ml]	1960,00 (868,05- 3729,50)	4656,00 (1337,25- 15580,25)	2204,00 (922,60- 4657,00)	0,005
Prä TAVI NTproBNP [Kategorie]				0,001
I	68 (84%)	13 (50%)	81 (75,7%)	
II	13 (16,1%)	13 (50%)	26 (24,3%)	
Prä TAVI CRP [mg/dl]	3,0 (1,0-8,0)	14,50 (6,0- 40,75)	4,00 (1,00- 14,00)	<0,001
Kreatinin [mg/dl]	1,09 (0,86- 1,31)	1,29 (1,03- 1,68)	1,12 (0,88- 1,38)	0,010

Kreatinin [Kategorie]				0,019
I	66 (81,5%)	15 (57,7%)	81 (75,7%)	
II	15 (18,5%)	11 (42,3%)	26 (24,3%)	
Dialyse	0	0	0	
GFR [ml/min]				0,131
<30	3 (3,7%)	3 (11,5%)	6 (5,6%)	
30-45	17 (21%)	7 (26,9%)	24 (22,4%)	
45-60	19 (23,5%)	8 (30,8%)	27 (25,2%)	
>60	42 (51,9%)	7 (26,9%)	49 (45,8%)	
STS Score	5,99 +- 3,28	8,66 +- 5,66	6,64+- 4,12	0,020
STS Score [Kategorie]				0,019
I	66 (81,5%)	15 (57,7%)	81 (75,7%)	
II	15 (18,5%)	13 (50%)	26 (24,3%)	
Log. Euroscore	18,67 +- 11,27	29,89 +- 18,13	21,40 +- 14,03	0,004
Log. Euroscore [Kategorie]				<0,001
I	68 (84%)	12 (46,2%)	80 (74,8%)	
II	13 (16,1%)	14 (53,9%)	27 (25,2%)	
Log. Euroscore II	6,02 +- 4,93	9,62 +- 5,99	6,90 +- 5,41	0,001
Log. Euroscore II [Kategorie]				0,001
I	69 (85,2%)	13 (50%)	82 (76,6%)	
II	12 (14,8%)	13 (50%)	25 (23,4%)	
<i>Hämodynamische Parameter (echo/invasiv)</i>				0,0182
EF <35%	8 (9,9%)	7 (26,9%)	15 (14,0%)	
EF 35-45%	18 (22,2%)	2 (7,7%)	20 (18,7%)	
EF 46-54%	6 (7,4%)	5 (19,2%)	11 (10,3%)	
EF ≥55%	44 (54,3%)	10 (38,5%)	54 (50,5%)	
MPG [mmHG] (Echo)	39,89+-15,48	40,36+-14,23	40,00+-15,08	0,921
Keine systolische pulmonale Hypertonie	36 (44,4%)	3 (11,5%)	39 (36,4%)	0,002
Systolische pulmonale Hypertonie 31-55 mmHg	38 (46,9%)	13 (50%)	51 (47,7%)	0,824
Systolische pulmonale Hypertonie >55 mm Hg	7 (8,6%)	10 (38,5%)	17 (15,9%)	0,001
Aorten-öffnungsfläche[cm²]	0,7 (0,59-0,8)	0,68 (0,5-0,8)	0,7 (0,55-0,8)	
Aorteninsuffizienz (AI) vor TAVI				0,012
0	37 (45,7%)	12 (46,2%)	49 (45,8%)	
I	35 (43,2%)	5 (19,2%)	40 (37,4%)	
II (I-II+II)	9 (11,1%)	8 (30,8%)	17 (15,9%)	
III+IV	0	1 (3,9%)	1 (0,9%)	

Mitralinsuffizienz (MI) vor TAVI				0,742
0	7 (8,6%)	1 (3,9%)	8 (7,5%)	
I	53 (65,4%)	16 (61,5%)	69 (64,5%)	
II (I-II+II)	18 (22,2%)	8 (30,8%)	26 (24,3%)	
III-IV	3 (3,7%)	1 (3,9%)	4 (3,7%)	
<i>Prozedurale Parameter</i>				
Klappengröße [mm]				
23mm	31 (38,3%)	7 (26,9%)	38 (35,5%)	0,504
26mm	42 (51,9%)	15 (57,7%)	57 (53,3%)	
29mm	8 (9,9%)	4 (4,9%)	12 (11,2%)	
Prozedurdauer [min]	102,47+-40,04	102,5+-30,59	102,48+-37,83	0,997
Kontrastmittelmenge [ml]	85 (60-120)	70 (60-102,5)	84 (60-120)	0,150
Nachdilataion	24 (29,6%)	6 (23%)	30 (28,0%)	0,621
2te Klappe	3 (3,7%)	0	3 (2,8%)	0,322
<i>Postprozedurales Outcome</i>				
30-Tages-Mortalität	2 (2,5%)	6 (23%)	8 (7,5%)	0,002
Neuer Schrittmacher	8 (9,9%)	1 (3,9%)	9 (8,4%)	0,449
Neuer Linksschenkelblock	11 (13,6%)	3 (11,5%)	14 (13,1%)	0,789
Schlaganfall	2 (2,5%)	0	2 (1,9%)	0,421
Postprozedurale AI				0,605
0	22 (27,2%)	7 (26,9%)	29 (27,1%)	
I	52 (64,2%)	15 (57,7%)	67 (62,6%)	
II (I-II+II)	7 (8,6%)	4 (4,9%)	11 (10,3%)	
III-IV	0	0	0	
Operative Versorgung des femoralen Zugangs	3 (3,7%)	2 (7,7%)	5 (4,7%)	0,593
Tod	8 (9,9%)	13 (50%)	21 (19,6%)	<0,001

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median+/- Interquartilabständen dargestellt.

3.10.1 Parameter signifikant assoziiert mit erhöhtem hsTnT vor TAVI

Hoch signifikant assoziiert mit einem erhöhten hsTnT vor TAVI war der Biomarker NTproBNP vor TAVI in Kategorien ($p=0,001$). Weiterhin konnte ein höchst signifikanter Zusammenhang zwischen präprozedural erhöhtem hsTnT und dem CRP-Wert vor TAVI ($p<0,001$) gezeigt werden. Der Zusammenhang zwischen präprozedural erhöhtem hsTnT und Kreatinin erwies sich als signifikant ($p=0,010$). Sodass unter den hier aufgeführten Blutparametern neben hsTnT, präprozedurales NTproBNP, auch CRP sowie Kreatinin mögliche Prädiktoren für die Überlebenszeit nach einer TAVI darstellen könnten. Der logistische Euroscore ($p=0,004$, in Kategorien $p<0,001$) und der logistische Euroscore II ($p=0,001$) waren hoch signifikant

assoziiert mit erhöhten hsTnT-Werten, während der STS-Score signifikant ($p=0,020$) mit erhöhtem präprozeduralen hsTnT assoziiert war. Demnach wären Risikoscores wie der logistische Euroscore und der Euroscore II für den Einsatz konventionellen Herzklappenersatzes auch als Prädiktoren für die Mortalität nach TAVI denkbar. In der Kategorie der hämodynamischen Parameter konnte gezeigt werden, dass die präprozedurale Ejektionsfraktion ($p=0,0182$), sowie eine präprozedural bestehende Aortenklappeninsuffizienz ($p=0,012$) signifikant mit erhöhtem hsTnT assoziiert waren. Eine bestehende systolische pulmonale Hypertonie >55 mmHg ($p=0,001$) war hoch signifikant mit erhöhten hsTnT-Leveln assoziiert. Da 88,5% der Patienten mit erhöhten hsTnT-Werten (der 4. Quartile zugewiesen) unter einer systolischen pulmonalen Hypertonie größer 31 mmHg litten, scheint die Abwesenheit dieser Erkrankung ($p=0,002$) einen protektiven Faktor für das Überleben nach TAVI darzustellen.

3.10.2 Basischarakteristika und Tod

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Basischarakteristika wie Prozedurart, Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen und einem erhöhten hsTnT vor TAVI gezeigt werden. Jedoch war erhöhtes hsTnT erwartungsgemäß erneut hochsignifikant mit der 30-Tages-Mortalität ($p=0,002$) und höchst signifikant mit der Gesamtmortalität ($p<0,001$) assoziiert (Siehe auch Tabelle 2, 4).

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung

Die TAVI stellt im Gegensatz zum konventionellen Aortenklappenersatz eine minimal invasive Methode zur Therapie einer Aortenklappenstenose dar. Dennoch bleibt eine Einschätzung der Prognose dieser Patienten schwierig. Neben verschiedenen klinischen Risikoscores (16, 79-81) kommen auch zunehmend Biomarker wie NTproBNP dafür in Betracht (82). Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin Prädiktoren für die periprozedurale und Langzeit-Mortalität nach TAVI zu identifizieren, um die individuelle Risikostratifizierung in der Evaluation von TAVI-Patienten zu verbessern.

Doch auch während des TAVI Eingriffes treten bei dem Großteil der Patienten Schädigungen der Herzmuskelzellen auf (76, 83-86), wenn auch nur in relativ geringem Ausmaß (83).

Schon in vorhergehenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass sich der mit TAVI assoziierte Myokardschaden, gemessen durch postprozedurale Biomarkermessungen prognostisch ungünstig auf das Überleben nach TAVI auswirkt (76, 83).

4.2 Basisergebnisse im Vergleich zu TAVI Studien

Am UKSH Kiel wurden 107 Patienten im Studienzeitraum erfolgreich mit einer TAVI versorgt. Um die Kieler Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext einzuordnen, wurde ein Vergleich mit ähnlichen Studien durchgeführt. In Tabelle Nr. 5 sind die wichtigsten Basischarakteristika und postprozeduralen Parameter der Patienten im Vergleich zu anderen Studien, die ebenfalls die Edwards Sapien oder Sapien XT Aortenklappe verwendeten, dargestellt. Grundsätzlich erzielten wir ähnliche Ergebnisse, verglichen mit den aufgeführten Arbeiten. Auffällig war die niedrige Anzahl der Patienten mit einer höheren NYHA-Klasse III-IV unserer Studie im Vergleich zu anderen Arbeiten (15,9% vs. 72-95%). In unserer Studie waren insgesamt mehr Patienten mit moderater Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA II) als in den Vergleichsstudien zu verzeichnen.

