

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

**Minimal invasiver Aortenklappenersatz (TAVI) bei
degenerativer kalzifizierender
Aortenklappenstenose – Risikostratifizierung
anhand des neuen Biomarkers Osteopontin**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Nora von Ingersleben

aus **München**

Kiel **2016**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III
mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Klinik für Innere Medizin
IV mit den Schwerpunkten Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Januar 2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.8.2017

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	3
2. Methoden	13
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	13
2.2 Patientenevaluation	13
2.3.1 vor TAVI	13
2.3.2 Durchführung der TAVI	14
2.3.3 Postinterventionelles Vorgehen	18
2.4 Nachverfolgung der Patienten	18
2.5 Verarbeitung der Blutproben und Biomarkermessung	19
2.6 Datenkollektion	19
2.7 Statistik	20
3. Ergebnisse	22
3.1 Beschreibung der Patientenpopulation	22
Tabelle 2: Gesamte Patientenpopulation	24
3.1.1 Grundlegende Charakteristika	25
3.1.2 Grunderkrankungen	26
3.1.3 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse	26
3.1.4 Prozedurspezifische Parameter	27
3.1.5 Blutwerte	27
3.1.6 Biomarker	28
3.1.7 Komplikationen	28
3.2 Vergleich der Prozedurarten	29
Tabelle 3: Vergleich der Prozedurarten	32
3.2.1 Grundlegende Charakteristika	33
3.2.2 Grunderkrankungen	33

3.2.3 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse.....	34
3.2.4 Prozedurspezifische Parameter.....	34
3.2.5 Blutwerte	34
3.2.6 Biomarker	35
3.2.7 Komplikationen.....	35
3.3 Vergleich nach Osteopontin Werten.....	35
Tabelle 4: Vergleich nach Osteopontin Werten	38
3.3.1 Grundlegende Charakteristika	38
3.3.2 Grunderkrankungen.....	39
3.3.3 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse.....	39
3.3.4 Prozedurspezifische Parameter.....	39
3.3.5 Blutwerte	40
3.3.6 Biomarker	40
3.3.7 Komplikationen.....	40
3.4 Mortalität-assoziierte Faktoren	40
Tabelle 5: Mortalität-assoziierte Faktoren.....	42
3.5 Cox Regressionsanalyse	44
Tabelle 6: Überlebenszeitanalyse anhand univariater und multivariater Cox-Regression	44
4. Diskussion	46
4.1. Ergebnisse im Vergleich zu anderen TAVI Studien	46
4.2. Vergleich der Zugangswege	50
4.3. Risikostratifizierung bei TAVI-Patienten	52
4.4. Rolle von Osteopontin bei der Risikostratifizierung von TAVI-Patienten.....	54
5. Zusammenfassung.....	57
6. Literaturverzeichnis	59
7. Anhang.....	74
7.1 Abbildungsverzeichnis	74
7.2 Tabellenverzeichnis	75
8. Eigene Publikation	76

9. Danksagung.....	78
10. Lebenslauf	79

Abkürzungsverzeichnis

Abb. =	Abbildung
AKE=	Aortenklappenersatz
AKS=	Aortenklappenstenose
AÖF=	Aortenklappenöffnungsfläche
AVG=	Aortenklappengradient
BAV=	Ballonvalvuloplastie
BMI=	Body Mass Index
COPD=	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP=	C-reaktives Protein
EF=	Ejektionsfraktion
EKG=	Elektrokardiogramm
GFR=	glomeruläre Filtrationsrate
Hb=	Hämoglobin
HR=	Hazard Ratio
hsTnT=	hoch sensitives Troponin T
KHK=	koronare Herzerkrankung
KI=	Konfidenzintervall
NYHA=	New York Heart Association
NTproBNP=	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
OPN=	Osteopontin
pAVK=	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SF-36=	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen

TAVI=	Transkatheter- Aortenklappen- Implantation
TEE=	transösophageale Echokardiographie
u.a.=	unter Anderem
UKSH=	Universitätsklinikum Schleswig- Holstein
VARC-2=	Valve Academic Research Consortium-2
v.a.=	vor Allem
vs=	versus
z.B=	zum Beispiel

1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AKS) ist eine der häufigsten Klappenerkrankungen der westlichen Welt (Sawaya et al. 2012). Mehr als 2% der Bevölkerung leiden an dieser Erkrankung (Lung et al. 2003, Stewart et al. 1997). Die AKS stellt außerdem die häufigste Indikation für einen Klappenersatz dar (Baumgartner und Otto 2009).

Ätiologisch müssen drei Hauptformen unterschieden werden. Die degenerative, kalzifizierende AKS als häufigste Form mit einem Anteil von 80% betrifft vor allem Patienten über dem 65. Lebensjahr. Deutlich zurücktreten dagegen als Ursachen die kongenital atypisch angelegte Aortenklappe wie z.B. die bikuspidale Aortenklappe, die meist schon im früheren Alter auffällig wird und die rheumatisch bedingte AKS. Die Letztere ist in der westlichen Welt durch verbesserte Therapiemöglichkeiten des rheumatischen Fiebers selten geworden, hat jedoch in den Entwicklungsländern nach wie vor eine große Bedeutung (Sawaya et al. 2012, Vahanian et al. 2012).

Der Zusammenhang von degenerativer AKS und höherem Lebensalter zeigte sich deutlich in der „Helsinki Ageing Study“ (Lindroos et al 1993). Unter den 80- bis 81-jährigen Patienten wiesen 2,6% eine Klappenöffnungsfläche $< 1\text{cm}^2$ auf, in der Gruppe der 85- bis 86-Jährigen waren dies schon 8,1%. Durch die demographische Entwicklung ist diese Altersgruppe seit dem Erhebungsjahr gewachsen und wird auch weiterhin zunehmen. Damit wird der degenerativen AKS in Zukunft eine große Bedeutung zukommen (Chiappini et al 2004).

Die kalzifizierende AKS ist eine chronische und progressive Erkrankung mit komplexer Pathogenese: Zusammenfassend dargestellt führen endotheliale Schäden zur chronischen Entzündung, Fibrose und Kalkablagerungen an der Aortenklappe. Dies kann in der Folge über eine verdickte, weniger mobile Klappe und eine resultierende, verkleinerte Öffnungsfläche zu einer Stenose führen. Der gestörte Blutfluss über der stenosierten Klappe belastet vor allem den linken Ventrikel des Herzens, dessen Funktion zunächst noch über verschiedene Kompensationsmechanismen wie z.B., eine Steigerung der Herzfrequenz, aufrecht erhalten werden kann. Wenn diese Mechanismen erschöpft sind, äußert sich die AKS dann auch klinisch apparent (Czarny und Resar 2014, Sawaya et al 2012). Die drei Kardinalsymptome der AKS sind: Angina pectoris, Synkope und Herzinsuffizienz. Die gefürchtetste Komplikation ist der plötzliche Herztod (Ross und Braunwald 1968).

Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt $3\text{-}4\text{cm}^2$. Symptome treten meist erst dann auf, wenn sich die Öffnungsfläche um ein Drittel verkleinert hat. Ab einer Öffnungsfläche $< 1\text{cm}^2$ spricht man laut Leitlinien von einer schweren Stenose. Die Einteilung des Schweregrads orientiert sich neben der Öffnungsfläche an weiteren

echokardiographischen Messwerten, wie z.B. dem mittleren Druckgradienten über der Klappe (Holmes et al 2012, Bonow et al 2006). **Tabelle 1** zeigt diese Einteilung der AKS. Diese Werte beziehen sich auf eine noch nicht eingeschränkte linksventrikuläre Funktion.

	leicht	mittelgradig	schwer
Aortenklappenöffnungsfläche AÖF (cm ²)	> 1,5	1,0–1,5	< 1,0
Aortale Maximalgeschwindigkeit (m/s)	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Mittlerer Druckgradient über der Klappe (mmHg)	< 25	25–40	> 40

Tabelle 1: Echokardiographische Einteilung der Schweregrade einer AKS

(Quelle: Bonow et al 2006)

Mit dem Einsetzen von Symptomen der AKS, wie eingeschränkter Belastbarkeit mit Schwindel oder Synkope, Atemnot oder Angina pectoris, verschlechtert sich die Prognose rapide. Die 3-Jahres Mortalität unter symptomatischen Patienten liegt ohne Operation bei 75% (Schwarz et al 1982). Der plötzliche Herztod, der sich nur selten bei asymptomatischen Patienten ereignet, tritt bei Vorhandensein von Symptomen deutlich häufiger auf (Pellika et al 2005). 8-34% der symptomatischen AKS-Patienten versterben plötzlich. Diese Fallzahlen machen die Notwendigkeit einer Therapie deutlich. Neben dem Auftreten von Symptomen, zeigt auch eine schlechte linksventrikuläre Funktion die Dringlichkeit einer therapeutischen Maßnahme an (Sawaya et al 2012).

Die medikamentöse Therapie wird lediglich zur symptomatischen Behandlung der AKS eingesetzt und spielt somit nur eine untergeordnete Rolle. Bislang ist in der Literatur kein Medikament beschrieben, das eine lebensverlängernde Wirkung bei AKS-Patienten hat. Daher folgt auf eine konservative Therapie längerfristig der Klappenersatz (Sawaya et al 2012, Bonow et al 2006).

Die Ballonvalvuloplastie (BAV) wird seit den 80er Jahren bei Patienten mit AKS durchgeführt. Es zeigte sich zwar initial ein Erfolg, der sich vor allem durch eine Symptomverbesserung bei den Patienten äußerte, doch langfristig konnten weder die Symptome gelindert, noch die Mortalität durch dieses Verfahren gesenkt werden: die 1-Jahres Mortalität bei Hochrisikopatienten nach BAV lag immer noch bei 45%. Dies geht vor allem auf die hohe Rezidivrate zurück. Aus diesem Grund wird die BAV mittlerweile überwiegend nur noch als eine kurz- bis mittelfristige Therapieoption bei stark symptomatischen Patienten angewandt, bevor sie der endgültigen Therapie in Form eines chirurgischen Aortenklappenersatzes (AKE) oder einer Transkatheter- Aortenklappen- Implantation (TAVI) zugeführt werden (Otto et al 1994, Sawaya et al 2012). Die BAV kann außerdem als palliative Möglichkeit genutzt werden bei Patienten, die sowohl Kontraindikationen für einen chirurgischen AKE als auch für eine TAVI aufweisen, um diesen Patienten zumindest eine zeitlich begrenzte symptomatische Verbesserung bieten (Vahanian et al 2012).

Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) stellt den Goldstandard in der Therapie der AKS dar. Die aktuellen Leitlinien sehen einen möglichst frühzeitigen Klappenersatz bei symptomatischen Patienten mit schwerer AKS vor (Vahanian et al 2012). Der AKE hat sich über Jahre etabliert und die Patienten profitieren von großer Erfahrung der Operateure bei diesem Verfahren. In einer groß angelegten Studie zum isoliertem AKE aus dem Jahr 2006 lag die 1-Jahres-Mortalität bei 2,6%, wobei das Risiko, zu versterben, für Patienten unter dem 70. Lebensjahr noch geringer war (Brown et al 2009). Die Lebenserwartung nach erfolgreicher Operation scheint für ältere Patienten nicht gemindert zu sein, bei jüngeren Patienten geht man allerdings von einer insgesamt etwas verkürzten Lebenserwartung aus. Zu den Risikofaktoren für erhöhte postoperative Mortalität zählen u.a. Alter, weibliches Geschlecht, Begleiterkrankungen, linksventrikuläre Dysfunktion und pulmonare Hypertension (Vahanian et al 2012). Aufgrund solcher Risikofaktoren wird ein AKE auch bei schwerer AKS häufig nicht durchgeführt. Die Tendenz der letzten Jahre zeigt bei den operierten Patienten zwar ein ansteigendes Alter und höhere Risikoprofile, trotzdem verbleiben viele Patienten auch im Bedarfsfall ohne chirurgischen Eingriff (Brown et al 2009). Vor allem erhöhtes Alter > 75 Jahre und linksventrikuläre Dysfunktion führen dazu, dass über 30% der Patienten trotz schwerer, symptomatischer AKS nicht operiert werden, weil das peri- und postoperative Risiko zu hoch scheint (Iung et al 2005).

Für diese Hochrisikogruppe der Patienten hat sich mittlerweile die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) etabliert und wurde 2012 von der *European Society of Cardiology* (ESC) und der europäischen Herzchirurgischen Gesellschaft (EACTS) in die Leitlinien für die Therapie von Herzklappenerkrankungen aufgenommen (Vahanian et al 2012). Dabei handelt es sich um ein minimal-invasives Verfahren und basiert auf einer

Kathetertechnik, die auch bei koronarangiographischen Darstellungen und Interventionen genutzt wird. Diese neue Methode des Herzklappenersatzes hat sich über mehrere Jahre durch die Arbeit unterschiedlichster Forschungsgruppen entwickelt. Andersen und Kollegen legten 1989 einen Grundstein für diesen Prozess, indem sie eine künstliche Herzklappe entwickelten, die per Kathetertechnik eingebracht werden konnte und somit keine Thorakotomie oder extrakorporale Zirkulation für den Eingriff nötig machte (Andersen et al 1990). Zwei Jahre darauf erfolgte die erste perkutane Applikation dieser Klappe im Schweinemodell (Andersen et al 1992). Weitere Forschungsgruppen zeigten in den folgenden Jahren die Durchführbarkeit und den überwiegenden Erfolg einer kathetergestützten Klappenimplantation im Tiermodell (Bonhoeffer et al 2000, Lutter et al 2002). Am menschlichen Herzen wurde diese Technik zum ersten Mal im Jahr 2000 in Pulmonalis-Position bei einem achtjährigen Jungen angewandt (Bonhoeffer et al 2000). Cribier et al gelang dann im Jahre 2002 der weltweit erste kathetergestützte Ersatz einer Aortenklappe beim Menschen. Diese TAVI wurde mit einer Klappe aus Rinderperikard bei einem 57-jährigen, multimorbiden Patienten durchgeführt, der aufgrund seiner Begleiterkrankungen für den chirurgischen AKE nicht zugänglich war (Cribier et al 2002). In Deutschland erfolgte die erste TAVI im Jahr 2005 (Sack et al 2005).

Das Prinzip der TAVI besteht darin, dass die neue Herzklappe per Katheter eingebracht wird. Die auf einem Stent montierte Ersatzklappe wird dazu speziell gefaltet (sog. „crimping“), und dann mithilfe eines Ballonkatheters auf Höhe der nativen Aortenklappe entfaltet. Alternativ können auch selbstexpandierbare Klappenstents aus Nitinol verwendet werden.

Die erkrankte Herzklappe wird nicht ausgetauscht, sondern verbleibt vielmehr an ihrer ursprünglichen Position und wird hier von der Prothese überdeckt. Im Gegensatz zum chirurgischen AKE kann die TAVI am schlagenden Herzen und ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt werden. Für den Zugang zum Gefäßsystem ist nur ein kleiner Hautschnitt erforderlich, sodass auf die Sternotomie (Spaltung des Brustbeins) verzichtet werden kann. Aus diesen Gründen bietet die TAVI eine schonendere Behandlung für Patienten und führt zu einer verkürzten Genesungszeit nach erfolgreicher Intervention (Sawaya et al 2012, Smith et al 2011).

Für die TAVI stehen verschiedene Zugangswege zur Verfügung. Der retrograde, transfemorale Zugangsweg über die Leistenarterien wird typischerweise bevorzugt. Kontraindikationen für diesen favorisierten Zugangsweg bestehen v.a. bei zu kleinem Durchmesser oder anormaler Anatomie der inguinalen Gefäße oder der Aorta. Eine Alternative zum retrograden Zugangsweg stellt die antegrade, transapikale TAVI dar, bei der die Klappe durch eine Mini-Thorakotomie über den Apex (Herzspitze) des linken Ventrikels

eingbracht wird. Neben diesen beiden häufig genutzten Methoden existieren weitere retrograde Zugangswege wie z.B. über die Aorta (direkt transaortal) oder über die Arteria subclavia. Am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (UKSH Kiel) wird neben der transfemorale und transapikale Methode auch der transaortale Zugangsweg für die TAVIs genutzt.

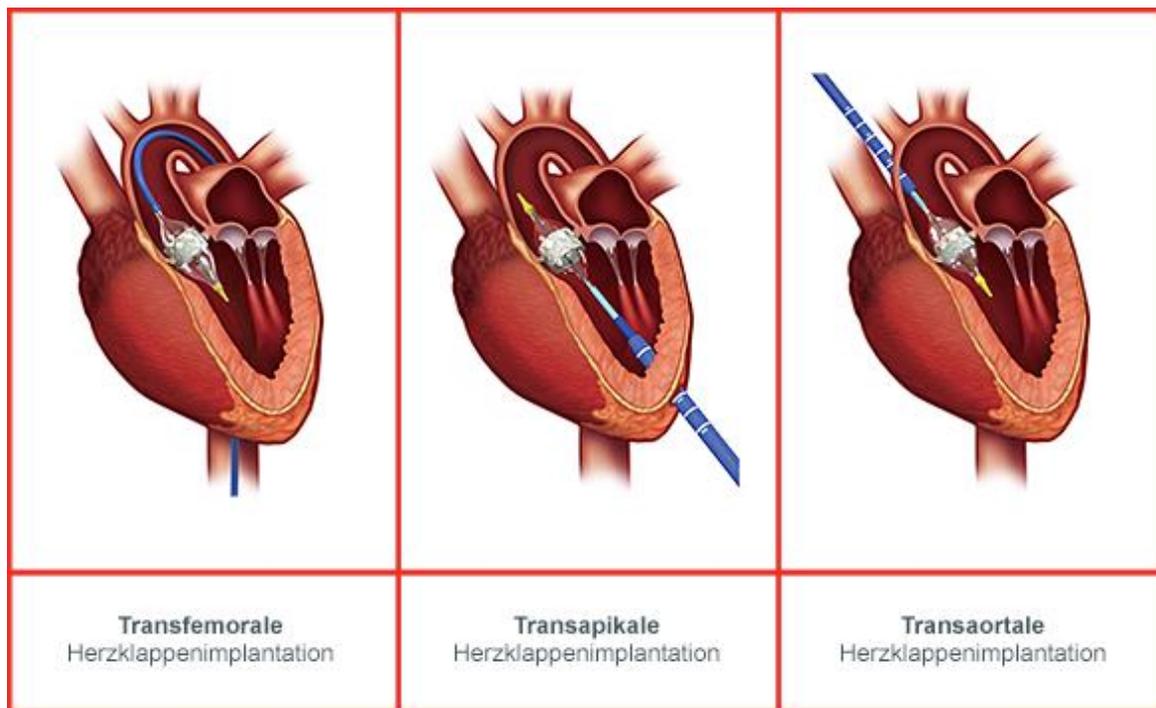


Abb. 1: Darstellung der am UKSH verwendeten Zugangswege für TAVI
(Quelle: Fa. Edwards Lifesciences Services GmbH)

Für die TAVI gibt es aktuell eine Vielzahl von Klappentypen unterschiedlicher Hersteller. Weltweit überwiegend verwendet werden jedoch die ballonexpandierende Sapien-3-Bioprothese (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) und die selbstexpandierende CoreValve-Evolut R-Bioprothese (Medtronic Core Valve, Irvine, USA) (Chang et al 2015). Beide Klappentyp-Familien erhielten 2007 die CE-Zertifizierung und wurden somit für die Nutzung zugelassen. Am UKSH in Kiel wurden zum Zeitpunkt dieser Studie ausschließlich die Klappen der Sapien-Familie verwendet.

Aktuell ist eine TAVI laut Leitlinien indiziert, wenn Patienten mit symptomatischer, schwerer AKS entweder Kontraindikationen für einen chirurgischen AKE aufweisen oder ein signifikant erhöhtes peri- und/oder postoperatives Risiko besteht. Die Einschätzung des individuellen Risikos und die darauf folgende Indikationsstellung sollen laut Leitlinien in einem

multidisziplinären Herz-Team aus Kardiologen und Herzchirurgen erfolgen. Zur Risikoevaluation werden bestehende Begleiterkrankungen, der klinische Eindruck und die Ergebnisse aus der apparativen Diagnostik einbezogen. Desweiteren werden klinische Risikoscores genutzt, um die individuelle Patientensituation einzuschätzen, wobei der Logistische Euroscore (Log. Euroscore) und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons) die am häufigsten verwendeten Score Systeme bei kardiologischen Patienten sind (Kuck et al 2014, Vahanian et al 2012). Diese Scores liefern Anhaltspunkte zur postoperativen Mortalität und Morbidität und werden vor verschiedensten kardiologischen und herzchirurgischen Interventionen berechnet. In die Berechnung gehen unterschiedliche Risikofaktoren ein, wobei der STS-Score eine detailliertere Analyse erfordert und sich vermehrt auf kardiale Nebenerkrankungen bezieht. Noch vor kurzer Zeit sollte das Augenmerk bei der Risikoevaluation eines TAVI-Patienten hauptsächlich auf die Ergebnisse dieser Scores gelegt werden, doch aus aktueller Sicht wird vermehrt Abstand von dieser Ansicht genommen (Figulla et al 2009, Kuck et al 2014). Beide Scores sind nicht in der Lage, eine sichere Vorhersage auf Symptomentwicklung und postoperative Lebensqualität zu geben (Holmes et al 2012). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der Log. Euroscore das Mortalitätsrisiko beim chirurgischen AKE tendenziell überschätzt, der STS-Score das Mortalitätsrisiko dagegen eher unterschätzt (Bhatti et al 2006, Wendt et al 2009). Insbesondere bei Hochrisikopatienten lässt die Prognosezuverlässigkeit der Scores nach (Holmes et al 2012). 2010 wurde eine Studie veröffentlicht, welche erstmals die genannten Risikoscores speziell für die Evaluation von TAVI-Patienten untersucht hat. Es stellte sich heraus, dass keiner der beiden Scores als alleinige Grundlage für eine Risiko-Diskriminierung unter den TAVI-Patienten ausreicht (Piazza et al 2010). Vielmehr soll nun die Entscheidung aufgrund der klinischen Beurteilung des Patienten, unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und des Patientenwillens im Herz-Team getroffen werden. Die Ergebnisse der Risikoscores sollen die Entscheidungsfindung lediglich unterstützen. Vahanian und Mitarbeiter empfehlen, die Durchführung einer TAVI bei einem Log. Euroscore $\geq 20\%$ und/oder einem STS-Score $> 10\%$ nach Betrachtung von klinischer Einschätzung und Parametern wie z.B. Voroperationen, die in diesen Scores nicht berücksichtigt sind (Vahanian et al 2008, Vahanian et al 2012). Das Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2014 empfiehlt, dass Patienten < 75 Jahren mit einem Log. Euroscore $< 10\%$ oder einem STS-Score $< 5,0\%$ primär einen chirurgischen AKE erhalten, falls keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei der OP vorliegen. Patienten ≥ 75 Jahre mit einem Log. Euroscore $\geq 20\%$ oder einem STS-Score $\geq 10\%$ und Patienten $\geq 85\%$ Jahren sollen unabhängig von Risikoscores primär eine TAVI erhalten. Für Patienten, die anhand dieser Kriterien nicht eindeutig zuzuordnen sind, soll die Therapieentscheidung im

Herz-Team unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien individuell getroffen werden (Kuck et al 2014).