Der mittlere logistische Euroscore unserer Patienten lag im unteren Bereich des Spektrums der anderen aufgeführten Arbeiten (21,4% vs. 22-44,2%), wobei teilweise von anderen Gruppen bei teils nicht normal-verteilten Daten statt des arithmetischen Mittelwerts der Median verwendet wurde. Dieser kann in diesen Kollektiven typischerweise erheblich vom Mittelwert abweichen.

Herauszuheben in den postprozeduralen Ergebnissen sind die vergleichsweise geringe 30-Tages-Mortalität von 7,5% (bis zu 18,8% in den Vergleichsstudien) sowie eine niedrige

Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI von 8,4% (bis 11,5% in den Vergleichsstudien). Nur ein geringer Anteil unserer Patienten erlitt einen Schlaganfall verglichen mit anderen Arbeiten (1,9% gegenüber 1,5-6,7%). Insgesamt erzielten wir im Vergleich mit anderen Studien, die die Edwards Klappe verwendeten, Ergebnisse mit geringen postoperativen Komplikationsraten.

4.3 Wichtigste Ergebnisse

Es gelang mit dieser Arbeit zu zeigen, dass erhöhtes hsTnT - bereits präprozedural gemessen - sowie das Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) vor TAVI die wichtigsten Prädiktoren für die 30-Tages-Mortalität sowie die Gesamtmortalität nach TAVI darstellen ($p=0,001$). Signifikant assoziiert mit erhöhten hsTnT-Werten vor TAVI waren präprozedural gemessenes NTproBNP und CRP, der logistische Euroscore, der logistische Euroscore II sowie das Vorhandensein einer signifikanten pulmonalarteriellen Hypertonie.

4.3.1 Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI

Nach unserer Kenntnis ist dies die erste Arbeit, die zeigen konnte, dass das Vorhandensein einer relevanten Aortenklappeninsuffizienz (im Sinne eines kombinierten Vitiums mit führender Stenose) vor TAVI einen relevanten Prädiktor der Mortalität nach TAVI darstellt (in der multivariaten Analyse $p=0,003$, HR 2,30 (1,33-3,99)). Die Aortenklappeninsuffizienz führt durch den Rückstrom des Blutes aus der Aorta zurück in den Ventrikel zu einer Volumenüberladung des linken Ventrikels (87, 88). Dies resultiert in einer erhöhten Vor- aber auch Nachlast und einer verringerten effektiven Ejektionsfraktion (89). Möglicherweise resultiert bei Patienten mit kombiniertem Vitium aus Aortenklappeninsuffizienz und -stenose aus der Volumen und der Druckbelastung eine höhere Anforderung an den Ventrikel als bei Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose. Folglich könnte die Mehrbelastung des Ventrikels der Patienten mit kombiniertem Vitium zu einer höheren Mortalität, im Vergleich zu Patienten mit isolierten Aortenklappenstenose führen. Interessanterweise konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen präprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz und präprozedural erhöhten hsTnT-Werten zeigen. Es scheint sich somit um unabhängige Parameter zu handeln.

4.3.2 Präprozedurales hsTnT und seine Einflussfaktoren

Erhöhtes hsTnT, gemessen vor der Intervention, war in unserer Arbeit der wichtigste Prognosefaktor für das postprozedurale Kurz- (30-Tage-Sterblichkeit) und Langzeit-Überleben. Entsprechend ist es von Interesse, die präprozeduralen Einflussfaktoren, die möglicherweise die Erhöhung des hsTnT vor TAVI bedingen, zu identifizieren. Hierzu wurden die Variablen, die einen Einfluss auf die präprozeduralen hsTnT-Werte haben könnten, in klinische, laborchemische und periprozedurale Parameter unterteilt.

4.4 HsTnT assoziierte Parameter als denkbare indirekte Prädiktoren

4.4.1 Klinische Parameter

Schon zuvor wurde gezeigt, dass erhöhte hsTnT-Werte prognostische Information für das Überleben von Patienten mit Herzinsuffizienz (75, 90, 91), chronisch-stabiler koronarer Herzerkrankung (91, 92), chronischer Niereninsuffizienz und im Rahmen des akuten Myokardinfarktes (70) beinhalten. Eine Reihe anderer Erkrankungen und ihr Einfluss auf hsTnT-Werte sind unerforscht. Wir evaluierten die aus unserer Sicht möglicherweise relevanten Vorerkrankungen der Patienten.

Kardiales Troponin T wird durch bestimmte Mechanismen (Zelltod, Permeabilitätserhöhung) (93) freigesetzt und wird im Blutkreislauf erhöht nachweisbar (Serum oder Plasma). Dies kann durch eine erhöhte Wandspannung bei verstärkter Füllung der Ventrikel beispielsweise bei Herzinsuffizienz auftreten. (Geringe) Apoptose der Herzmuskelzellen durch natürlichen Zellumsatz, als auch die Myokardnekrose verursacht durch Sauerstoffminderversorgung bei koronarer Herzkrankheit stellen ebenso Ursachen eines erhöhten Troponin T-Wertes im Blut dar.

Diese Studie zeigt eine Assoziation einer vorbestehende pulmonalarteriellen Hypertonie mit Erhöhung des Risikos für peri- und postinterventionelle Mortalität ($p=0,001$). Ursächlich für die Entstehung der pulmonalen Hypertonie bei bestehender Aortenklappenstenose ist eine systolische und/oder diastolische Dysfunktion der linken Herzkammer (94-96), was einen Blutrückstau zurück in den pulmonalen Kreislauf erzeugt. Dies führt zunächst nur zu einer pulmonalen Stauung, die dann aber bei Persistenz der Druckverhältnisse sekundär zu einer permanenten Veränderung der Gefäßwand führen kann. Dies resultiert in einer fixierten Erhöhung des Gefäßwiderstandes, wodurch der rechte Ventrikel belastet wird und hypertrophiert. Infolgedessen kommt es zu einer verminderten Perfusion des dilatierten Ventrikels, was in einer reduzierten Sauerstoffaufnahme der Myozyten resultiert (97, 98). Diese durch die pulmonale Hypertonie entstandene Myozytenschädigung könnte die Erhöhung der hsTnT-Werte erklären.

Eine vorbestehende KHK war in dieser Analyse kein Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI. Es ist anzunehmen, dass auch eine Koronarstenose zu einem erhöhten präprozeduralen hsTnT führen könnte. In dieser Studie wurden die Perfusionsbedingungen durch die Revaskularisierung jeder höhergradigen, signifikanten Stenose vor TAVI optimiert. Um jedoch einen Einfluss auf die periprozeduralen Biomarkerwerte zu vermeiden, wurden notwendige Koronarinterventionen typischerweise mehr als 1 Woche vor TAVI vorgenommen.

Dieses Vorgehen wurde auch in vorhergehenden Studien als sicher, machbar und sinnvoll beurteilt (99-104). Die Revaskularisation wurde auch in den Studien von Rodés-Cabau et al. und Yong et al. vor TAVI durchgeführt. Rodés-Cabau et al. unterteilten die Patienten nach erfolgter bzw. nicht erfolgter Revaskularisierung vor TAVI. Die Entscheidung dazu wurde individuell getroffen.

In der Studie von Yong et al. hingegen wurde wie in unserer Arbeit jede Stenose größer 70 Prozent an einem relevanten Herzkranzgefäß revaskularisiert. Trotz der unterschiedlichen Vorbereitungen der Patienten konnten beide Arbeiten ähnlich unseren Ergebnissen keinen Zusammenhang zwischen vorbestehender KHK und postinterventionellem Outcome darstellen. Vorstellbar ist, dass durch die Optimierung der Myokardperfusion durch die Revaskularisation die zuvor erhöhten hsTnT-Werte präprozedural wieder reduziert waren. Um den Einfluss der KHK auf postprozedurales Outcome besser messen zu können, könnte das Verfahren von Salhab et al. Aufschluss geben. Sie kombinierten PCI und TAVI und kamen zu dem Ergebnis, dass es machbar ist und dadurch nicht nur Kosten verringert werden könnten, sondern sich auch die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts der Patienten verringern könnte (102). Laut Gasparetto et al. sind die Ergebnisse einer Revaskularisierung vor TAVI vergleichbar mit den Ergebnissen von TAVI-Patienten, die keine vorbestehende KHK hatten (103). Folglich wäre durch einen zeitgleichen Eingriff der Einfluss auf Biomarkerwerte unerheblich und eine zusätzliche arterielle und kardiale Belastung durch eine isolierte Revaskularisation könnte vermieden werden.

Andere kardial relevante und hier erfasste Vorerkrankungen/Risikofaktoren waren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, KHK, Vorhofflimmern/Vorhofflattern und pAVK, sowie Niereninsuffizienz. Keine dieser Erkrankungen hatte einen signifikanten Einfluss auf erhöhte hsTnT-Werte vor TAVI.