Das Abwägen der Indikation für einen chirurgischem AKE oder TAVI bleibt nach wie vor ein viel diskutiertes Thema in der Literatur und ist noch immer nicht eindeutig geklärt. Unabhängig davon konnte sich das TAVI-Verfahren über die letzten Jahre neben dem chirurgischen AKE etablieren und zeigt gute Ergebnisse. Die vermehrte praktische Erfahrung und der technische Fortschritt der letzten Jahre führten zu niedrigeren Komplikations- und Mortalitätsraten (Webb et al 2009). Mittlerweile können > 95% der TAVIs erfolgreich durchgeführt werden (Smith et al 2011). Die postoperative Mortalität liegt dabei niedriger als die Prognosen von Risikoscores erwarten lassen (Grube et al 2007). Daten von 2011 zeigen eine 30-Tage Überlebensrate von 92,9% und ein 1-Jahres Überlebensrate von 78,6% (Moat et al 2011). TAVI-Patienten profitieren von einer deutlichen Symptomverbesserung, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation und des 6-Minuten-Gehtests (Leon et al 2010). In den letzten Jahren wurden viele Studien durchgeführt, um den Erfolg des TAVI-Verfahrens im Vergleich zu weiteren Therapieoptionen zu untersuchen. In der Partner B-Studie wurde TAVI mit einer Standardtherapie, bestehend aus medikamentöser Therapie und BAV verglichen. Die Studienpopulation bestand aus Hochrisikopatienten mit schwerer, symptomatischer AKS, die laut ärztlicher Meinung ungeeignet für einen chirurgischen AKE waren (Inoperabilität). Es zeigte sich, dass TAVI der Standardtherapie hinsichtlich Symptomreduktion und Mortalität klar überlegen war. Die 1-Jahres Mortalität betrug unter den TAVI-Patienten 30,7% im Vergleich zu 50,7% unter den Patienten, die mit der Standardtherapie behandelt wurden. Außerdem zeigten TAVI-Patienten postoperativ deutlich weniger kardiale Symptome. 25,2% der TAVI-Patienten wiesen postoperativ eine NYHA Funktionsklasse III oder IV auf. In der Standardtherapie-Gruppe gehörten 58% den höheren NYHA Klassen an. Die Rehospitalisierungsrate nach 2 Jahren war mit 72,5% vs. 35,0% signifikant höher unter den medikamentös behandelten Patienten (Leon et al 2010). Es wurde eine weitere Studie durchgeführt, die TAVI mit dem chirurgischen AKE verglichen hat. In dieser Partner A-Studie bestand die Studienpopulation ebenfalls aus Hochrisikopatienten, die aber alle, laut ärztlicher Meinung, Kandidaten für einen chirurgischen AKE waren. Hier konnte gezeigt werden, dass TAVI dem Goldstandard hinsichtlich Mortalität, Symptomverbesserung und postoperativer Klappenfunktion nicht unterlegen war. Die 30-Tage Mortalität lag niedriger bei den TAVI-Patienten, die 1-Jahres Mortalität war mit 24,2% bei TAVI und 26,8% beim chirurgischen AKE ähnlich. Nach 30 Tagen zeigten TAVI-Patienten weniger Symptome, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation und des 6-Minuten-Gehtests als die Patienten in der Vergleichsgruppe. Nach einem Jahr zeigten die Patienten in beiden Gruppen eine ähnliche Symptomatik. Echokardiographisch konnte in

beiden Gruppen eine Verbesserung der Klappenfunktion anhand des Druckgradienten über der Klappe und der Klappenöffnungsfläche gezeigt werden, wobei TAVI-Patienten eine geringfügig bessere Klappenfunktion aufwiesen (Smith et al 2011). Erst kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, die zum ersten Mal TAVI und chirurgischen AKE bei Niedrigrisikopatienten verglichen hat. Hier konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Mortalität, Schlaganfall oder Myokardinfarkt nach einem Jahr gefunden werden (Thyregod et al 2015). Zurzeit werden weitere Studien an Patienten mit niedrigem und mittlerem Risikoprofil durchgeführt wie die Partner II Studie mit der Edwards Sapien XT Klappe oder die SURTAVI Studie mit der Medtronic CoreValve.

Trotz der erfolgreichen Entwicklung des TAVI-Verfahrens, verbleiben Risiken für ernstzunehmende postprozedurale Komplikationen. Zu den häufigsten Komplikationen zählen laut Leitlinien vaskuläre Ereignisse, die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation, ein Schlaganfall und paravalvuläre Regurgitationen (Vahanian et al 2012). Vaskuläre Ereignisse treten erwartungsgemäß nach transfemoraler TAVI häufiger auf, als bei anderen Zugangswegen. Mehrere Autoren erwarten, dass die Entwicklung von schmalen Kathetersystemen und Erfahrungszuwachs bei der Durchführung zu einer Verbesserung führen werden (Leon et al 2010, Sawaya et al 2012, Smith et al 2011). Eine Schrittmacherimplantation nach TAVI erfolgt meist aufgrund eines intermittierenden oder permanenten atrioventrikulären Blocks Grad III. Bemerkenswert ist, dass diese Komplikation häufiger nach Implantation der selbstexpandierenden CoreValve-Klappe als nach Implantation der ballonexpandierenden Sapien-Klappe auftritt (Grube et al 2007). Neurologische Ereignisse, besonders ein postinterventioneller Schlaganfall/TIA, stellen schwerwiegende Komplikation nach TAVI dar. Die zerebralen Insulte traten in den meisten Fällen prozedurabhängig auf und hatten eine embolische Ursache (Zahn et al 2011). Auch hierbei erwarten mehrere Autoren, dass die Entwicklung neuer Kathetersysteme und zusätzliche Maßnahmen zur Vermeidung von Embolien, Besserung schaffen werden (Leon et al 2010, Smith et al 2011). Ein deutlicher Rückgang der Schlaganfälle nach TAVI lässt sich bereits in der US Pivotal Studie verzeichnen (Barker und Reardon 2014). Paravalvuläre Regurgitationen treten häufig auf, wobei es sich in den meisten Fällen um eine geringe Regurgitation handelt. Hier stellt die anschließende Behandlung nach wie vor eine ärztliche Herausforderung dar (Zahn et al 2011). Es zeigte sich, dass alle gerade genannten Komplikationen häufiger nach TAVI auftreten als nach chirurgischem AKE (Smith et al 2011).

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass Patienten mit schwerer, symptomatischer AKS von einer TAVI-Prozedur profitieren, wobei aktuell nur die Patienten eine TAVI erhalten, die wegen Kontraindikationen oder zu hohem Risikoprofil für einen chirurgischen Klappenersatz nicht geeignet sind (Vahanian et al 2012). Schon jetzt gibt es die Forderung von

kardiologischer Seite, die Indikation zu erweitern und auch Patienten mit mittlerem und niedrigem Risikoprofil mit TAVI zu behandeln. Aktuelle Studienergebnisse und Meinungen in der Literatur deuten tatsächlich darauf hin, dass TAVI zukünftig für eine größere Patientengruppe in Frage kommt und daher noch an Bedeutung gewinnen wird (Holmes et al 2012, Sawaya et al 2012, Thyregod et al 2015). Auf der anderen Seite verbleiben eine lange Liste an schwerwiegenden Komplikationen und eine 1-Jahres Mortalität > 20% in manchen Kollektiven. Die aktuelle Risikostratifizierung von TAVI-Patienten scheint noch nicht ausreichend zu sein und bedarf weiterer Instrumente, um das Outcome nach TAVI im Vorhinein besser abschätzen zu können und die Patienten zu identifizieren, die möglicherweise nicht von der TAVI-Prozedur profitieren. So könnten die Mortalitätsrate gesenkt und die Komplikationen minimiert werden.

Bei der Optimierung der Risikostratifizierung für TAVI-Patienten stellen Biomarker-Messungen einen neuen Ansatz in der Forschung dar. Über die letzten Jahre konnten sich bereits verschiedene Biomarker in der Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen etablieren: das B-natriuretische Peptid (BNP) und das N-terminale Propeptid (NTproBNP) sind mittlerweile fester Bestandteil der Herzinsuffizienz-Diagnostik und des Verlaufsmanagements. Die kardialen Troponine spielen seit Jahren eine große Rolle in der Herzinfarkt-Diagnostik (Gaggin und Januzzi 2013, Katus et al 1991, Mair et al 1991, Maisel et al 2002). Für beide Marker konnte bereits eine Relevanz für die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten gezeigt werden, da die Erhöhung dieser Biomarker mit signifikant schlechterem Outcome der Patienten assoziiert war (Chorianopoulos et al 2014, Frank et al 2013, Kefer et al 2010, Lopez-Otero et al 2013, Rodes-Cabau et al 2011).

Aktuell beschäftigt sich die Forschung mit neu aufkommenden Biomarkern und deren Einsatzgebieten. Ein vielversprechender Biomarker ist das Protein Osteopontin (OPN). Dabei handelt es sich um ein phosphoryliertes Glykoprotein, das in unterschiedlichen Geweben gebildet und sezerniert werden kann. Dazu gehören u.a. Osteoblasten, Osteoklasten, Makrophagen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Herzmuskelzellen. OPN kann gelöst im Plasma vorliegen oder Bestandteil der extrazellulären Matrix sein. Das Vorkommen in den unterschiedlichsten Geweben deutet auf die Multifunktionalität dieses Proteins hin. Am bekanntesten ist die Funktion von OPN beim Knochenumbau. Hier reguliert es v.a. die Knochenresorption. Daneben spielt es eine Rolle in vielen anderen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen. OPN ist u.a. beteiligt an akuten und chronischen Entzündungsvorgängen, an Wundheilung und Tumorentstehung (Mazzali et al 2002, Wang und Denhardt 2008).

Bei kardiovaskulären Vorgängen ist OPN von Bedeutung, da es fibrosefördernd wirkt und Einfluss auf die Kalzifizierung von Geweben, wie z.B. der Aortenklappe hat. Physiologisch verhindert es die Ablagerung von Kalzium- allerdings verliert es diese Funktion in geschädigtem Gewebe. Es konnte gezeigt werden, dass die OPN-Expression im Herzwewebe merklich steigt, wenn das Gewebe Stress in Form von Druck- und Volumenbelastung oder Hypoxie ausgesetzt ist (Grau et al 2012, Okamoto 2007, Yu et al 2009). So erklärt sich auch die Tatsache, dass herzkranken Patienten erhöhte OPN-Werte aufweisen. Aus unserer Arbeitsgruppe konnten Rosenberg et al zeigen, dass die OPN-Plasmawerte bei herzinsuffizienten Patienten signifikant höher waren, als bei herzgesunden Probanden, wobei die Höhe des OPN-Werts auch mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierte. In der Studie war ein erhöhter OPN-Wert ein unabhängiger Prädiktor für schlechtes Outcome der Patienten (Rosenberg et al 2008). Auch bei Patienten mit kalzifizierender AKS fanden sich erhöhte OPN-Werte. Yu et al zeigten außerdem, dass auch hier die Höhe des OPN-Werts mit dem Schweregrad der AKS korrelierte (Yu et al 2009). Grau et al gelang es, asymptotische Patienten mit einer Aortenklappensklerose, die zu dem Zeitpunkt noch kein pathologisches Korrelat einer Kalzifizierung in der Transösophagealen Echokardiographie (TEE) zeigten, anhand eines erhöhten OPN-Werts zu identifizieren (Grau et al 2012). Die Relevanz dieses Biomarkers für die Diagnostik der kalzifizierenden AKS konnte also bereits gezeigt werden. Damit stellt sich nun die Frage, ob die OPN Messung auch für die Diagnostik und Risikostratifizierung von TAVI-Patienten hilfreich ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, zunächst zusätzliche Erkenntnisse zur TAVI-Prozedur bzgl. der Patientenpopulation und der verschiedenen Zugangswege zu erhalten. Weiterhin sollen im Rahmen der Risikoevaluation mortalitäts-assozierte Parameter identifiziert und verglichen werden. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem Biomarker Osteopontin (OPN) und der Untersuchung, ob ein Zusammenhang von präprozedural gemessenem OPN-Wert und dem Outcome nach TAVI besteht. Hierzu soll geprüft werden, ob ein erhöhter Wert mit gesteigerter Morbidität und Mortalität nach TAVI assoziiert ist und OPN somit als prognostischer Marker für die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten geeignet ist. Die gefundenen Ergebnisse für den Biomarker Osteopontin können dann mit den Ergebnissen des bereits etablierten Biomarkers NTproBNP verglichen werden.

2. Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Studie. Im Zeitraum von Februar 2011 bis Dezember 2013 wurden am UKSH Kiel alle Patienten, die sich einer TAVI unterzogen, in das sogenannte „Kieler TAVI Register“ aufgenommen. In diesem Zeitraum wurden n=232 konsekutive TAVI-Patienten registriert. 15 Patienten wurden aufgrund fehlender oder nicht vollständiger Daten nicht in die Studie aufgenommen. Somit wurde die Studie mit n=217 Patienten durchgeführt, die einen vollständigen Datensatz aufwiesen. Primärer Endpunkt der jeweiligen Betrachtung war die Überlebenszeit des Patienten. Die Studie wurde von der Ethik Kommission genehmigt.

2.2 Patientenevaluation

Die Indikation zur Behandlung mit TAVI wurde von einem Herz-Team aus Kardiologen und Herzchirurgen gestellt. In die Entscheidung gingen sowohl die Ergebnisse aus klinischer Untersuchung und durchgeführter apparativer Diagnostik, als auch die individuellen Punktwerte für die schon beschriebenen Risikoscores mit ein. Da nur inoperable Patienten oder Patienten mit hohem operativem Risiko für eine TAVI-Prozedur in Frage kamen, waren bei der Patientenauswahl bestimmte Kriterien zu berücksichtigen. Grundsätzlich mussten die Patienten eine schwere (mittlerer Druckgradient $> 40\text{mmHg}$ bei guter LV-Funktion und/oder Klappenöffnungsfläche $< 1\text{cm}^2$) und symptomatische AKS aufweisen. Zudem sprachen folgende Aspekte für eine Behandlung mit TAVI: ein fortgeschrittenes Alter > 75 Jahren, eine vorherige Herzoperation, relevante Nebenerkrankungen, ein Punktwert ≥ 10 beim STS-Score und ein Punktwert ≥ 20 beim Log. Euroscore. Letztlich waren aber die ärztliche Einschätzung (im bereits oben erwähnten „Heart Team“) und der Patientenwille ausschlaggebend für die Indikationsstellung.

2.3 Prozedur

2.3.1 vor TAVI

Alle TAVI-Patienten wurden mindestens einen Tag vor dem Eingriff stationär aufgenommen: Die Patienten für einen transfemorale Eingriff wurden auf eine kardiologischen Station, die Patienten für transapikale und transaortale Eingriffe auf eine chirurgischen Station aufgenommen. Es wurde eine körperliche Untersuchung vom aufnehmenden Arzt

durchgeführt und aktuelle Blutbefunde (u.a. Blutbild, klinische Chemie) erhoben. Ein Anästhesist und ein Kardiologe klärten die Patienten mindestens 24 Stunden vorher über Narkose und Prozedur auf. Im Rahmen der hier vorgelegten Studie erklärten die Patienten schriftlich ihr Einverständnis, dass ihre Daten aufgenommen und als Grundlage dieser Studie genutzt werden können. Zu den notwendigen Untersuchungen vor dem geplanten Eingriff gehörten eine Blutuntersuchung, ein 12-Kanal EKG, eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie, eine Duplexsonographie, eine Computertomographie des Herzens und der Gefäße und eine Herzkatheteruntersuchung samt Darstellung der Koronararterien. Bei relevanten Koronarstenosen wurde typischerweise mindestens 7 Tage vor dem geplanten TAVI Eingriff eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt. Abhängig von individuellen Begleiterkrankungen waren weitere Untersuchungen wie z.B. eine Lungenfunktionsprüfung erforderlich.

Neben der regulären Blutuntersuchung vor einer Operation erfolgte eine weitere Blutentnahme zur Blutplasma und –serum-Gewinnung für die hier vorgelegte Studie durchgeführt. Diese Blutentnahmen fanden spätestens 24 Stunden vor dem jeweiligen Eingriff statt. Zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität füllten die Patienten den SF-36 Gesundheitsfragebogen (Short Form (36) Gesundheitsfragebogen) aus. Desweiteren wurde der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt, um die Mobilität und vor allem Belastbarkeit des Patienten zu beurteilen. Dabei wurde die Wegstrecke in Metern gemessen, die die Patienten innerhalb von 6 min bewältigten.

2.3.2 Durchführung der TAVI

Die TAVI-Prozeduren wurden anfangs noch in einem modifizierten Herzkatheterlabor durchführt, bis im August 2013 der neu erbaute Hybrid-OP für die Implantationen genutzt werden konnte. Dieser Hybrid-OP bietet sowohl die Ausstattung eines herzchirurgischen OPs, als auch eine Herzkatheteranlage und ermöglicht die Bilddarstellung per Angiographie und Echokardiographie.

Das TAVI-Team bestand aus einem interventionellen Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem speziell geschulten Anästhesisten, einer Anästhesiepflegekraft sowie jeweils einer Herzkatherlaborpflegefachkraft und einer OP-Assistenz. Der Eingriff wurde am schlagenden Herzen ohne die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Unabhängig vom Zugangsweg wurde vor jeder Implantation einer neuen Klappe eine Valvuloplastie durchgeführt. Mithilfe eines Ballons kann so die native, stenosierte Aortenklappe geweitet und Platz für die neue Herzklappe geschaffen werden.

2.3.2.1 Verwendete Klappen und Kathetersysteme

Alle TAVI-Patienten wurden mit Ballon-expandierenden Herzklappen der Firma Edwards Lifesciences Inc. (Irvine, USA) versorgt. Bei den Modellen handelte es sich um die Edwards Sapien und Edwards Sapien XT. Diese Klappen bestehen aus Rinderperikard, das in Form von drei Blättern, ähnlich den Taschen einer nativen Aortenklappe, in einem Gerüst aus rostfreiem Stahl (Sapien) oder aus Cobalt und Chrom (Sapien XT) befestigt ist (Chang et al 2015). Sie sind sowohl für den transfemorale als auch für den transapikalen und transaortalen Zugangsweg geeignet. Die Klappen können bei einer Annulusgröße von 18- 27 mm verwendet werden. Die Edwards Sapien ist in den Größen 23 mm und 26 mm verfügbar, das nachfolgende Modell Edwards Sapien XT ist außerdem in der Größe 29 mm verfügbar. Die passende Klappengröße für den einzelnen Patienten wurde anhand der zuvor gemessenen nativen Annulusgröße individuell festgelegt. In der hier vorgelegten Studie wurde überwiegend das Modell Sapien XT verwendet.

Die zugehörigen Kathetersysteme unterschieden sich je nach Zugangsweg. Für die transfemorale TAVIs wurde das NovaFlex+ System der Firma Edwards verwendet. Es besteht neben der Herzklappe aus einem Platzierungssystem, erweiterbaren Einführschleusen, einem Dilatator und dem Ballonkatheter. Desweiteren ist unabhängig vom Zugangsweg eine Aufdehnungsvorrichtung, eine Verriegelungsspritze und ein Crimper für die Faltung der Klappe erforderlich. Für die transapikalen und transaortalen TAVIs wurde das Ascendra+ System der Firma Edwards genutzt. Auch dieses System beinhaltet ein Platzierungssystem, Einführungsschleusen und einen Ballonkatheter.

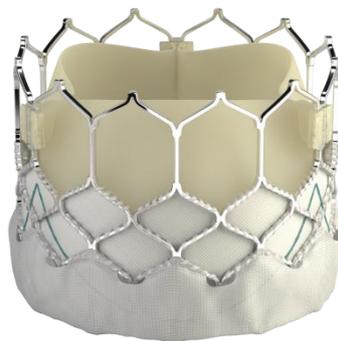




Abb. 2: Edwards SAPIEN 3™ transcatheter heart valve (oben) und Edwards SAPIEN XT™ transcatheter heart valve (unten)
(Quelle: Fa. Edwards Lifesciences Services GmbH)

2.3.2.2 Transfemorale Aortenklappenersatz

Die transfemorale TAVI stellte den bevorzugten Zugangsweg dar und wurde im Rahmen dieser Studie am Häufigsten durchgeführt. Zu Beginn des Eingriffs wurde den Patienten über einen venösen Gefäßzugang ein temporäres Schrittmacher-System gelegt, das postoperativ wieder entfernt wurde. Dieses diente zum einen dem rapid pacing (s.u.), zum anderen konnten perioperative AV-Blockierungen durch Schrittmacherstimulation kompensiert werden. Als Gefäßzugang für die TAVI wurde die A. femoralis communis in der Leiste aufgesucht und in Seldinger-Technik der Führungsdraht eingebracht. In sehr seltenen Fällen, wenn sich die Punktion schwierig gestaltete, musste das Gefäß chirurgisch freigelegt werden. Nachdem der Führungsdraht eingebracht worden war, wurde eine Gefäßschleuse gelegt. Abhängig von der Größe der Schleuse wurde ein passendes Verschlussystem (meist zwei Abbott Proglide™) in die Arterie vorgelegt, um den Gefäßzugang am Ende des Eingriffs nicht-chirurgisch verschließen zu können. Über die Schleuse wurde mit einem steifen Draht der Ballon platziert, um die Valvuloplastie durchzuführen. Der Ballon-Katheter wurde dabei auf das Niveau der nativen Klappe vorgebracht und der Ballon durch Inflation geöffnet. Währenddessen wurde über das einliegende Schrittmacher-System eine schnelle, rechtsventrikuläre Stimulation mit ca. 180 Schlägen/min (sog. „rapid pacing“) durchgeführt. Dadurch konnte der Blutfluss über der Aortenklappe reduziert und die Position des Ballons stabil gehalten werden. Im Anschluss an die Valvuloplastie wurde die neue Klappe eingebracht. Die zuvor durch einen sogenannten Crimper gefaltete Klappe wurde über den Ballon gezogen und auf Höhe der aufgeweiteten (vorgedehnten), nativen Klappe vorgebracht. Unter erneuter Inflation des Ballons dehnte sich die neue Klappe auf und

verdrängte die kranke Klappe an den Rand der Aortenwurzel, wo sie in situ verblieb. Bei der Aufdehnung der Klappe war ein erneutes rapid pacing erforderlich. Die Positionierung der Klappe erfolgte unter Fluoroskopie und Kontrastmittelinjektionen und wurde im Anschluss mittels TEE kontrolliert, um eine Fehllage der Klappe auszuschließen und paravalvuläre Regurgitationen zu identifizieren. Nachdem das eingeführte Besteck zurückgezogen und entfernt worden war, konnte der Gefäßzugang mit dem vorgelegten Nahtmaterial verschlossen werden.

2.3.2.3 Transapikaler Aortenklappenersatz

Bei vorliegenden Kontraindikationen für eine transfemorale TAVI wie z.B. eine ausgeprägte Arteriosklerose, stark torquierte Gefäße oder ein zu kleiner Gefäßdiameter, stellte der antegrade, transapikale Zugangsweg eine häufig genutzte Alternative dar. Hierbei wurde zunächst die Herzspitze des linken Ventrikels, der sogenannte Apex cordis echokardiographisch dargestellt und anschließend durch eine ca. 5cm messende Mini-Thorakotomie freigelegt. Ein temporärer Schrittmacher wurde angelegt, um das zuvor beschriebene rapid pacing durchzuführen und mögliche bradykarde Rhythmusstörungen intraoperativ zu beheben. Der linke Ventrikel wurde an seiner anterolateralen, apexnahen Wand direkt punktiert und ein Führungsdraht eingebracht. Auch bei der transapikalen TAVI erfolgte zunächst die Valvuloplastie der erkrankten Klappe. Mithilfe einer Schleuse und eines steifen Drahtes wurde der Ballonkatheter auf die Höhe der nativen Aortenklappe vorgebracht. Die Inflation des Ballons erfolgte unter rapid pacing. Anschließend konnte die gefaltete neue Klappe auf dem Ballon eingebracht und unter erneutem rapid pacing entfaltet werden. Die Klappenposition wurde wie bei der transfemorale TAVI mittels Durchleuchtung und TEE kontrolliert. Nachdem Schleuse und Führungsdraht entfernt worden waren, wurde der Apex mit zwei Tabaksbeutelnähten verschlossen. Der transapikale Eingriff erforderte im Gegensatz zur transfemorale Prozedur in jedem Fall eine Allgemeinanästhesie und die maschinelle Beatmung des Patienten.