4.4.2 Laborchemische Parameter

Schon De Lamos et al. konnten in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von erhöhten hsTnT-Werten in der Allgemeinbevölkerung und strukturellen Herzerkrankungen mit folglich erhöhtem Risiko für die Gesamtmortalität herstellen (105). Auch sie kamen zu dem Schluss, dass NTproBNP und CRP in Kategorien mit erhöhten hsTnT-Werten assoziiert sind. Uns gelang es nun zu zeigen, dass NTproBNP nach dem hsTnT einen wichtigen Prädiktor für postinterventionelle Mortalität nach TAVI darstellt. Das CRP präprozedural gemessen ist signifikant mit erhöhten hsTnT-Werten assoziiert und liefert auch indirekt prognostische Information über das Überleben nach TAVI. Jedoch konnten wir durch Anwendung der multiplen Analyse in diesem Patientenkollektiv zeigen, dass lediglich präprozedural

gemessenes hsTnT ($p < 0,001$) direkt mit kardialer Mortalität nach TAVI assoziiert ist, sodass dem CRP und dem NTproBNP nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

4.4.2.1 C-reaktives Protein

Es ist bekannt, dass CRP, ein Inflammations-Marker, auch in Patienten mit degenerativer Aortenklappenstenose akkumuliert (106-108) und einen Prädiktor für die Schwere, Progression (108) und Prognose der Aortenklappenstenose in asymptomatischen Patienten darstellt (109). Krumsdorf et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl präprozedurales, als auch postprozedurales (nicht hochsensitives) CRP mit einer frühen Mortalität nach TAVI assoziiert ist (110). In der vorliegenden Arbeit konnte lediglich gezeigt werden, dass die Patientengruppe mit erhöhten hsTnT-Werten (oberste Quartile) auch erhöhte CRP Werte aufwies (14,5 mg/dl vs. 3 mg/dl; $p < 0,001$). Dies führt zu der Überlegung, dass präprozedural erhöhtes CRP ein indirekter Marker für einen ungünstigen Verlauf nach TAVI darstellen könnte. Ursachen dafür könnten vielfältig sein, da die Erhöhung des CRP als Marker der systemischen Entzündung (106) praktisch durch viele Erkrankung hervorgerufen werden könnte. Da in unserem Fall das präprozedural erhöhte CRP in Verbindung mit präprozedural erhöhtem hsTnT prognostisch relevant ist, könnten sämtliche Vorerkrankungen, die mit einer Entzündung einhergehen einen Einfluss auf das CRP haben und somit auch die Prognose des Patienten beeinflussen. Wie oben beschrieben ist die Entstehung der Aortenklappenstenose auch von Inflammation und einer konsekutiven CRP-Erhöhung begleitet, was vermuten lässt, dass eine CRP-Erhöhung abhängig von der Schwere der Aortenklappenstenose zu der schlechten postinterventionellen Prognose führt. Folglich ergibt sich die Notwendigkeit unter dem Aspekt der Risikostratifizierung, alle relevanten Vorerkrankungen des Patienten zu erheben, um ein durch diese Vorerkrankungen individuell erhöhtes Risiko für TAVI zu berücksichtigen. Einschränkend bleibt jedoch - wie bereits oben angemerkt - zu sagen, dass in der finalen multiplen Analyse das CRP in seiner prognostischen Aussage dem hsTnT unterlegen war.

4.4.2.2 NTproBNP

Die prognostische Bedeutung von NTproBNP hinsichtlich der Therapie von Aortenklappenstenose Patienten in der Literatur differiert. So konnte gezeigt werden, dass NTproBNP zum Monitoring der linksventrikulären Hypertrophie von Aortenklappenstenose Patienten (11, 111), sowie zur Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose verwendet werden kann (65) und einen Prädiktor für Langzeit-Mortalität bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose darstellt (112). Weiterhin stellt die Messung des NTproBNP in Patienten mit Aortenklappenstenose eine Entscheidungshilfe zur Bestimmung des operativen Therapiezeitpunktes dar (113). Auch interventionell, nach AKE oder BVP, scheint NTproBNP

als Prognosefaktor für das Outcome der Patienten geeignet (66, 114, 115). Demgegenüber kamen Ben-Dor et al. zu dem Ergebnis, dass NTproBNP keinen unabhängigen Marker für höhere Mortalität bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose darstellt und nicht mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose assoziiert ist (116). Da NTproBNP sich in den Alltag einer jeden Klinik etabliert hat, ist seine Anwendung viel vertreten, jedoch könnte die Aussagekraft bezüglich spezieller Erkrankungen (besonders kardialer Natur) dadurch und durch die Multimorbidität der Patienten schwinden (117).

Aufgrund der unklaren Datenlage untersuchten wir, inwiefern mit NTproBNP-Werten prognostische Aussagen zum Verlauf eines Patienten nach TAVI getroffen werden können und kamen zu dem Ergebnis, dass NTproBNP präprozedural gemessen einen prognostischen Marker für schlechtes Outcome nach TAVI darstellt (NTproBNP in Kategorien $p=0,001$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kefer et al. Diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass NTproBNP präprozedural und 24 Stunden postprozedural gemessen einen starken Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität darstellt (67). Anders bei Elhmidi et al., sie identifizierten NTproBNP nur als Prädiktor für 1-Jahres-Mortalität nach TAVI, nicht jedoch für die 30-Tages-Mortalität (118). Hingegen kamen Pfister et al. zu dem Schluss, dass NTproBNP einen unabhängigen Prognosefaktor für die Abnahme linksventrikulärer Masse darstellt und ein früher Abfall des postoperativ gemessenen NTproBNP ein Hinweis auf eine Verbesserung der funktionellen Kapazität ist. Einen Zusammenhang zwischen NTproBNP und Mortalität nach TAVI konnten sie nicht herstellen (68). In Anbetracht der Tatsache, dass sowohl die linksventrikuläre Abnahme der Herzmasse als auch die Verbesserung der funktionellen Kapazität des Herzens Ausdruck der Verbesserung kardialer Konditionen darstellt, ist NTproBNP in Kombination mit hsTnT ein bedeutungsvoller Prognosefaktor für kardiale Mortalität.

NTproBNP ist einerseits ein etablierter Marker zur Diagnostik, Therapieeinschätzung und Stadieneinteilung von Herzerkrankungen (11, 63, 65, 115, 119, 120) im Besonderen der Herzinsuffizienz (121-127). Doch auch in anderen Fachbereichen der Medizin wird die Möglichkeit NTproBNP als Prädiktor zu verwenden untersucht (118, 128, 129). So konnte gezeigt werden, dass NTproBNP und hsTnT mit dem Auftreten von subklinischen Hirnläsionen assoziiert sind (130, 131). Weiterhin wurde NTproBNP als Prädiktor für das Auftreten akuter exazerbierter COPD identifiziert (132) und könnte zukünftig auch als Marker für den Therapieerfolg mittels Tyrosinkinaseinhibitoren bei Nierenzellkarzinomen Anwendung finden (129). Angesichts des offenbar stetig wachsenden Anwendungsspektrums abseits kardialer Erkrankungen, scheint die Sensitivität und Spezifität des Biomarkers eingeschränkt. Demnach könnte es wichtig werden, mögliche Einflussfaktoren des Biomarkers, die nicht der Prädiktion kardialer Eingriffe und ihres Erfolges entsprechen zu isolieren, da TAVI-Patienten häufig

multimorbide (2, 133) sind und diese Vorerkrankungen einen Einfluss auf die NTproBNP-Werte haben können (117).

Aufgrund der strittigen Ergebnisse den Biomarker NTproBNP als Prädiktor für Outcome nach TAVI zu nutzen (67, 68, 118), ist laut unserer Studie hsTnT aktuell der geeignetere Biomarker für die Risikoabschätzung der Mortalität nach TAVI.

Mittlerweile konnten weitere Biomarker identifiziert werden, durch die prädiktive Aussagen zum Überleben von Patienten nach TAVI gemacht werden können. So konnte β -Galactin-3, ein kardialer Fibrosemarker, als Indikator für schlechten postprozeduralen Verlauf nach TAVI identifiziert werden. Die Kombination von NTproBNP und β -Galactin-3 könnte weiterhin zur Risikostratifizierung von Patienten verwendet werden (134). Auch der Tumormarker CA-125 wurde durch eine Regensburger Arbeitsgruppe um Husser et al. als Marker für die Vorhersage für Mortalität und schwere kardiale Komplikationen („MACE“ major adverse cardiac events) nach TAVI identifiziert (135). In einer neueren, kürzlich publizierten Arbeit unserer Forschungsgruppe konnte weiterhin gezeigt werden, dass präinterventionell erhöhte Werte des „growth and differentiation factor 15“ (GDF-15) mit einer verringerten Überlebenszeit nach TAVI assoziiert waren (117, 136). Auch hier scheint die Verwendung eines weiteren, allerdings klinischen Faktors, wie dem Euroscore in Kombination mit GDF-15 wichtige prognostische Aussagekraft für das „Outcome“ der Patienten nach TAVI zu haben (117, 136) und könnte somit zukünftig eine relevante Position in der Risikostratifizierung der Patienten einnehmen.

4.4.3 Periprozedurale Einflussfaktoren

Die Gründe für TAVI induzierte Myokardschäden sind multifaktoriell (76), jedoch alle direkt oder indirekt auf die Manipulation des Herzens während des Eingriffes zurückzuführen. Dabei ist die Ursache, neben der direkten Schädigung der Herzmuskelzellen, grundsätzlich eine Sauerstoffminderversorgung der Herzmuskulatur durch eine Minderperfusion der Herzmuskulatur. Diese Minderperfusion kann während des Eingriffes durch das sog. „Rapid Pacing“ und die Ballondilatation vor Implantation entstehen. Während das „Rapid Pacing“ durch die hohe Herzfrequenz zu einem funktionellen „low output“ des Herzens führt, verschließt der Ballon bei der Ballonvalvuloplastie die Aorta in der Aortenklappenposition und führt so für den Moment der Dilatation zu einer Minderdurchblutung des Herzens. Weiterhin können während des Eingriffes Mikrothromben entstehen. Sie können einerseits durch das Einbringen von Katheter und Draht in das Herz entstehen, andererseits können durch die Entfaltung der Bioprothese Teile der kalzifizierten Aortenklappe gelöst werden, die dann zur Mikrothrombosierung führen und in einer Minderversorgung der Herzmuskelzellen resultieren. All diese Faktoren können letztendlich zur Erhöhung der postprozedural gemessenen kardialen Biomarker führen (76, 83).

Folglich ist es vorstellbar, dass durch die Länge der Prozedur auch die Biomarkerwerte beeinflusst werden können, da die Patienten den genannten Einflussfaktoren länger ausgesetzt sind und dies zu einer Mehrschädigung der Herzmuskulatur führen könnte (83). Yong et al. konnten zeigen, dass eine längere Prozedurdauer stark mit peri- bzw. postprozeduralen Myokardverletzungen assoziiert ist und die Prozedurlänge ein Ausdruck der Komplexität und Anfälligkeit des behandelten Patienten darstellt. Sie sind der Auffassung, dass das Auftreten von Myokardschäden nach TAVI durch die umfassenden Vorerkrankungen eines Patienten beeinflusst werden und ihn somit anfällig für Komplikationen machen (83).