2.3.2.4 Direkt-transaortaler Aortenklappenersatz

Seit November 2012 wird am UKSH ebenfalls der direkt-transaortale Aortenklappenersatz durchgeführt. Dieser Zugangsweg wurde genutzt, wenn Kontraindikationen für eine transfemorale TAVI vorlagen und zusätzlich der transapikale Zugangsweg schwierig erschien, z.B. aufgrund von ausgeprägter apikaler Hypertrophie oder dort lokalisierten Aneurysmen (Amrane et al 2014). Der Zugangsweg entspricht prinzipiell dem Zugang eines

minimal-invasiven, konventionellen Aortenklappenersatzes. Es erfolgte eine Mini-Thorakotomie im Bereich des zweiten Interkostalraums rechts, entsprechend dem Sitz der Aortenklappe. Die Aorta ascendens wurde direkt punktiert. Das Einbringen der neuen Herzklappe unter Balloninflation und die anschließende TEE-Kontrolle erfolgten analog zu den andern, oben geschilderten TAVI-Verfahren. Die transaortale TAVI wird analog zum transapikalen Zugang ebenfalls unter Allgemeinanästhesie und kontrollierter Beatmung durchgeführt.

2.3.3 Postinterventionelles Vorgehen

Nach dem Eingriff wurden die Patienten zunächst intensivmedizinisch betreut. Stabile Patienten konnten am ersten postoperativen Tag unter fortgesetztem Rhythmusmonitoring auf die Bettenstation verlegt werden. Bei Komplikationen und/oder protrahiertem Verlauf bei schwer vorerkrankten Patienten, verlängerte sich der Aufenthalt auf der Intensivstation entsprechend. Bei allen Patienten wurde im Anschluss an den Eingriff eine TEE bis spätestens zum siebten postoperativen Tag durchgeführt. Bei Patienten, die eine transfemorale TAVI erhalten hatten, schloss sich eine Duplexsonographie der operierten Leistenregion an. Diese Untersuchung diente dem Ausschluss von Gefäßverletzungen oder residuellen Blutungen der Leistenarterie. Im Rahmen der hier vorgelegten Studie wurden erneute Blutentnahmen sowohl am dritten als auch am siebten postoperativen Tag durchgeführt. Am siebten postoperativen Tag wurde der 6-Minuten-Gehtest bei mobilen Patienten wiederholt.

2.4 Nachverfolgung der Patienten

Die TAVI-Patienten wurden jeweils nach drei, sechs und zwölf Monaten zur ambulanten Vorstellung einbestellt. Zu diesen Zeitpunkten erfolgten erneute Blutentnahmen, die Befragung anhand des SF-36 Fragebogens, der 6-Minuten-Gehtest und eine TEE-Untersuchung. Patienten, die sich zu diesen Terminen nicht am UKSH vorstellten, wurden telefonisch zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt. Falls die Patienten nicht erreichbar waren oder aus anderen Gründen keine Auskunft geben konnten, wurde der zuständige Hausarzt kontaktiert. So konnten auch für diese Patienten postoperative Daten in das Register aufgenommen werden.

2.5 Verarbeitung der Blutproben und Biomarkermessung

Wie bereits beschrieben, wurde den TAVI-Patienten an definierten Zeitpunkten Blutproben für die hier vorgelegte Studie entnommen. Die Blutentnahme während des stationären Aufenthalts fand präoperativ, spätestens einen Tag vor dem Eingriff und am dritten und siebten postoperativen Tag statt. Neben der Gewinnung von Blutplasma und -serum, wurden aus den Proben eine RNA- und eine DNA-Probe extrahiert. Zusätzlich zur Bestimmung von Biomarkern wurden weitere Blutwerte aus den Proben im hauseigenen Labor bestimmt. Gemessen wurden das sogenannte kleine Blutbild mit Erythrozytenzahl, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und den Erythrozyten-Indices mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), die Nierenretentionsparameter Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Harnstoff, die Leberwerte mit der Messung von Transaminasen, gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) und Harnstoff, die Gerinnungsparameter Prothrombinzeit (PTT), Quick-Wert und International Normalized Ratio (INR), die Entzündungswerte C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl, Elektrolyte und das Schilddrüsenhormon TSH. Außerdem wurden die Werte für folgende herzspezifische Marker bestimmt: Kreatininkinase in Herzmuskelzellen (CK-MB), N-terminales Propeptid BNP (NT-proBNP) und hoch-sensitives Troponin T (hsTNT).

Für die weitere Aufbewahrung wurde das Blut im hauseigenen Labor zentrifugiert und in dafür vorgesehene Röhrchen pipettiert. Die Plasma- und Serumproben wurden bei -80°C , die DNA- und RNA-Proben bei -20°C gelagert. Zur Messung der Biomarker wurden die Plasma- und Serumproben zusammen mit Kontrollproben herzgesunder Patienten im Juli 2013 an ein zentrales Labor nach Hannover geschickt. Dort konnten die OPN-Werte mithilfe des Quantikine Human Osteopontin Immunoassay der Firma R&D Systems (Minneapolis, USA) bestimmt werden. Bei diesem Test handelt es um ein quantitatives ELISA-Verfahren (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Neben OPN wurde das Protein Growth-Differentiation-Factor 15 (GDF-15) und das Protein ST2 in den Blutproben der TAVI-Patienten gemessen. Diese beiden Biomarker sind Gegenstand anderer Arbeiten, die das gleiche Patientenkollektiv nutzen. Die gemessenen OPN-Werte wurden kategorisiert in Kategorie 0= 1.-3. Quartile und Kategorie 1= 4. Quartile.

2.6 Datenkollektion

Die Patientendaten wurden entweder vor Ort mittels klinischer Untersuchung und weiterführender Diagnostik erhoben oder, insbesondere für die Nachverfolgung, Untersuchungsberichten und Arztbriefen aus externen Kliniken und Arztpraxen entnommen.

Der Datenkollektion dienten neben der Patientenakte auch verschiedene elektronische Programme des UKSH genutzt. Das Programm Orbis wurde zur Einsicht von Arztbriefen und Untersuchungsergebnissen verwendet. Ergebnisse von Blutuntersuchungen konnten in dem Programm Lauris eingesehen werden. Weiterhin wurde das Programm Centricity (GE) speziell für Informationen über Herzkatheter- und Echokardiographie-Befunde genutzt. Informationen zu Patienten, die stationär auf chirurgischen Stationen untergebracht waren, konnten zusätzlich im Programm THGQuims eingesehen werden.

Komplikationen, die sich bereits während des Klinikaufenthalts ereigneten, wurden direkt vermerkt. Die Ereignisse, die sich dem Klinikaufenthalt anschlossen, wurden entweder im persönlichen Patientengespräch während der beschriebenen Nachuntersuchungen oder telefonisch beim Patienten oder deren behandelnden Ärzten erfasst. Bei der Registrierung wurden die Komplikationen anhand der revidierten Kriterien des Valve Academic Research Consortium (VARC-2) eingeteilt (Kappetein et al 2012).

Zu den verzeichneten Komplikationen nach TAVI gehörten u.a. Klappeninsuffizienzen mit folgender Einteilung der Schweregrade: Kategorie 0 bedeutet, dass keine Insuffizienz zu verzeichnen war, Kategorie I meint eine nur minimale oder leichte Insuffizienz, zu Kategorie II werden leichte bis mittelschwere und mittelschwere Insuffizienzen gezählt, Kategorie III umfasst schwere und sehr schwere Insuffizienzen.

Alle gesammelten Patientendaten wurden regelmäßig in eine speziell für das Kieler TAVI Register konzipierte Tabelle eingetragen.

2.7 Statistik

Kontinuierliche Parameter wurden durch typische statistische Mittel dargestellt: für normalverteilte Daten wurde der Mittelwert und die Standardabweichung genutzt, bei nicht normalverteilten Daten wurde der Median und das erste und dritte Quartil angegeben. Für den Vergleich der Subgruppen wurde bei angenommener Normalverteilung der T-Test verwendet. Alternativ wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder der Kruskal-Wallis Test genutzt. Der OPN-Wert wurde in eine Variable mit nur zwei Merkmalen dichotomisiert, abhängig davon, ob der Wert dem obersten Wertequartil angehört oder nicht. Alle dichotomisierten und kategorialen Parameter wurden durch Prozentwerte und absolute Häufigkeiten dargestellt.

Die Überlebenszeiten wurden mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt und mit dem Log Rank Test verglichen. Alle Variablen, die sich in der Überlebenszeitanalyse signifikant zeigten,

wurden in eine Cox-Regressions-Analyse eingeschlossen. So konnte der Einfluss verschiedener Risikofaktoren gleichzeitig getestet werden. Die Stärke des Zusammenhangs zwischen Risikofaktor und Überleben wurde als Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% angegeben.

Bei allen statistischen Tests wurde ein P-Wert $< 0,05$ als signifikant bewertet, ohne Berücksichtigung der multiplen Testung.

Für die statistischen Analysen wurde das Programm SPSS Version 17.0 und die statistische Software R Version 2.12.2 genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Patientenpopulation

In **Tabelle 2** sind die getesteten Parameter für alle Patienten dargestellt.

	Alle Patienten (n=217)
klinische Parameter	
Zugangsweg	
transapikal	72 (33.2)
transaortal	22 (10.1)
transfemoral	123 (56.7)
Alter (Jahre)	81.8 +/- 6.0
männlich	96 (44.2%)
BMI (kg/m ²)	26.2 (23.7-29.1)
Diabetes	64 (29.5%)
Dyslipidämie	108 (49.8%)
art. Hypertonie	197 (90.8%)
NYHA Funktionsklasse	
I	9 (4.2%)
II	61 (28.1%)
III	122 (56.2%)
IV	25 (11.5%)
chronisches Vorhofflimmern/ -flattern	97 (44.7%)
signifikante KHK	161 (74.2%)
vorhergehende Herz-OP	87 (40.1%)
COPD	39 (18.0%)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	55 (25.4%)
zerebrovaskuläre Erkrankung	33 (15.2%)
NtproBNP (pg/ml)	2094 (932-4970.5)
NTproBNP Kategorie	
I ≤ 4970.5	163 (75.1%)
II > 4970.5	54 (24.9%)
OPN (ng/ml)	675 (488.5-990.5)
OPN Kategorie	
I ≤ 992.5	163 (75.1%)
II > 992.5	54 (24.9%)
CRP (mg/dl)	3.6 (1.6-10.2)
Hb (g/dl)	12.0 (11.0-13.2)
Kreatinin (µmol/l)	1.11 (.9-1.4)
Kreatinin Kategorie	
I	164 (75.6%)
II	53 (24.4%)

GFR	
< 30ml/min	11 (5.1%)
30-45ml/min	49 (22.6%)
45-60ml/min	106 (48.9%)
> 60ml/min	51 (23.5%)
STS-Score (%)	5.2% (3.5-7.8)
STS-Score Kategorie	
≤ 10%	190 (87.6%)
> 10%	27 (12.4%)
Log. Euroscore (%)	20.1% (13.6-32.6)
Log. Euroscore Kategorie	
≤ 20%	107 (49.3%)
> 20%	110 (50.7%)
Log. Euroscore II (%)	6.1% (3.8-10.3)
Log. Euroscore II Kategorie	
≤ 10.3%	164 (75.6%)
> 10.3%	53 (24.4%)

hämodynamische Parameter

Ejektionsfraktion	
EF < 35%	25 (11.5%)
EF 35-45%	42 (19.4%)
EF 46-54%	41 (18.9%)
EF ≥ 55%	109 (50.2%)
AVG mean (mmHg)	35.0 (24.3-45.8)
systolischer pulmonaler Druck	
< 35mmHg	64 (29.5%)
35-59mmHg	116 (58.5%)
> 59mmHg	37 (17.1%)
AÖF (cm ²)	0.7 (0.6-0.8)
Aorteninsuffizienz prä TAVI	
0	96 (44.2%)
I	67 (30.9%)
II (52 (24.0%)
III	2 (.9%)
Mitralinsuffizienz prä TAVI	
0	7 (3.2%)
I	144 (66.4%)
II	57 (26.3%)
III	9 (4.2%)

prozedurspezifische Parameter

Klappengröße	
23mm	64 (29.5%)
26mm	121 (55.8%)

29mm	32 (14.8%)
Prozedurdauer (min)	60.0 (41.5-82.5)
Kontrastmittel (ml)	80 (60-110)
Nachdilatation	81 (37.3%)
2te Klappe	10 (4.6%)

postprozedurales Outcome

30-Tage Mortalität	15 (6.9%)
VARC-2 kardiovaskuläre Mortalität	24 (11.1%)
VARC-2 Myokardinfarkt	4 (1.8%)
VARC-2 Schlaganfall/TIA	9 (4.1%)
VARC-2 Schlaganfall disabling	5 (2.3%)
VARC-2 Blutung	36 (16.6%)
VARC-2 Blutung lebensbedrohlich	8 (3.7%)
VARC-2 Blutung major	20 (9.2%)
VARC-2 Blutung minor	12 (5.5%)
VARC-2 akutes Nierenversagen	11 (5.1%)
VARC-2 akutes Nierenversagen stage 3	6 (2.8%)
VARC-2 vaskuläre Komplikationen	31 (14.3%)
VARC-2 vaskuläre Komplikationen major	4 (1.8%)
VARC-2 persistierende atrioventrikuläre Blockierungen	12 (5.5%)
VARC-2 Schrittmacher Implantation	16(7.4%)
VARC-2 Konversion zu offener OP	2 (0.9%)
VARC-2 TAVI in TAVI	9 (4.1%)
Aorteninsuffizienz post TAVI	
0	79 (36.4%)
I	108 (49.8%)
II	29 (13.4%)
III	1 (0.5%)
Tod	66 (30.4%)

Legende: BMI: body mass index, NYHA: New York Heart Association, KHK: koronare Herzerkrankung, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, OPN: Osteopontin, CRP: C-reaktives Protein, Hb: Hämoglobin, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, EF: Ejektionsfraktion, AVG: Aortenklappengradient, AÖF: Aortenöffnungsfläche, VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2

Tabelle 2: Gesamte Patientenpopulation

3.1.1 Grundlegende Charakteristika

Die Patientenpopulation bestand aus n=217 Patienten, die sich im Zeitraum Februar 2011 bis Dezember 2013 einer TAVI am UKSH Kiel unterzogen hatten. Die Patienten konnten im Median 349 Tage (Q1, Q3: 106-659,5) nachverfolgt werden. 66 Patienten (30,41%) verstarben im Beobachtungszeitraum. Die 30-Tage Mortalität betrug mit n=15 Patienten 6,91%. Das Gesamtüberleben der Patienten ist durch die Kaplan-Meier Kurve in **Abb. 3** dargestellt.

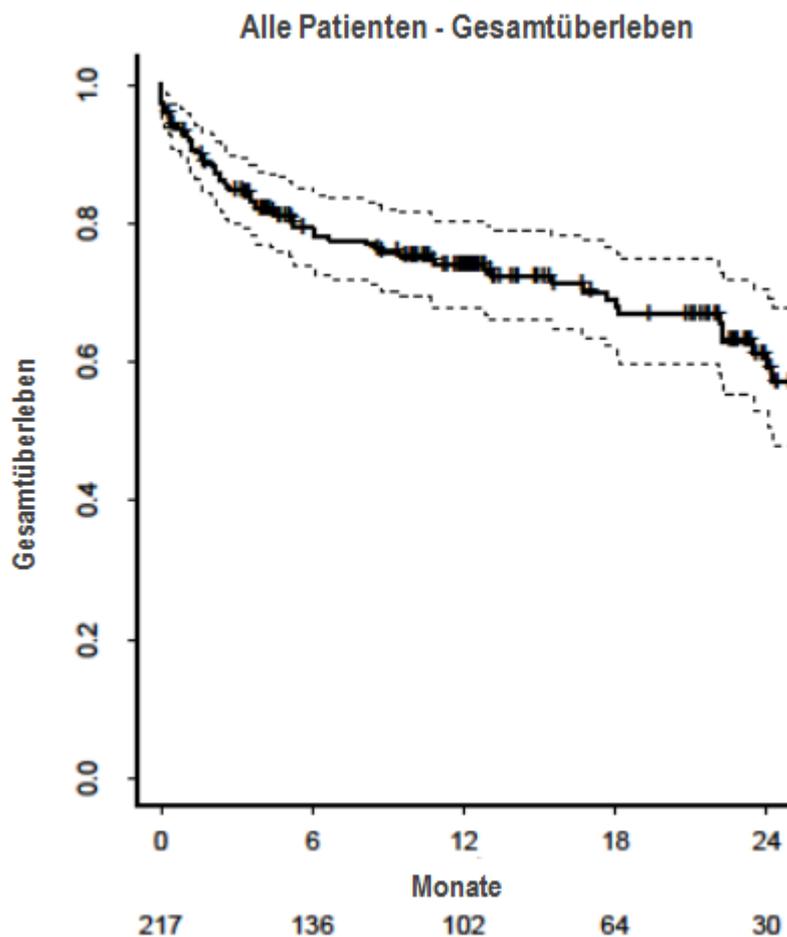


Abb. 3: Kaplan-Meier Kurve: Überleben aller Patienten

Die Patienten wurden über unterschiedliche Zugangswege behandelt. Die Mehrzahl, n=123 Patienten (56,68%) wurden mit transfemoraler TAVI versorgt, n=72 Patienten (33,18%) erhielten einen transapikalen Eingriff, bei n=22 Patienten (10,14%) wurde ein transaortaler Eingriff durchgeführt. Die transaortale Methode wird am UKSH erst seit November 2012 durchgeführt.

Das mittlere Alter in dieser Studie lag bei 81,8 Jahren (+/-6,0 Jahre). Der Anteil der weiblichen Patienten war mit 55,76% etwas höher als der männliche Patientenanteil. Der mittlere BMI betrug 26,2 (Q1, Q3: 23,7-29,1). Alle Patienten wurden einer NYHA Klasse zugeteilt. Dabei entsprachen 56,22% der Patienten NYHA III und 28,11% NYHA II. Nur 9 Patienten (4,15%) ließen sich in die NYHA Funktionsklasse I und waren dementsprechend nicht in ihrer Belastbarkeit beeinflusst. Bei diesen Patienten sollte allerdings bedacht werden, dass sie sich häufig aufgrund der AKS oder anderer vorliegender Begleiterkrankungen nicht signifikant belasten und daher subjektiv keine Einschränkung angeben. 25 Patienten (11,52%) wurden NYHA IV eingestuft. Für die Risikostratifizierung vor dem Eingriff wurden die bereits erläuterten Risikoscores genutzt und für jeden Patienten die jeweiligen individuellen Punktwerte berechnet. Der STS-Score betrug im Median 5,2 (Q1, Q3: 3,5-7,8), der Log. Euroscore 20,1 (Q1, Q3: 13,6-32,6) und der Log. Euroscore II 6,1 (Q1, Q3: 3,8-10,3).

3.1.2 Grunderkrankungen

Durch Eigen- oder Fremdanamnese der Patienten wurde das Vorliegen von relevanten Grunderkrankungen eruiert.

64 Patienten (12,5%) waren Diabetiker, 197 Patienten (90,8%) hatten eine diagnostizierte arterielle Hypertonie. Eine koronare Herzerkrankung war bei 161 Patienten (74,2%) bekannt. 97 Patienten (44,7%) litten unter chronischem Vorhofflimmern. 40,09% aller Patienten hatten zuvor schon eine Operation am Herzen erhalten. Bei 39 Patienten (17,9%) lag eine COPD vor. Eine periphere vaskuläre Gefäßerkrankung wurde bei 55 Patienten (25,4%) festgestellt. 33 Patienten (15,2%) litten unter einer zerebrovaskulären Erkrankung. Bei 76,5% der Patienten zeigte sich eine reduzierte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min).

3.1.3 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse

Vor dem Eingriff wurden spezifische hämodynamische Parameter erhoben, um u.a. den Schweregrad der Aortenstenose einzuschätzen.

Die Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels wurde echokardiographisch bestimmt. Zur besseren Beurteilbarkeit wurden die Werte in vier Kategorien eingeteilt. Ein Wert $\geq 55\%$ galt als normal. Insgesamt zeigten 49,8% der Patienten eine reduzierte EF: bei 41 Patienten (18,9%) war die EF nur leicht eingeschränkt, bei 42 Patienten (19,4%) lag eine mittlere bis starke Einschränkung vor und 25 Patienten (11,5%) waren mit einer EF < 35% sehr stark

eingeschränkt. Der Gradient über der Aortenklappe (AVG) wurde bei der Herzkatheter-Untersuchung gemessen. Im Median lag der Gradient bei 35mmHg (Q1, Q3: 24,3-45,8). Ein weiterer bedeutender Parameter im Zusammenhang mit einer AKS ist die verbliebene Öffnungsfläche der Klappe. Die mittlere Aortenöffnungsfläche (AÖF) betrug in der vorliegenden Studie 0,7cm², was laut Definition einer schweren Aortenstenose entspricht (Bonow et al 2006). Oftmals ist eine Aortenstenose mit einer gleichzeitig vorliegenden Insuffizienz der Klappe assoziiert. In dieser Studie konnte bei 55,76% der Patienten eine begleitende Insuffizienz nachgewiesen werden, bei der Mehrzahl handelte es sich jedoch lediglich um eine leichte Form (30,9%). Nur 2 Patienten (0,9%) wiesen eine schwere Insuffizienz der Aortenklappe auf. Durch eine Aortenstenose wird außerdem häufig die Mitralklappe in Mitleidenschaft gezogen und führt auch hier zu Insuffizienzen. Auch in dieser Studie zeigten 96,8% der Patienten eine solche Mitralinsuffizienz. Per Echokardiographie wurde außerdem der pulmonalarterielle Druck bestimmt. Ein Druck < 35mmHg galt als nicht pathologisch, ein Wert 60 mm mmHg oder höher entsprach einer schweren pulmonalarteriellen Hypertonie (Kriterium im häufig genutzten logistischen Euroscore). Bei 153 Patienten (70,5%) lag eine systolische pulmonale Hypertonie vor, bei 17,1% wurde ein Druck von mehr als 59mmHg gemessen, was einer schweren Form der pulmonalen Hypertonie entspricht.

3.1.4 Prozedurspezifische Parameter

Wie bereits im Methodenteil beschrieben, erhielten alle Patienten eine Aortenklappe der Firma Edwards, die in drei verschiedenen Größen verfügbar ist. Bei der Mehrzahl der Patienten (55,8 %) wurde eine 26mm Klappe eingesetzt. 29,5% der Patienten erhielten eine 23mm Klappe. Nur 14,8% wurden mit einer 29mm Klappe versorgt. Die mittlere Eingriffsdauer lag bei 60.0 min (Q1, Q3: 41,5-82,5), und es wurde 80 ml Kontrastmittel (Q1, Q3: 80-110) verwendet. Eine Nachdilatation der zuvor eingesetzten Herzklappe wurde bei 81 Patienten (37,3%) durchgeführt. Eine einzeitige Valve-in-Valve Implantation war bei 9 Patienten (4,6%) notwendig. Bei diesen Patienten konnte auch eine Nachdilatation der zunächst eingesetzten Klappe eine gravierende Insuffizienz nicht beheben, so dass das Einsetzen einer zweiten Klappe unausweichlich wurde.

3.1.5 Blutwerte

Präprozedural, spätestens 24 Stunden vor der TAVI wurden ausgewählte Blutwerte gemessen, die für die Durchführung des Eingriffs von besonderer Bedeutung waren. Jede

TAVI erfordert die Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels, was die Nieren schädigen und bereits bestehende Nierenerkrankungen verschlimmern kann. Die renale Funktion wurde zuvor anhand des Kreatinins im Plasma und der berechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) beurteilt. Das Kreatinin lag im Median bei 1,1µmol/l (Q1, Q3: 0,9-1,39). Die GFR war bei 76,5% der Patienten < 60ml/min und damit eingeschränkt. Der CRP Wert diente zum Nachweis und Quantifizierung einer vorliegenden Entzündung und betrug im Median 3,6 mg/dl (Q1, Q3: 1,6-10,2). Der Hämoglobin Wert lag bei 12,0 g/dl (Q1, Q3: 11-13,18).