Auch die Modellwahl der Bioprothese (zum Zeitpunkt der Studie waren vor allem CoreValve, Sapien bzw. der Nachfolger, Sapien XT verbreitet und CE-Zeichen zertifiziert) hat einen entscheidenden Einfluss auf das Outcome. Yong et al. verwendeten die CoreValve, während wir die Edwards Sapien oder Sapien XT implantierten. Es konnte im Vergleich zur Edwards Sapien gezeigt werden, dass im Rahmen der frühen CoreValve-Implantationen mehr Klappenembolisationen entstanden sind und häufiger eine zweite Klappe implantiert werden musste (137). Weiterhin treten nach der CoreValve höhergradige Aorteninsuffizienzen auf als bei Patienten, die eine Edwards Sapien erhielten (39). Doch der stärkste Unterschied zeigt sich in der deutlich erhöhten Anzahl von neuen Schrittmachern, die nach der CoreValve im Vergleich zur Sapien Klappe implantiert werden müssen (16,6-42,5% vs. 3,4-11,5%) (10, 32, 38, 39, 48, 137- 143). In der Arbeit von Urena et al. war bei 25,5% der Patientin mit einer selbst-expandierenden Klappe und nur in 7,1% derer mit einer Ballon-expandierenden Klappe im Zeitraum bis 30 Tage nach TAVI eine Schrittmacherimplantation notwendig (40). Demnach könnte schon die Wahl der Bioprothese einen Einfluss auf die Prozedurlänge haben und somit auch auf die postprozeduralen Biomarkerwerte. Auch die Unterschiede der Implantationszugänge sind zu betrachten. So wurde die Klappe bei Yong et al. nur über den transfemorale Zugang eingeführt, während wir transfemoral und transapikal implantierten. Betrachtet man also nur die transfemoral durchgeführten Prozeduren unserer Arbeit so ist die Prozedurzeit der transfemorale Eingriffe vergleichbar mit Yong et al. (80+/-23 vs. 88+/-36 min) und sie ist signifikant kürzer als über den transapikale Zugangsweg (120,72+/-32,04 min) (83). Da in unserer Studie die Prozedurdauer der transfemorale Eingriffe zu Beginn der Studie länger war als zum Ende, ist die Möglichkeit des Einflusses auf die Lernkurve der interventionell tätigen Ärzte denkbar. Weiterhin wurden in unserer Studie mehr transfemorale als transapikale Eingriffe durchgeführt, was die Lernkurve der transfemoral implantierenden Kardiologen im Vergleich zu den Herzchirurgen möglicherweise positiv beeinflusst hat, letztendlich jedoch zu vergleichbaren Ergebnissen in beiden Gruppen geführt hat.

Eine gesonderte Subgruppenbildung mit Analyse der Prozedurzeiten je nach Erfahrungsjahren der Kardiologen, sowie eine separate Betrachtung der einzelnen

Zugangswege könnte Aufschluss geben. Die von Yong et al. beschriebene Anfälligkeit schwer vorerkrankter Patienten für postprozedurale Komplikationen sollte im Kontext der individuellen Risikobewertung in der Evaluation von TAVI-Patienten berücksichtigt werden. Die Messung dieser „Anfälligkeit“ von Patienten für den Eingriff, gemessen durch beispielsweise hsTnT oder andere neue Biomarker, könnte in größeren Patientenkollektiven differenzierter studiert werden und der Einfluss der „Anfälligkeit“ auf die Prozedurdauer ermittelt werden.

4.5 Die Auswirkung der Messung des Troponin T mit einem hochsensitiven Assay

Die Entwicklung hochsensitiver Assays eröffnete neue Möglichkeiten bezüglich des Umgangs mit Troponin T in der klinischen Praxis. So können durch sie schon geringe Mengen des kardialen Troponin T (cTnT), im Vergleich zum Standardassay, detektiert werden (144, 145). Diese im Vergleich zum Standardassay sensitivere Messung ermöglicht, hsTnT nicht nur als isolierten Marker für Myokardinfarkte zu nutzen (70), sondern schon kleinste Myokardläsionen, wie sie beispielsweise durch erhöhte Wandspannung, Sepsis, Zellumsatz/Proteolyse, supraventrikuläre Tachykardien und eine Vielzahl anderen nicht mit einem akuten Koronarsyndrom assoziierten Zustände entstehen können (146), zu messen (71, 147, 148) und ihre Auswirkungen auf das Überleben der Patienten postprozedural aufzuzeigen.

Auch in den Arbeiten von Rodés-Cabau et al. und Yong et al. wurden Messungen des cTnT vor und nach TAVI durchgeführt. Wie in unserer Arbeit durchgeführt, verglichen auch sie die Parameter der Lebenden mit denen der Verstorbenen. Anders als in unserer Arbeit lag der Fokus der Autoren auf der Detektion von Herzmuskelschäden erzeugt durch TAVI und gemessen durch CK-MB und cTnT, sodass die Veränderung der Biomarkerlevel peri- und postprozedural Aufschluss über die Einflussfaktoren für das Entstehen eines Herzmuskelschadens nach TAVI geben sollten.

Neben den unterschiedlichen Ansätzen unserer Arbeit im Vergleich zu der von Rodés-Cabau und Yong et al., ist jedoch auch die Form der verwendeten Assays zu betrachten. Durch den von uns genutzten hoch sensitiven Assay, konnten wir cTnT-Wert bis auf 0,003 ng/ml detektieren, deutlich unter der Detektionsgrenze der Standardassay Messung mit 0,01 ng/ml. Darauf basierend unterscheiden sich auch die Grenzwerte unserer Studie für hsTnT mit 14 pg/ml, verglichen mit den Grenzwerten von Rodés-Cabau et al. sowie Yong et al. für cTnT 0,03 µg/l (0,03 ng/ml bzw. 30 pg/ml) bzw. 0,1 ng/ml. Weiterhin definierten die Autoren alle Werte des cTnT $\geq 0,04$ µg/l bzw. $\geq 0,1$ ng/ml und eine Erhöhung des cTnT um das 5 bzw. 10fache (bei basal erhöhtem cTnT) als Myokardschaden (76, 83).

Wir legten keinen definitiven Wert für Myokardschäden fest, sondern bezogen alle hsTnT Werte in unsere Studie mit ein und kamen zu dem Schluss, dass erhöhtes hochsensitiv präprozedural gemessenes cTnT signifikant häufiger in der Gruppe der Verstorbenen gegenüber der Gruppe der Lebenden zu messen war. Um diesen Zusammenhang noch verstärkt darzustellen ordneten wir die hsTnT-Quartilen zwei verschiedenen Gruppen zu. Wir verglichen alle Daten der Patienten mit hsTnT-Werten der unteren drei Quartilen mit der Gruppe von Patienten mit hsTnT- Werten der oberen Quartile. So gelang es uns Prädiktoren, die mit erhöhten hsTnT Werten vor TAVI assoziiert waren zu identifizieren. Anders als Rodès-Cabaut et al., die über die Veränderung der Biomarkerlevel nach TAVI den Grad der Myokardläsion aufzeigten und somit eine iatrogene Myokardschädigung durch TAVI nachwiesen. Somit konnten sie durch Biomarker wie CK-MB und cTnT den postprozeduralen Erfolg einer TAVI ermitteln, jedoch keine denkbare Entscheidungshilfe für die Patientenevaluation vor TAVI aufzeigen, wie in unserer Arbeit dargestellt.

Generell stellt die Messung durch hoch sensitive Assays mit einer Detektionsgrenze des cTnT von 0,003 ng/ml eine Möglichkeit dar, invasive Verfahren wie TAVI in Bezug auf Patientenevaluation und –betreuung zu verbessern. Dennoch kann trotz der Sensitivität des hochsensitiven Assays für Myokardnekrosen die Ätiologie dieser Schäden nicht dargestellt werden und unterliegt kritischer Betrachtung (144, 145). Folglich sollte die Biomarkermessung durch das Festlegen von Grenzwerten für spezifische Anwendungsbereiche genauer definiert werden. Die vorsichtige Interpretation der Werte im Kontext der Diagnostik und Risikostratifizierung von Erkrankungen sollte weiterhin eine große Rolle spielen (145) und weitere Nachforschungen bezüglich des Nutzens des hochsensitiven Assays für hsTnT in der TAVI folgen.

Durch die stetige Weiterentwicklung auf molekularer Ebene wird eine immer genauere Detektion von Biomarkern möglich sein, die zu neuen Standards in der Abschätzung von Risiken und Therapiemöglichkeiten führen könnten. So sind weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv notwendig um unsere Ergebnisse zu bestätigen und zu differenzieren. Wir schlussfolgern, dass mit der präprozeduralen Messung von hsTnT-Werten in Kombination mit einer klinischen Einschätzung (einschließlich der gängigen Risikofaktoren EuroSCORE, EuroSCORE II und STS-Score) oder anderer neuer Biomarker wie β -Galactin-3 (135), CA-125 (117) die Interventionsfähigkeit und Prognose der Patient besser beurteilt werden kann.

4.6 Risikoscores als Marker für Mortalität nach TAVI

Unter klinischen Gesichtspunkten werden zur Abschätzung des Risikos der 30-Tages-Mortalität nach TAVI typischerweise der Logistische Euroscore (79, 80) und der Euroscore II (16), sowie der STS-Score (81) in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten (u.a. sog. „eye ball test“) sowie den Ergebnissen diagnostischer Verfahren genutzt. Der Mittelwert des logistischen Euroscores unserer Arbeit lag im unteren Bereich verglichen mit der Mehrheit der Studien, die ebenfalls die Edwards Sapien bzw. Sapien XT Klappe verwendeten (21,4 vs. 26-44) (10, 13, 32, 33, 38, 47, 149-151). Der logistische Euroscore war in unserer Studie ein Prädiktor für die Mortalität nach TAVI. Wir konnten durch Kategorisierung des logistischen Euroscores und des Euroscore II in eine niedrige (I) und Hochrisiko-Klasse (II) und Zuordnung zu Patienten mit niedrigem bzw. hohem hsTnT zeigen, dass Patienten mit einem erhöhten hsTnT-Wert auch einen erhöhten Euroscore in Kategorien ($p < 0,001$) bzw. einen erhöhten Euroscore II ($p = 0,001$, in Kategorien $p = 0,001$) aufwiesen.