3.1.6 Biomarker

Die Werte für N-terminales Propeptid BNP (NT-proBNP) betragen im Median 2094pg/ml (Q1, Q3: 932-4970,5). Der Normwert für NT-proBNP liegt in der Altersgruppe der hier untersuchten Patienten bei < 486pg/ml für Männer und bei <738pg/ml für Frauen. Die Werte in der Studienpopulation waren dementsprechend deutlich erhöht. OPN betrug im Median 675ng/ml (Q1, Q3: 488,5-990,5). Zum Vergleich wurden die OPN-Werte einer herzgesunden Kontrollgruppe herangezogen. Das mittlere Alter in dieser Kontrollgruppe lag bei 75,8 +/- 4,0 Jahren. 50% der Probanden waren weiblich. Eine relevante kardiale Erkrankung wurde zuvor mittels Echokardiographie und Ruhe-EKG ausgeschlossen. Die OPN-Werte betragen hier im Median 386ng/ml (Q1, Q3: 324,5-458). Damit unterschieden sich die OPN-Werte von AKS-Patienten und der Kontrollgruppe hoch signifikant (p<0.001). Die Biomarker-Werte der hier untersuchten TAVI-Patienten wurden dichotomisiert. Die drei unteren Quartile (Kategorie 0) konnten so mit dem oberen Quartil (Kategorie 1) verglichen werden. Der Grenzwert für die Dichotomisierung lag für OPN bei 992,5ng/ml, für NT-proBNP bei 4970,5pg/ml.

3.1.7 Komplikationen

Wie im Methodenteil beschrieben, wurden die Komplikationen anhand der VARC-2 Kriterien eingeteilt und beziehen sich, wenn nicht anderweitig beschrieben, auf den Beobachtungszeitraum. 1,8% erlitten im Verlauf einen Myokardinfarkt. 9 Patienten (4,1%) hatten postinterventionell einen Schlaganfall/TIA. Ein Patient verstarb an den Folgen. Bei 36 Patienten (16,6%) kam es postinterventionell zu einer Blutung. Anhand der VARC-2 Kriterien konnte das Blutungsereignis in eine milde und schwere Form unterteilt werden (minor bleeding und major bleeding). Für diese Unterteilung wurden der Hämoglobin-Wert und die Anzahl der benötigten Bluttransfusionen betrachtet. Außerdem wurde das Ausmaß der Folgen dieser Blutung, die Notwendigkeit einer operativen Versorgung und/oder

Notwendigkeit einer Hospitalisierung des jeweiligen Patienten einbezogen. Demnach entsprachen 20 Blutungsereignisse der schweren Form (major bleeding) und 12 Ereignisse der milden Form (minor bleeding). Bei 2 Patienten führte die Blutung zum Tod. Renale Ereignisse traten bei 11 Patienten auf (5,1%) auf, bei 6 Patienten handelte es sich dabei um die nach den VARC 2-Kriterien schwerste Form der renalen Komplikationen („stage 3“). Bei 31 Patienten kam es zu vaskulären Komplikationen, wobei es sich bei 8 Patienten um ein Aneurysma spurium der Leiste nach transfemorale TAVI handelte. Eine weitere bekannte Komplikation nach TAVI sind Rhythmusstörungen des Herzens. Bei insgesamt 7,4% war postprozedural die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers nötig. Eine häufig auftretende Form der Rhythmusstörungen nach TAVI ist eine atrioventrikuläre Überleitungsstörung. In der hier vorgelegten Studie zeigten 5,5% der Patienten zumindest vorübergehend eine solche Leitungsstörung. Eine koronare Obstruktion durch die neu eingesetzte Klappe sowie eine Herzbeutelamponade traten jeweils bei nur einem Patienten auf. Der Wechsel von minimal-invasivem Transkatheter-Eingriff zur offenen Operation war bei zwei Patienten notwendig. Nach der Prozedur verblieb bei 64,59% der Patienten eine Aorteninsuffizienz, bei 49,77% handelte es sich dabei um eine leichte Form, nur ein Patient (0,46%) litt unter einer stark ausgeprägten Insuffizienz.

3.2 Vergleich der Zugangswege

In **Tabelle 3** wurde nach Art der Prozedur unterschieden und die Patienten in drei Gruppen untergeteilt (transapikal, transaortal, transfemorale). So konnten die Parameter abhängig vom Zugangsweg betrachtet und verglichen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Beobachtungszeitraum für die transaortalen TAVIs kürzer ist als für transfemorale und transapikale TAVIs.

	transapikal (n=72)	transaortal (n=22)	transfemorale (n=123)	p- Wert
klinische Parameter				
Alter (Jahre)	81.2+/- 6.9	83.0+/- 4.9	81.9+/- 5.7	0.438
männlich	32 (44.4%)	9 (40.9%)	55 (44.7%)	0.950
BMI (kg/m ²)	26.3 (24.4-29.3)	25.8 (21.2-28.6)	26.1 (23.5-29.3)	0.464
Diabetes	19 (26.39%)	6 (27.27%)	39 (31.71%)	0.713
Dyslipidämie	40 (55.56%)	4 (18.18%)	64 (52.03%)	0.070
art. Hypertonie	68 (94.44%)	19 (86.36%)	110 (89.43%)	0.380
NYHA Funktionsklasse				0.320

I	0 (0%)	2 (9.1%)	7 (5.7%)	
II	19 (26.4%)	4 (18.2%)	38 (30.9%)	
III	44 (61.1%)	13 (59.1%)	65 (52.9%)	
IV	9 (12.5%)	3 (13.6%)	13 (10.6%)	
chronisches Vorhofflimmern/ -flattern	34 (47.2%)	8 (36.4%)	55 (44.7%)	0.670
signifikante KHK	59 (81.9%)	15 (68.2%)	87 (70.7%)	0.179
vorhergehende Herz-OP	35 (48.6%)	7 (31.8%)	45 (36.6%)	0.180
COPD	15 (20.8%)	4 (18.2%)	20 (16.3%)	0.724
periphere arterielle Verschlusskrankheit	27 (37.5%)	3 (13.6%)	25 (20.3%)	0.012
zerebrovaskuläre Erkrankung	7 (9.7%)	2 (9.1%)	24 (19.5%)	0.130
NTproBNP (pg/ml)	2297.5 (869.00- 6108.25)	2127.00 (983.5- 5893.5)	1968.00 (937.00- 4262.00)	0.485
NTproBNP Kategorie				0.512
I ≤ 4970.5	51 (70.8%)	16 (72.7%)	96 (78.1%)	
II > 4970.5	21 (29.2%)	6 (27.3%)	27 (22.0%)	
OPN (ng/ml)	640 (464.5- 812.0)	730.0 (609.5- 1129.25)	684.0 (499- 1091)	0.122
OPN Kategorie				
I ≤ 992.5				
II > 992.5				
CRP (mg/dl)	3.9 (1.85- 14.88)	3.45 (1.45- 20.6)	3.1 (1.5-7.4)	0.415
Hb (g/dl)	11.95 (10.93- 13.13)	12.15 (10.95- 12.95)	12.1 (11.00- 13.2)	0.926
Kreatinin (µmol/l)	1.08 (0.92- 1.38)	1.2 (0.95-1.59)	1.11 (0.86- 1.38)	0.724
Kreatinin Kategorie				0.385
I	55 (76.39%)	14 (63.64%)	95 (77.24%)	
II	17 (23.61%)	8 (36.36%)	28 (22.76%)	
GFR				0.156
< 30ml/min	2 (2.8%)	1 (4.6%)	8 (6.5%)	
30-45ml/min	15 (20.8%)	7 (31.8%)	27 (22.0%)	
45-60ml/min	43 (59.7%)	6 (27.3%)	57 (46.3%)	
> 60ml/min	12 (16.7%)	8 (36.4%)	31 (25.2%)	
STS-Score (%)	5.9% (3.9-9.0)	4.9 % (3.9-6.0)	5.2% (3.2-7.4)	0.252
STS-Score Kategorie				0.210
≤ 10%	59 (81.9%)	20 (90.9%)	111 (90.2%)	
> 10%	13 (18.1%)	2 (9.1%)	12 (9.8%)	
Log. Euroscore (%)	20.0% (12.6- 32.8)	21.4% (13.4- 32.8)	20.0 (13.7- 32.6)	0.990
Log. Euroscore Kategorie				0.928
≤ 20%	36 (50.0%)	10 (45.5%)	61 (49.6%)	
> 20%	36 (50.0%)	12 (54.6%)	62 (50.4%)	
Log. Euroscore II (%)	6.8% (3.5-11.4)	5.0% (3.7-16.3)	5.9% (3.8-10.1)	0.722

Log. Euroscore II Kategorie				0.429
≤ 10.3%	51 (70.8%)	16 (72.7%)	97 (78.9%)	
> 10.3%	21 (29.2%)	6 (27.3%)	26 (21.1%)	

hämodynamische Parameter

EF				0.943
EF < 35%	7 (9.7%)	3 (13.6%)	15 (12.2%)	
EF 35-45%	13 (18.1%)	6 (27.3%)	23 (18.7%)	
EF 46-54%	15 (20.8%)	3 (13.6%)	23 (18.7%)	
EF ≥ 55%	37 (51.4%)	10 (45.5%)	62 (50.4%)	
AVG (mmHg)	35.57 (22.5-45.0)	25.00 (20.00-31.00)	35.91 (26.41-47.59)	0.035
systolischer pulmonaler Druck				0.954
< 35mmHg	20 (27.8%)	8 (36.4%)	36 (29.3%)	
35-59 mmHg	39 (54.2%)	11 (50.0%)	66 (53.7%)	
> 59 mmHg	13 (18.1%)	3 (13.6%)	21 (17.1%)	
AÖF (cm ²)	0.7 (0.6-0.9)	0.7 (0.6-0.9)	0.6 (0.5-0.8)	0.307
Aorteninsuffizienz prä TAVI				0.743
0 (0)	35 (48.61%)	10 (45.45%)	51 (41.46%)	
I (0-I+I)	21 (29.17%)	5 (22.73%)	41 (33.33%)	
II (I-II+II)	16 (22.22%)	16 (22.22%)	29 (23.58%)	
III (III+IV)	0	0	2 (1.63%)	
Mitralinsuffizienz prä TAVI				0.259
0 (0)	0	0	7 (5.69%)	
I (0-I+I)	49 (68.06%)	15 (68.18%)	80 (65.04%)	
II (I-II+II)	18 (25.0%)	6 (27.27%)	33 (26.83%)	
III (III-IV)	5 (6.94%)	1 (4.55%)	3 (2.44%)	

prozedurspezifische Parameter

Klappengröße				0.733
23mm	22 (30.6%)	5 (22.7%)	37 (30.1%)	
26mm	37 (51.4%)	13 (59.1%)	71 (57.7%)	
29mm	13 (18.1%)	4 (18.2%)	15 (12.2%)	
Prozedurdauer (min)	82.5 (65.3-104.0)	75.0 (60.0-96.0)	44.0 (35.0-59.0)	<0.001
Kontrastmittel (ml)	62 (60-99)	75 (60-101)	85 (60-115.00)	0.016
Nachdilatation	24 (33.3%)	11 (50.0%)	46 (37.4%)	0.368
2te Klappe	3 (4.2%)	0	7 (5.7%)	0.491

**postprozedurales
Outcome**

30-Tage Mortalität	8 (11.1%)	1 (4.5%)	6 (4.9%)	0.228
VARC-2 kardiovaskuläre Mortalität	9 (12.5%)	4 (18.2%)	11 (8.9%)	0.397
VARC-2 Myokardinfarkt	1 (1.4%)	2 (9.1%)	1 (0.8%)	0.027
VARC-2 Schlaganfall/TIA	0	0	9 (7.3%)	0.028
VARC-2 Schlaganfall disabling	0	0	5 (4.1%)	0.141
VARC-2 Blutung	5 (6.9%)	8 (36.4%)	23 (18.7%)	0.003
VARC-2 Blutung lebensbedrohlich	1 (1.4%)	4 (18.2%)	3 (2.4%)	0.001
VARC-2 Blutung major	2 (2.8%)	5 (22.7%)	13 (10.6%)	0.013
VARC-2 Blutung minor	3 (4.2%)	0 (0%)	9 (7.3%)	0.317
VARC-2 akutes Nierenversagen	4 (5.6%)	1 (4.5%)	6 (4.9%)	0.972
VARC-2 akutes Nierenversagen stage 3	2 (2.8%)	2 (9.1%)	2 (1.6%)	0.145
VARC-2 vaskuläre Komplikationen	2 (2.8%)	1 (4.5%)	28 (22.8%)	0.810
VARC-2 vaskuläre Komplikationen major	0	0	4 (3.3%)	0.313
VARC-2 persistierende atrioventrikuläre Blockierungen	0 (0%)	1 (4.5%)	11 (8.9%)	0.030
VARC-2 Schrittmacher Implantation	2 (2.8%)	3 (13.6%)	11 (8.9%)	0.140
VARC-2 Konversion zu offener OP	1 (1.4%)	0	1 (0.8%)	0.822
VARC-2 TAVI in TAVI Aorteninsuffizienz post TAVI	3 (4.2%)	0	6 (4.9%)	0.572
0	21 (29.17%)	8 (36.36%)	50 (40.65%)	
I	41 (56.94%)	9 (40.91%)	58 (47.15%)	
II (I-II+II)	10 (13.89%)	4 (18.18%)	15 (12.2%)	
III-IV	0	1 (4.54%)	0	
Tod	29 (40.28%)	7 (31.82%)	30 (24.39%)	0.066

Legende: BMI: body mass index, NYHA: New York Heart Association, KHK: koronare Herzerkrankung, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, OPN: Osteopontin, CRP: C-reaktives Protein, Hb: Hämoglobin, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, EF: Ejektionsfraktion, AVG: Aortenklappengradient, AÖF: Aortenöffnungsfläche, VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2

Tabelle 3: Vergleich der Zugangswege

3.2.1 Grundlegende Charakteristika

Bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung und des BMI zeigten die drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch die Verteilung auf die einzelnen NYHA Funktionsklassen innerhalb einer Gruppe und die Ergebnisse der drei verwendeten Risikoscores verhielten sich ähnlich.