Somit ergibt sich für diese Patienten ein erhöhtes Risiko nach TAVI zu versterben bzw., genauer formuliert, eine kürzere Überlebenszeit zu haben. Entgegen der Ergebnisse von Hemmann et al. und Ben-Dor et al., die zu dem Schluss kamen, dass der STS Score dem Euroscore in der Risikoabschätzung von Morbidität und Mortalität überlegen ist (44), war der STS-Score (geordnet in Quartilen) in unserer Studie als Prädiktor für schlechtes Outcome in der multiplen Analyse nicht signifikant. Anders als in der Arbeit von Haensig et al., war in unserer Studie der Euroscore II dem STS Score überlegen (152). In Übereinstimmung mit der Studie von Watanabe et al. konnten auch wir die Unterlegenheit des Euroscore II gegenüber dem logistischen Euroscore in der Risikoeinschätzung nach TAVI zeigen (153). Generell differiert die Bewertung der Aussagekraft des Euroscores zur Risikostratifizierung von TAVI in der Literatur stark. So kamen Ben-Dor et al. zu dem Ergebnis, dass weder der STS Score noch der logistische Euroscore zur Risikoabschätzung von TAVI-Patienten geeignet sind. Der Euroscore überschätzt das numerische Risiko (angegeben in % 30 Tages-Mortalität) der Patienten für einen Aortenklappenersatz (154-157). Zudem ist durch die Weiterentwicklung des konventionellen Aortenklappenersatzes über die Zeit das Risiko für Mortalität stetig gesunken. Dies kann bei unkritischer Nutzung der Scores dazu führen, dass fälschlicherweise der konventionelle Aortenklappenersatz als zu risikoreich eingeschätzt wird, was wiederum zu unkorrekter Verfahrenswahl führen kann (156). Desweiteren ist die Einschätzung des Kliniklers (oder besser des gesamten Heart Teams) von größter Wichtigkeit um jeden Risikofaktor zu bewerten und beispielsweise auch seltene Erkrankungen, wie sie in den erwähnten Scores nicht berücksichtigt werden, sowie „Frailty Scores“ (Einschätzung der Gebrechlichkeit) in die Risikoeinschätzung einbeziehen zu können (156). Aufgrund des umstrittenen Effekts der Addition weiterer Variablen (156) für die Risikoeinschätzung der TAVI, scheint die Entwicklung

spezifischer Risikoscores für TAVI unumgänglich (152, 156, 157). Hier könnte hsTnT als eine der Variablen in der Risikostratifizierung durch TAVI Risikoscores richtungsweisend sein. Es sollten Risikoscores mit einer geringeren Anzahl von Variablen aufgrund ihrer Überlegenheit gegenüber komplexen Modellen bevorzugt werden (158). Dennoch steht die Einschätzung durch einen Risikoscore im Kontext der übrigen Patientencharakteristika, sodass dieser lediglich ein Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung bleiben sollte.

Neben der Einschätzung des physischen Zustandes der Patienten und ihrer Operabilität stellen Verfahren, die mit weniger Herz-Kreislauf-Belastung beispielsweise ohne Allgemeinnarkose oder extrakorporale Zirkulation durchgeführt werden einen neuen Ansatz dar um Patienten einer für sie entsprechenden Therapie zuzuführen. Die TAVI in Analgosedierung (statt Allgemeinnarkose) ist einer dieser Ansätze. Diese Prozedur wurde durch unsere Forschungsgruppe inzwischen bei 300 Patienten durchgeführt und zeigte sich als sicheres und komplikationsloses Verfahren mit im Vergleich zur TAVI in Allgemeinnarkose stabileren Kreislaufverhältnissen der Patienten (25). Demzufolge bietet sich für Patienten mit einem hohen operativen und anästhesiologischen Risiko eine solche TAVI Prozedur an. Weitere Ergebnisse aus großen Studien werden entsprechend Aufschluss geben.

5 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste zur Operation führende Herzklappenerkrankung in der westlichen Welt. Aufgrund der steigenden Lebenserwartungen wird diese Erkrankung noch an Häufigkeit zunehmen. Mit dem kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI) steht nun eine Therapie zur Verfügung, die auch multimorbiden älteren Patienten mit einem hohen operativen Risiko die Möglichkeit zur Verbesserung der Lebensqualität bietet. Die Evaluation eines Patienten für eine TAVI stellt eine besondere Herausforderung dar und erfordert neben einer erfolgreichen Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen vor allem eine korrekte und individuelle Risikobewertung für den einzelnen Patienten. Neben der Berechnung von Risikoscores, einer umfangreicher Diagnostik und Evaluation von Vorerkrankungen muss vor allem die objektive Einschätzung des Klinikers Berücksichtigung finden. Trotz etablierter Risikoscores und Methoden zur individuellen Risikostratifizierung ist die Einschätzung des operativen Risikos dennoch schwierig. Ziel dieser Arbeit war es, Prädiktoren für das vorzeitige Versterben von Patienten nach TAVI zu identifizieren um eine möglichst individuelle Evaluation von TAVI-Patienten zu ermöglichen und ihr postprozedurales Outcome zu verbessern.

In diese Studie wurden 107 Patienten eingeschlossen, die unter einer schweren Aortenklappenstenose litten und nach gewissenhafter klinischer Evaluation mit einer TAVI versorgt wurden. Neben Standardcharakteristika wie Alter, Geschlecht, kardialen und nicht kardialen Vorerkrankungen wurden auch Blutwerte, hämodynamische Parameter, Risikoscores sowie prozedurale und postprozedurale Parameter erhoben. Diese Parameter wurden im Hinblick auf Unterschiede in der Zugangswahl (transapikal/ transfemoral), der Sterblichkeit und Höhe des hochsensitiven Troponin T (hsTnT)-Wertes untersucht. Mittels log-rank-Test und sich anschließender multivariater Analyse konnten die wichtigsten Prädiktoren für Mortalität identifiziert werden.

Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass präprozedural gemessenes hsTnT den stärksten Prädiktor für die Mortalität nach TAVI darstellt. Eine Aorteninsuffizienz vor TAVI stellt auch einen Prädiktor für die Mortalität nach TAVI dar. Patienten, die ein erhöhtes hsTnT vor TAVI aufwiesen hatten auch erhöhte Werte des präprozeduralen N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NTproBNP), des CRP, einen höheren logistischen Euroscore und Euroscore II, sowie eine pulmonale Hypertonie. Folglich könnte vor allem das hsTnT, gemessen vor TAVI, zur Verbesserung und Individualisierung der Risikostratifizierung in TAVI-Patienten beitragen. Ein Benefit durch Studien mit größerem Patientenkollektiv, differenzierteren Subgruppenbildungen der Vorerkrankungen, nicht ausschließlich kardialer Genese und längerem Follow-Up Zeitraum ist dennoch denkbar. Nur so können etwaige Einflüsse anderer Erkrankungen auf die kardialen Biomarker, wie in unserer Arbeit hsTnT und NTproBNP, ausgeschlossen werden. Die Forschung mit anderen Biomarkern wie beispielsweise Osteopontin könnte das Spektrum

der Risikostratifizierung nicht nur für die TAVI, sondern auch für andere interventionelle Maßnahmen erweitern und individualisieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V. Aortic stenosis: a contemporary review. *Am. J. Med. Sci.* 2012; 343(6):490–6.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24(13):1231–43.
3. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29(3):630–4.
4. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2012; 33(19):2451–96.
5. Sainger R, Grau JB, Poggio P, Branchetti E, Bavaria JE, Gorman JH et al. Dephosphorylation of circulating human osteopontin correlates with severe valvular calcification in patients with calcific aortic valve disease. *Biomarkers* 2012; 17(2):111–8.
6. Cowell S. Calcific aortic stenosis: same old story? *Age and Ageing* 2004; 33(6):538–44.
7. Grau JB, Poggio P, Sainger R, Vernick WJ, Seefried WF, Branchetti E et al. Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93(1):79–86.
8. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1973; 35(1):41–6.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014.
10. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(13):1200–54.

11. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94(6):740–5.
12. Marumoto A, Nakamura Y, Kishimoto Y, Saiki M, Nishimura M. The optimal timing of aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis. *Surg Today* 2014; 44(1):84–93.
13. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(23):2187–98.
14. Nashef SAM, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(1):101–5.
15. Michel P, Roques F, Nashef SAM. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(5):684-7; discussion 687.
16. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4):734-44; discussion 744-5.
17. Jassal DS, Bhagirath KM, Karlstedt E, Zeglinski M, Dumesnil JG, Teo KK et al. Evaluating the effectiveness of rosuvastatin in preventing the progression of diastolic dysfunction in aortic stenosis: A substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9(1):5.
18. Gerds E, Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB et al. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(11):1634–9.
19. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz, C Noel, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B):2889–934.
20. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 1(8472):63–7.
21. Tissot C, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, lung B, Dilly M et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* 2011; 7(1):49–56.

22. Pendyala LK, Ben-Dor I, Waksman R. Evolution of percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the treatment of patients with aortic stenosis. *Minerva Med.* 2012; 103(6):415–29.
23. Akin I, Kische S, Rehders TC, Nienaber CA, Rauchhaus M, Ince H et al. Indication for percutaneous aortic valve implantation. *Arch Med Sci* 2010; 6(3):296–302.
24. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(10):967–8.
25. Frank D, Frey N. Minimal-invasiver Aortenklappenersatz (TAVI) – Perspektiven für 2015. *Forum Sanitas*:21–3.
26. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur. Heart J.* 1992; 13(5):704–8.
27. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D et al. Transcatheter Implantation of a Bovine Valve in Pulmonary Position: A Lamb Study. *Circulation* 2000; 102(7):813–6.
28. Lutter G, Kuklinski D, Berg G, Samson P von, Martin J, Handke M et al. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123(4):768–76.
29. Cribier A. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 2002; 106(24):3006–8.
30. Conradi L, Seiffert M, Blankenberg S, Reichenspurner H, Diemert P, Treede H. What's new in transapical aortic valve implantation: clinical experience with second generation devices. *Minerva Cardioangiol* 2013; 61(3):341–9.
31. Salinas P. Transcatheter aortic valve implantation: Current status and future perspectives. *WJC* 2011; 3(6):177.
32. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(17):1597–607.
33. Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schächinger V et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur. Heart J.* 2011; 32(2):148–57.
34. Moynagh AM, Scott DJA, Baumbach A, Khavandi A, Brecker SJ, Laborde J et al. CoreValve transcatheter aortic valve implantation via the subclavian artery: comparison with the transfemoral approach. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(5):634–5.
35. Ferrari E, Segesser LK von. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): state of the art techniques and future perspectives. *Swiss Med Wkly* 2010; 140:w13127.

36. Lichtenstein SV. Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation in Humans: Initial Clinical Experience. *Circulation* 2006; 114(6):591–6.
37. Lardizabal JA, O'Neill BP, Desai HV, Macon CJ, Rodriguez AP, Martinez CA et al. The transaortic approach for transcatheter aortic valve replacement: initial clinical experience in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(23):2341–5.
38. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur. Heart J.* 2011; 32(2):191–7.
39. Moat NE, Ludman P, Belder MA de, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(20):2130–8.
40. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation* 2014; 129(11):1233–43.
41. van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Iung B, Dallongeville J et al. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry. *Circulation* 2014; 129(13):1415–27.
42. Schlingloff F, Schäfer U, Frerker C, Schmoeckel M, Bader R. Transcatheter aortic valve implantation of a second-generation valve for pure aortic regurgitation: procedural outcome, haemodynamic data and follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(3):388–93.
43. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H et al. One-Year Outcomes of Cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: The European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation* 2011; 124(4):425–33.
44. Hemmann K, Sirotina M, Rosa S de, Ehrlich JR, Fox H, Weber J et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17(2):359–64.
45. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis J, Schnell S et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults

- with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(9):974–81.
46. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(8):747–62.
 47. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010; 122(1):62–9.
 48. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur. Heart J.* 2011; 32(2):198–204.
 49. Buellesfeld L, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the evidence is catching up with reality. *Eur. Heart J.* 2011; 32(2):133–7.
 50. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(23):2187–98.
 51. Mangner N, Schuler G, Linke A. Remaining pitfalls and limitations of TAVI in 2014. *EuroIntervention* 2014; 10 Suppl U:U35-43.
 52. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, Freeman M, Barbanti M, Heijmen RH et al. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 1: basic anatomy, imaging, sheaths, wires, and access routes. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(7):643–53.
 53. Dato I, Burzotta F, Trani C, Crea F, Ussia GP. Percutaneous management of vascular access in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *WJC* 2014; 6(8):836–46.
 54. Maisano F, Taramasso M, Nietlispach F. Prognostic influence of paravalvular leak following TAVI: is aortic regurgitation an active incremental risk factor or just a mere indicator? *Eur. Heart J.* 2014.
 55. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F, Kurz T, Tölg R et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(15):1503–14.
 56. Beckmann E, Grau JB, Sainger R, Poggio P, Ferrari G. Insights into the use of biomarkers in calcific aortic valve disease. *J. Heart Valve Dis.* 2010; 19(4):441–52.
 57. Hsu C, Lin S, Chung M, Lu T. Asymmetric dimethylarginine predicts clinical outcomes in ischemic chronic heart failure. *Atherosclerosis* 2012; 225(2):504–10.

58. Ngo DTM, Heresztyn T, Mishra K, Marwick TH, Horowitz JD. Aortic stenosis is associated with elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Nitric Oxide* 2007; 16(2):197–201.
59. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, Szveras M, Tenenbaum HC, Dennis JW. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(40):28514–20.
60. Kaden JJ, Reinöhl JO, Blesch B, Brueckmann M, Haghi D, Borggreffe M et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *Int. J. Mol. Med.* 2007; 20(2):193–7.
61. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int.* 2007; 72(7):792–6.
62. Mills WR, Einstadter D, Finkelhor RS. Relation of calcium-phosphorus product to the severity of aortic stenosis in patients with normal renal function. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94(9):1196–8.
63. Hong SN, Yoon NS, Ahn Y, Lim SY, Kim YS, Yun KH et al. N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide predicts significant coronary artery lesion in the unstable angina patients with normal electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac enzymes. *Circ. J.* 2005; 69(12):1472–6.
64. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44(4):740–9.
65. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur. Heart J.* 2004; 25(22):2048–53.
66. Spargias K, Alexopoulos E, Thomopoulou S, Dimopoulos A, Manginas A, Pavlides G et al. Effect of balloon valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis on levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104(6):846–9.
67. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(12):1782–6.
68. Pfister R, Wahlers T, Baer FM, Scherner M, Strauch J, Erdmann E. Utility of NT-pro-BNP in patients undergoing transapical aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2010; 99(5):301–7.
69. Mannacio V, Antignano A, Amicis V de, Di Tommaso L, Giordano R, Iannelli G et al. B-type natriuretic peptide as a biochemical marker of left ventricular diastolic function: assessment in asymptomatic patients 1 year after valve replacement for aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17(2):371–7.
70. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012; 33(20):2551–67.

71. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur. Heart J.* 2012; 33(5):579–86.
72. Xu R, Zhu X, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10(1):102–9.
73. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012; 33(18):2252–7.
74. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 113(16):1958–65.
75. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012; 125(2):280–8.
76. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, Larocheillère R de, Doyle D, Côté M et al. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of Myocardial Injury Following Uncomplicated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(20):1988–99.
77. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005; 61(1):92–105.
78. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
79. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(1):9–13.
80. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur. Heart J.* 2003; 24(9):881–2.
81. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88(1 Suppl):S23-42.
82. Ribeiro HB, Urena M, Le Ven F, Nombela-Franco L, Allende R, Clavel M et al. Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113(5):851–9.
83. Yong ZY, Wiegerinck EMA, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(3):415–23.

84. Buellfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, Mueller R, Sauren B, Latsios G et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success--the Siegburg-Bern experience. *Eur. Heart J.* 2010; 31(8):984–91.
85. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86(1):46-54; discussion 54-5.
86. Grube E, Buellfeld L, Mueller R, Sauren B, Zickmann B, Nair D et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1(3):167–75.
87. Ross J. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5(4):811–26.
88. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 3(4):916–23.
89. Carabello BA. Aortic regurgitation. A lesion with similarities to both aortic stenosis and mitral regurgitation. *Circulation* 1990; 82(3):1051–3.
90. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56(14):1071–8.
91. Saunders JT, Nambi V, Lemos JA de, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011; 123(13):1367–76.
92. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Benz B, Haaf P, Meissner J et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur. Heart J.* 2012; 33(8):988–97.
93. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(24):2406–8.
94. Cam A, Goel SS, Agarwal S, Menon V, Svensson LG, Tuzcu EM et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142(4):800–8.
95. Silver K, Aurigemma G, Krendel S, Barry N, Ockene I, Alpert J. Pulmonary artery hypertension in severe aortic stenosis: incidence and mechanism. *Am. Heart J.* 1993; 125(1):146–50.

96. Johnson LW, Hapanowicz MB, Buonanno C, Bowser MA, Marvasti MA, Parker FB. Pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis. Hemodynamic correlations and follow-up. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 95(4):603–7.
97. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(12):4306–13.
98. Harbaum L, Hennigs JK, Baumann HJ, Lüneburg N, Griesch E, Bokemeyer C et al. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a useful prognostic marker in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and renal insufficiency. *PLoS ONE* 2014; 9(4):e94263.
99. Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E, Stortecky S, Huber C, Khattab AA et al. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011; 7(5):541–8.
100. Pasic M, Dreyse S, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Klein C et al. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(4):463–8.
101. Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V, Stöcker B, Gordian K, Merten C et al. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109(4):581–6.
102. Salhab KF, Al Kindi AH, Lane JH, Knudson KE, Kapadia S, Roselli EE et al. Concomitant percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve replacement: safe and feasible replacement alternative approaches in high-risk patients with severe aortic stenosis and coronary artery disease. *J Card Surg* 2013; 28(5):481–3.
103. Gasparetto V, Fraccaro C, Tarantini G, Buja P, D'Onofrio A, Yzeiraj E et al. Safety and effectiveness of a selective strategy for coronary artery revascularization before transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81(2):376–83.
104. Abramowitz Y, Banai S, Katz G, Steinvil A, Arbel Y, Havakuk O et al. Comparison of early and late outcomes of TAVI alone compared to TAVI plus PCI in aortic stenosis patients with and without coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83(4):649–54.
105. Lemos JA de, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304(22):2503–12.

106. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, Bonis M de et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38(4):1078–82.
107. Gerber IL, Stewart RAH, Hammett CJK, Legget ME, Oxenham H, West TM et al. Effect of aortic valve replacement on c-reactive protein in nonrheumatic aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92(9):1129–32.
108. Sánchez PL, Santos JL, Kaski JC, Cruz I, Arribas A, Villacorta E et al. Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97(1):90–3.
109. Imai K, Okura H, Kume T, Yamada R, Miyamoto Y, Kawamoto T et al. C-Reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis. *Am. Heart J.* 2008; 156(4):713–8.
110. Krumsdorf U, Chorianopoulos E, Pleger ST, Kallenbach K, Karck M, Katus HA et al. C-reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol* 2012; 24(6):282–6.
111. Orłowska-Baranowska E, Baranowski R, Greszata L, Stepinska J. Brain natriuretic peptide as a marker of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2008; 17(6):598–605.
112. Katz M, Tarasoutchi F, Pesaro AEP, Lopes RD, Spina GS, Vieira MLC et al. Natriuretic peptides and long-term mortality in patients with severe aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2012; 21(3):331–6.
113. Otto CM. Valvular Aortic Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(11):2141–51.
114. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109(19):2302–8.
115. Bergler-Klein J. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11(2):85–93.
116. Ben-Dor I, Minha S, Barbash IM, Aly O, Dvir D, Deksissa T et al. Correlation of brain natriuretic peptide levels in patients with severe aortic stenosis undergoing operative valve replacement or percutaneous transcatheter intervention with clinical, echocardiographic, and hemodynamic factors and prognosis. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112(4):574–9.
117. Frank D, Frey N. Die Rolle neuer kardialer Biomarker für die Risikostratifizierung von Patienten vor minimalinvasivem Aortenklappenersatz (TAVI). *Lebendige Wissenschaft: Spitzenforschung in der Kardiologie*:138–41.
118. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Ruge H, Krane M, Deutsch M et al. The evolution and prognostic value of N-terminal brain natriuretic peptide in predicting 1-year mortality in

- patients following transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol* 2013; 25(1):38–44.
119. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjørnerheim R, Endresen K et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am. Heart J.* 2001; 142(4):725–32.
120. Mahadavan G, Nguyen TH, Horowitz JD. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? *Curr. Opin. Cardiol.* 2014; 29(2):160–6.
121. David S, Kümpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23(4):1370–7.
122. Lemos JA de, McGuire DK, Khera A, Das SR, Murphy SA, Omland T et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am. Heart J.* 2009; 157(4):746-53.e2.
123. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37(7):1781–7.
124. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(18):1881–9.
125. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart J.* 2009; 158(3):422–30.
126. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(7):645–53.
127. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 55(1):53–60.
128. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007; 12(1):23–36.

129. Papazisis KT, Kontovinis LF, Papandreou CN, Kouvatseas G, Lafaras C, Antonakis E et al. Brain natriuretic peptide precursor (NT-pro-BNP) levels predict for clinical benefit to sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10:489.
130. Chen X, Zhan X, Chen M, Lei H, Wang Y, Wei D et al. The prognostic value of combined NT-pro-BNP levels and NIHSS scores in patients with acute ischemic stroke. *Intern. Med.* 2012; 51(20):2887–92.
131. Dadu RT, Fornage M, Virani SS, Nambi V, Hoogeveen RC, Boerwinkle E et al. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2013; 44(7):1803–8.
132. Gale CP, White JES, Hunter A, Owen J, Allen J, Watson J et al. Predicting mortality and hospital admission in patients with COPD: significance of NT pro-BNP, clinical and echocardiographic assessment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12(9):613–8.
133. Rodés-Cabau J. Avances en la implantación percutánea de válvulas en posición aórtica. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(4):439–50.
134. Baldenhofer G, Zhang K, Spethmann S, Laule M, Eilers B, Leonhardt F et al. Galectin-3 predicts short- and long-term outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int. J. Cardiol.* 2014; 177(3):912–7.
135. Husser O, Núñez J, Núñez E, Holzamer A, Camboni D, Luchner A et al. Tumor marker carbohydrate antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(5):487–96.
136. Krau N, Lünstedt N, Freitag-Wolf S, Brehm D, Petzina R, Lutter G et al. Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17(9):945–55.
137. Godino C, Maisano F, Montorfano M, Latib A, Chieffo A, Michev I et al. Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With Both Edwards-SAPIEN and CoreValve Devices in a Single Center. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2010; 3(11):1110–21.
138. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123(3):299–308.
139. Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Schreiber C, Hutter A, Laborde J et al. Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(4):615-20; discussion 620-1.
140. Tchetché D, Dumonteil N, Sauguet A, Descoutures F, Luz A, Garcia O et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transarterial aortic valve implantation using

- both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. *EuroIntervention* 2010; 5(6):659–65.
141. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S et al. Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation* 2011; 123(9):951–60.
 142. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(16):1650–7.
 143. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008; 4(2):242–9.
 144. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, Fer TM de, Diamond GA et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60(23):2427–63.
 145. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(1):e000403.
 146. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(24):2406–8.
 147. Jaffe AS. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart* 2011; 97(11):940–6.
 148. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin. Chem.* 2012; 58(1):54–61.
 149. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009; 119(23):3009–16.
 150. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Jung B, Ducrocq G, Détaint D et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54(4):303–11.
 151. Bosmans JM, Kefer J, Bruyne B de, Herijgers P, Dubois C, Legrand V et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12(5):762–7.

152. Haensig M, Holzhey DM, Borger MA, Schuler G, Shi W, Subramanian S et al. Is the new EuroSCORE II a better predictor for transapical aortic valve implantation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(2):302-8; discussion 308.
153. Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M et al. Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81(6):1053–60.
154. Grossi EA, Schwartz CF, Yu P, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB et al. High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85(1):102-6; discussion 107.
155. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88(2):468-74; discussion 474-5.
156. Ben-Dor I, Gaglia MA, Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA et al. Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12(6):345–9.
157. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur. Heart J.* 2009; 30(1):74–80.
158. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Accuracy, calibration and clinical performance of the EuroSCORE: can we reduce the number of variables? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(3):724–9.

7 Anhang

**7.1 Tabelle 5: Basischarakteristika der eigenen Studie in
Gegenüberstellung zu anderen Studien mit Edwards Sapien/Sapien
XT**

Basis- charakteristika/ Quellen	Patient en- anzahl	Alter [Jahre]	Männl. Geschl echt [%]	NY HA III+ IV [%]	STS Score	Log. Euro- score	MPG [mmHg]	30- Tages- Mortalität [%]	Neuer Schritt- macher [%]	Schlag- anfall [%]
Eigene Arbeit	107	81,6	38,3	15,9	6,64	21,4	40	7,5	8,4	1,9
Webb et al., (145)	168	84	51,8	86,3	9,1(M)	28,6(M)	46(M)	11,3	5,4	4,2
Himbert et al., (146)	75	82	55	94	16	26	52	-	5	4
Thielmann et al., (156)	39	81,4	38,5	-	17,9	44,2	-	17,9	10	3
Thomas et al., (46)	1038	81,2	44,6	-	-	27,4	-	8,5	7	2,6
Rodés-Cabau et al., (157)	339	81	44,8	90,9	9,8	-	46	10,4	4,9	2,3
Leon et al., (31)	179	83,1	45,8		11,2	26,4	44,5	-	3,4	6,7
Rodés-Cabau et al., (75)	101	79	43	95	8,3	-	42	6	6	4
Kefer et al., (66)	58	84	62	-	-	34	41	-	-	-
Eltchaninoff et al., (37)	95	83,2	56,8	73,7	17,4	25,6	45	8,4	3	4,2
Moat et al., (38)	410	82,6	52,9	80,3	-	18,5(M)	-	8,5	7,4	4,2
Dworakowski et al., (158)	42	83	41	81	-	22	47	5	-	-
Lefèvre et al. Transapical, (32)	69	81,9	49,3	85,5	11,8	33,8	46,6	18,8	-	1,5
Lefèvre et al. transfemoral, (32)	61	82,3	39,3	83,6	11,3	25,7	48	8,2	-	3,3
Smith et al., (159)	348	83,6	57,8	94,3	11,8	29,3	-	3,4	3,8	5,7
Bosmans et al., (147)	187	83	53	80	-	30	48	12	5	5
Gilard et al., (160)	2107	82,9	46,6	75,5	15,6	22,2	48,6	9,6	11,5	1,9

Godino et al.(nur transfemoral), (130)	61	80	46	72	7,2	27,1	55,5	0	11,5	1,6
REVIVE, REVIVAL, PARTNER EU, (10)	222	83	45	89	-	26	45	10,4	1,8	3,3
SOURCE Registry, (10)	920	82	44	76	-	24	49	7,5	6,7	3,6
France Registry, (10)	1137	83	51	75	-	23	48	7,8	8,5	3,5
Belgium Registry, (10)	303	83	54	80	-	29	47	8	4	5
Canada Registry, (10)	162	83	56	93	-	26	48	9,5	3,6	3

Gegenüberstellung aller Arbeiten die die Edwards Sapien oder Sapien XT Bioprothese implantierten. Alle Werte sind entweder als Mittelwerte, Median (gekennzeichnet mit „M“), in Prozent oder der entsprechenden Einheit (mmHg) angegebenen. In der Literatur nicht untersuchte oder nicht publizierte Parameter wurden in den entsprechenden Feldern mit folgendem Zeichen „-“ gekennzeichnet.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Letter to the Editor

Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI)



Derk Frank^{a,*}, Sophia Stark^a, Matthias Lutz^a, Anne Weissbrodt^a, Sandra Freitag-Wolf^b, Rainer Petzina^c, Mark Rosenberg^a, Georg Lutter^{c,d}, Norbert Frey^{a,d,**}

^a Department of Cardiology and Angiology, UKSH, University of Kiel, Germany

^b Institute of Medical Informatics and Statistics, UKSH, University of Kiel, Germany

^c Department of Cardiovascular Surgery, UKSH, University of Kiel, Germany

^d DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Hamburg/Kiel/Lübeck, Kiel, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 August 2013

Accepted 29 August 2013

Available online 8 September 2013

Keywords:

Aortic stenosis

TAVI

Biomarkers

Prognosis

TAVI has become a valuable therapeutic tool in the treatment of inoperable [1] or high risk [2] patients with severe aortic stenosis. However, exact estimation of risk remains difficult. Besides their known value in early diagnosis of myocardial infarction, novel high sensitive troponin assays – able to detect even subtle cardiac injury – can also be used in the assessment of chronic cardiac conditions, such as heart failure [3]. Thus, we hypothesized that determination of high sensitive cardiac troponin T values might be useful in improving risk stratification of patients undergoing TAVI.

We prospectively included 107 consecutive patients undergoing TAVI at our institution (02/2011–05/2012). All patients have signed informed consent and underwent coronary angiography before TAVI. According to a standardized protocol, necessary PCI was typically performed more than a week before TAVI rendering a revascularization-associated influence on hsTnT levels before valve implantation unlikely. Preprocedural

measurement of biomarkers was performed 24 h before the TAVI procedure (pro BNP II and hsTnT, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Subgroups were statistically compared by chi-square-tests, t-tests, and Wilcoxon rank sum tests, as appropriate. For survival analyses, continuous parameters were dichotomized as belonging to the upper quartile or not. Potential risk factors for survival were identified by log-rank tests, and all with $p < 0.05$ were included into a Cox regression model. The predictive accuracy of the model was described by time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curves [4]. Tests were two sided at a level of significance of 5%.

61.7% were females, mean age was 81.63 years (± 6.34 years), and 56.1% were treated transfemorally. Mean logistic Euroscore was 21.4% ($\pm 14.0\%$). Mean follow-up was 249 days (± 158 days). A total of 21 deaths (19.6%) occurred during follow-up (Fig. 1A). 30-day mortality was 7.5% (Supplementary Table 1).

Median baseline hsTnT values were 23.5 ng/ml (IQR 12.9–48.4 ng/ml). hsTnT, NTproBNP, Euroscore, pre- and post-procedural aortic regurgitation (AR) were significantly associated with outcome (Supplementary Table 2). Interestingly, a Cox multivariate regression analysis revealed that only hsTnT (HR upper quartile 5.1 vs. lower quartiles, CI 2.06–12.54, $p < 0.001$, Fig. 1B) and preprocedural AR (HR = 2.30, CI 1.33–3.99, $p = 0.003$) independently predict survival (Table 1). The predictive accuracy is illustrated as ROC curves for the 30, 180, 360, and 500 days (Supplementary Fig. 1) confirming that preprocedural hsTnT values independently predict survival in patients undergoing TAVI.

Factors significantly associated with elevated hsTnT before TAVI are summarized in Supplementary Table 3. These factors included elevated NTproBNP ($p = 0.001$), high CRP ($p < 0.001$), as well as the clinical risk scores Euroscore, Euroscore II, and STS. Moreover, an elevated hsTnT was associated with reduced EF (log rank test $p = 0.018$), systolic pulmonary hypertension >55 mm Hg ($p = 0.001$), and mild as well as moderate preprocedural aortic regurgitation ($p = 0.012$).

Significant coronary artery disease (CAD, stenosis $>50\%$ in at least one major coronary vessel) was present in 78 patients (72.9%). In these patients, complete revascularization was achieved before TAVI. The frequency of CAD did not differ significantly between the three lower and the upper quartile of hsTnT (Supplementary Table 3).

It has been shown before that myocardial injury during TAVI (elevated cTnT and/or CK-MB levels) is associated with increased

Abbreviations: AR, aortic regurgitation; CRP, C-reactive protein; hsTnT, high sensitive troponin T; LBBB, left bundle branch block; NTproBNP, N-terminal b-type natriuretic peptide; TA, transapical access; TAVI/TAVR, Transcatheter aortic valve implantation/implantation; TF, transfemoral access.

* Correspondence to: D. Frank, Department of Cardiology and Angiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schittenhelmstr. 12, 24105 Kiel, Germany. Tel.: +49 431 597 1469; fax: +49 431 5974659.

** Correspondence to: N. Frey, Department of Cardiology and Angiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schittenhelm str. 12, 24105 Kiel, Germany. Tel.: +49 431 597 1441; fax: +49 431 597 1470.

E-mail addresses: derk.frank@uksh.de (D. Frank), norbert.frey@uksh.de (N. Frey).

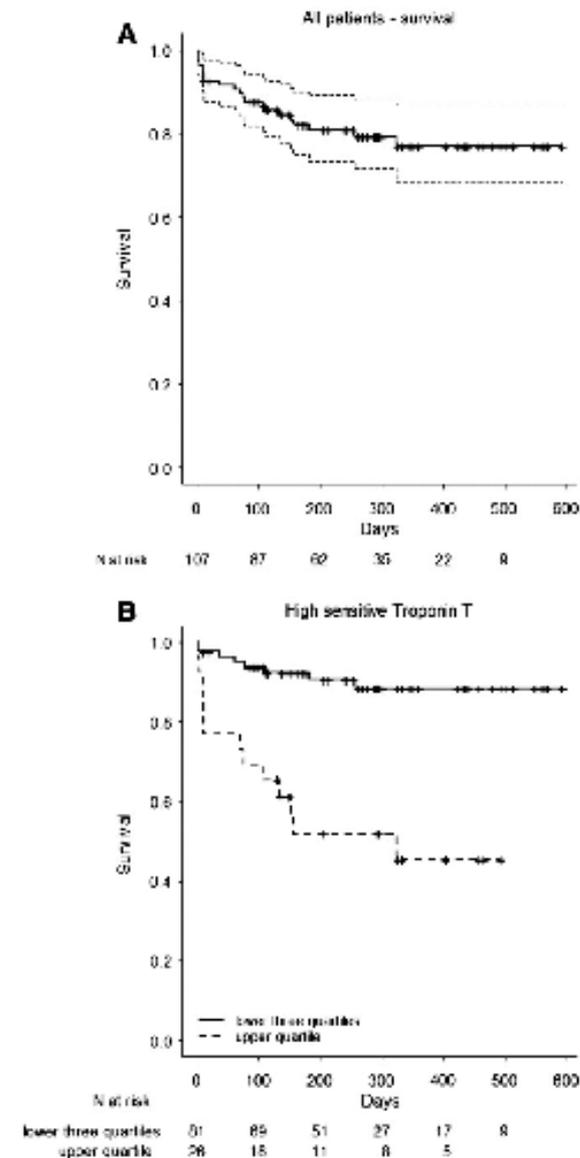


Fig. 1. Survival of the study population. A, Kaplan Meier curve with confidence intervals is presented for all consecutive patients undergoing TAVI. B, Survival of study population according to pre-procedural hsTnT values comparing the upper quartile to the lower quartiles (log rank-test $p = 4.83 \times 10^{-6}$).

30 day mortality [5,6] and also less improvement or even deterioration of LV function after TAVI [6]. However, preprocedural high sensitive troponin T has other determinants (see above). These factors all have in common to be indicators of left ventricular dysfunction and/or strain, consistent with the notion that “minor” elevations of hsTnT are the consequence of biomechanical stress which might trigger apoptosis and troponin release [7].

Table 1
Multivariate Cox regression analysis.

Tested variables	Log rank test	Univariate hazard ratio (HR) (Wald test)	Multivariate significance (Cox regression model)	Hazard ratio (HR)
hsTnT (preproc.)	$p < 0.001$	5.06 (2.51–14.64)	$p < 0.001$	5.09 (2.1–12.5)
NTproBNP (preproc.)	$p = 0.044$	2.37 (1.0–5.64)	n.s.	
AR before TAVI	$p < 0.001$	2.86 (1.59–5.13)	$p = 0.003$	2.30 (1.33–3.99)
AR after TAVI	$p = 0.012$	1.64 (0.78–3.42)	n.s.	
Logistic Euroscore	$p = 0.007$	2.97 (1.26–7.0)	n.s.	
		$p = 0.013$		

Measurement of (NTpro)BNP levels is a valuable tool in the management and timing of valve replacement in patients with severe aortic stenosis [8]. Remarkably, in this study, hsTnT is superior to NTproBNP in the prediction of survival in symptomatic high-risk patients with severe aortic stenosis undergoing TAVI.

Despite the encouraging magnitude and significance ($p < 0.001$) of the effect, the relatively small sample size is a limitation. After confirmation in larger study populations with longer follow-up, it might be useful to implement hsTnT as a biomarker into the currently used risk scores. Moreover, we propose that high hsTnT values should trigger additional efforts to identify and treat potentially reversible causes of hsTnT elevation such as cardiac decompensation with the ultimate goal to improve the prognosis of patients undergoing TAVI. These efforts might include simple blood pressure reduction which leads to a reduction of hsTnT levels [9], others have proposed to first perform an aortic valvuloplasty in decompensated patients and to delay TAVI until an improvement of parameters such as ejection fraction and clinical status is observed [10]. Finally, hsTnT might help to identify patients at extremely high risk which might not benefit from TAVI.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.108>.

References

- [1] Malvar RR, Fontana GP, Jilkaawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696–704.
- [2] Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686–95.
- [3] Tweerbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Hear J* 2012;33:579–86.
- [4] Haggerty B, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005;61:92–105.
- [5] Yong ZY, Wiegerink EM, Boerlage-van Dijk K, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:415–23.
- [6] Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1988–99.
- [7] Franke D, Gantenberg J, Boonstraarten I, et al. MicroRNA-20a inhibits stress-induced cardiomyocyte apoptosis involving its novel target Egr3/PHD3. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:711–7.
- [8] Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2141–51.
- [9] Hoshida S, Fukutomi M, Eguchi K, Watanabe T, Kabutoya T, Karib K. Change in high-sensitive cardiac troponin T on hypertensive treatment. *Clin Exp Hypertens* 2013;35(1):40–4.
- [10] Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, et al. Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly. *Clin Res Cardiol* 2008;97:288–97.

9 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die es mir ermöglicht haben diese Dissertation zu vollenden. Dabei geht mein Dank zunächst an Herrn Prof. Dr. med. Norbert Frey, Leiter der Klinik für Kardiologie und Angiologie des UKSH Kiel und an meinen Doktorvater PD Dr. med. Derk Frank. Durch die Übertragung dieses außerordentlichen Themas an mich, die enge Betreuung und Zusammenarbeit gelang es diese Dissertation fertigzustellen.

Weiterhin danke ich auch den ärztlichen Kollegen der Klinik, sowie dem Pflegepersonal der Stationen und Ambulanz und unserer Statistikerin, ohne deren tatkräftige Unterstützung die Durchführung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie für die langjährige Unterstützung bedanken, die mir stets Kraft gegeben hat.

Ich bedanke mich von Herzen bei meiner Freundin Anne, die mir in der Klinik und privat zur Seite stand, in guten und schlechten Zeiten. Auch möchte ich meinem Freund Bastian danken, der mir immer Mut zugesprochen und an mich geglaubt hat.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Sophia Stark
Adresse	Projensdorfer Straße 29 24106 Kiel
Geburtsdatum	03.06.1988
Familienstand	Ledig
Nationalität	deutsch

Schulbildung

1999 bis 2007	Fontane-Gymnasium, Rangsdorf
1997 bis 1999	Goethe-Grundschule , Zossen
1994 bis 1997	21. Grundschule, Berlin-Hohenschönhausen

Hochschulstudium

Oktober 2007 bis Dezember 2014	Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Juli 2013 bis Juli 2014	Praktisches Jahr: 1. Terial Chirurgie Imland Klinik Rendsburg 2. Terial Innere Medizin FEK Neumünster, 3. Terial Anästhesiologie UKSH Kiel

Ärztliche Tätigkeit

Januar 2015 bis September 2016	Assistenzärztin in der Klinik für Chirurgie am Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
Oktober 2016 bis heute	Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin in der Imland Klinik Eckernförde