Die Mortalität im jeweiligen Beobachtungszeitraum war in der transapikalen Gruppe am höchsten. 40,28% der transapikalen Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Die geringste Mortalität zeigte sich in der transfemorale Gruppe mit 24,39%. In der transaortalen Gruppe lag die Mortalität bei 31,82%. Auch die 30-Tage Mortalität war in der transapikalen Gruppe deutlich höher. 11,11% der transapikalen Patienten verstarben innerhalb des ersten Monats im Vergleich zu nur 4,55% der transaortalen und 4,88% der transfemorale Patienten. Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht signifikant ($p=0,228$).

3.2.2 Grunderkrankungen

Bei der Mehrzahl der Grunderkrankungen war die Prävalenz in der transapikalen Gruppe am höchsten. Dieser Unterschied zeigte sich in nur geringem Ausmaß bei Dyslipidämie, Hypertension, COPD und Vorhofflimmern. Der Unterschied bezüglich des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit fiel deutlicher aus. In der transapikalen Gruppe waren 81,94% betroffen im Vergleich zu 68,18% in der transaortalen und 70,73% in der transfemorale Gruppe ($p=0,179$). Auch die Anzahl der vorherigen kardiologischen Eingriffe war mit 48,61% in der transapikalen Gruppe am höchsten im Vergleich zu 31,82% in der transaortalen und 36,59% in der transfemorale Gruppe ($p=0,180$). Das Vorliegen einer peripheren vaskulären Erkrankung unterschied sich signifikant: in der transapikalen Gruppe waren 37,5%, in der transaortalen Gruppe 13,64% und in der transfemorale Gruppe 20,33% der Patienten betroffen ($p=0,012$). Hierbei sollte bedacht werden, dass eine pAVK eine Kontraindikation für die transfemorale TAVI darstellen kann und der Anteil an gefäßkranken Patienten in der transapikalen Gruppe auch aus diesem Grund höher ausfallen könnte. Anders verhielt es sich beim Vorliegen einer zerebrovaskulären Erkrankung. Hier war der Patientenanteil der transfemorale Gruppe mit 19,51% höher als in der transapikalen Gruppe mit 9,72% und der transaortalen Gruppe mit 9,09% ($p=0,130$).

3.2.3 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse

Bezüglich Ejektionsfraktion, pulmonaler Hypertonie und der Klappenöffnungsfläche zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Der Gradient über der Aortenklappe war in der transaortalen Gruppe niedriger als in den beiden übrigen Gruppen. Er betrug 25mmHg (Q1, Q3: 20-31) im Vergleich zu 35,57mmHg (Q1, Q3: 22,5-45) in der transapikalen und 35,91mmHg (Q1, Q3: 26,41-47,59) in der transfemorale Gruppe ($p=0,035$). Das Vorliegen einer Aorten-, und Mitralsuffizienz vor dem Eingriff unterschied sich nicht signifikant innerhalb der Gruppen.

3.2.4 Prozedurspezifische Parameter

Die Wahl der Klappengröße fiel erwartungsgemäß ähnlich aus. Die 26mm Klappe war die am häufigsten verwendete Klappe in jeder Gruppe, gefolgt von der 23mm Klappe. Die Dauer der transfemorale Prozeduren war mit 44min (Q1, Q3: 35-59) signifikant kürzer ($p < 0,001$). Die transapikale TAVIs dauerten mit 82,5min (Q1, Q3: 65,3-104) am längsten. Die Menge des verwendeten Kontrastmittels war in der transfemorale Gruppe mit 85ml (Q1, Q3: 60-115) am höchsten. In der transaortalen Gruppe wurden 75 ml (Q1, Q3: 60-101,25) verwendet. Bei transapikale Prozeduren wurde mit 62,5ml (Q1, Q3: 60-98,75) am wenigsten Kontrastmittel benötigt. Dieser Unterschied zeigte sich signifikant ($p=0,016$). Eine Nachdilatation der eingesetzten Klappe wurde bei transaortalen TAVIs am häufigsten durchgeführt. 50% der transaortal implantierten Klappen mussten nach Einschätzung der Implantateure nachdilatiert werden. In der transapikale Gruppe war dieser Vorgang bei 33,33%, in der transfemorale Gruppe bei 37,4% der Patienten notwendig. Der Unterschied zeigte sich jedoch nicht signifikant ($p=0,368$). Trotz relativ häufiger Nachdilatation musste bei keiner transaortalen TAVI eine zweite Klappe verwendet werden. In der transapikale Gruppe war dies bei 3 Patienten (4,17%), in der transfemorale Gruppe bei 7 Patienten (5,69%) notwendig.

3.2.5 Blutwerte

Bezüglich der Werte von Kreatinin im Serum, des Hämoglobins und des C-reaktiven Proteins zeigte sich kein wesentlicher Unterschied innerhalb der Gruppen. Die Verteilung der GFR Werte auf die vier Kategorien zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=0,156$). Es gab mehr Patienten mit stark verminderter Nierenfunktion in der transfemorale Gruppe als in den Übrigen.

3.2.6 Biomarker

Bei den präprozeduralen Werten für NTproBNP und OPN zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die transaortale Gruppe hatte den höchsten mittleren OPN-Wert mit 730,0 ng/ml (Q1, Q3: 609,5- 1129,25).

3.2.7 Komplikationen

Wie schon beschrieben, wies in Bezug auf die Sterblichkeit vor allem die 30-Tage Mortalität in der transapikalen Gruppe einen statistisch jedoch nicht signifikanten Trend zu höheren Werten. Renale Komplikationen der stärksten Ausprägung (stage 3) waren wieder in der transaortalen Gruppe mit 9,1% relativ gesehen deutlich häufiger, als in der transapikalen (2,8%) und der transfemorale Gruppe (1,6%), ($p=0,145$).

3.3 Vergleich nach Osteopontin Werten

In **Tabelle 4** wurden die Patienten nach den präprozedural gemessenen OPN-Werten in 2 Kategorien unterteilt. Es wurden die Patienten verglichen, deren Werte den unteren 3 Quartilen angehörten (Kategorie 0) mit den Patienten, deren Werte im 4. Quartil (Kategorie 1) lagen. Die Grenze lag bei 992,5ng/ml. Durch diesen Vergleich ließen sich Parameter identifizieren, die mit einem erhöhten OPN-Wert assoziiert waren.

	1.- 3. Quartil (n=163)	4. Quartil (n=54)	p- Wert
klinische Parameter			
Zugangsweg			0.259
transapikal	59 (36.2%)	13 (24.07%)	
transaortal	16 (9.82%)	6 (11.11%)	
transfemorale	88 (53.98%)	35 (64.81%)	
Alter (Jahre)	81.46 +/- 6.1	82.67 +/- 5.8	0.568
männlich	75 (46.01%)	21 (38.89%)	0.430
BMI (kg/m ²)	26.92 +/- 4.82	26.33 +/- 5.15	0.464
Diabetes	47 (28.38%)	17 (31.48%)	0.732
Dyslipidämie	86 (52.76%)	22 (40.74%)	0.158
art. Hypertonie	150 (92.02%)	47 (87.04%)	0.285
NYHA Funktionsklasse			0.588

I	6 (3.68%)	3 (5.56%)	
II	49 (30.06%)	12 (22.22%)	
III	91 (55.83%)	31 (57.41%)	
IV	17 (10.43%)	8 (14.81%)	
chronisches Vorhofflimmern/ -flattern	63 (38.65%)	34 (62.96%)	0.003
signifikante KHK	124 (76.07%)	37 (68.52%)	0.285
vorhergehende Herz-OP	65 (39.88%)	22 (40.74%)	1.000
COPD	29 (17.79%)	10 (18.52%)	1.000
periphere arterielle Verschlusskrankheit	44 (26.99%)	11 (20.37%)	0.372
zerebrovaskuläre Erkrankung	24 (14.72%)	9 (16.67%)	0.827
NtproBNP (pg/ml)	1787 (857-3879)	3303.5 (1360-8429)	0.485
NTproBNP Kategorie			0.330
I ≤ 4970.5	131 (80.37%)	32 (59.26%)	
II > 4970.5	32 (19.63%)	22 (40.74%)	
CRP (mg/dl)	3.2 (1.5-8.2)	5 (5-17.5)	0.415
Hb (g/dl)	12.2 (11.2-13.3)	11.8 (10.4-12.6)	
Kreatinin (µmol/l)	1.09 (0.88-1.38)	1.15 (1.15-1.47)	0.724
Kreatinin Kategorie			0.584
I	125 (76.69%)	39 (72.22%)	
II	38 (23.31%)	15 (27.78%)	
GFR			0.161
< 30ml/min	8 (4.9%)	3 (5.56%)	
30-45ml/min	33 (20.25%)	16 (29.63%)	
45-60ml/min	78 (47.85%)	28 (51.85%)	
> 60ml/min	44 (26.99%)	7 (12.96%)	
STS-Score (%)	5.58 +/-3.55	7.86 +/-3.96	0.252
STS-Score Kategorie			0.007
≤ 10%	149 (91.41%)	41 (75.93%)	
> 10%	14 (8.59%)	13 (24.07%)	
Log. Euroscore (%)	23.48 +/-16.62	31.17 +/-17.73	0.99
Log. Euroscore Kategorie			0.008
≤ 20%	89 (54.6%)	18 (33.33%)	
> 20%	74 (45.4%)	36 (66.67%)	
Log. Euroscore II (%)	9.03 +/-18.59	10.23 +/-6.91	0.722
Log. Euroscore II Kategorie			0.044
≤ 10.3%	129 (79.14%)	35 (64.81%)	
> 10.3%	34 (64.81%)	19 (35.19%)	

hämodynamische Parameter

EF			0.073
EF < 35%	17 (10.43%)	8 (14.81%)	
EF 35-45%	27 (16.56%)	15 (27.78%)	
EF 46-54%	29 (17.79%)	12 (22.22%)	
EF ≥ 55%	90 (55.21%)	19 (35.19%)	

AVG (mmHg)	38.66 +/-19.56	35.98 +/-15.48	0.035
systolischer pulmonaler Druck			0.130
< 35mmHg	49 (30.06%)	15 (27.78%)	
35-59 mmHg	91 (55.83%)	25 (46.3%)	
> 59 mmHg	23 (14.11%)	14 (25.93%)	
AÖF (cm ²)	0.7 (0.57-0.8)	0.6 (0.5-0.72)	0.307
Aorteninsuffizienz prä TAVI			0.897
0 (0)	74 (45.4%)	24 (44.44%)	
I (0-I+I)	60 (36.81%)	19 (35.19%)	
II (I-II+II)	28 (17.18%)	11(20.37%)	
III (III+IV)	1 (0.61%)	0	
Mitralinsuffizienz prä TAVI			0.604
0 (0)	4 (2.45%)	3 (5.56%)	
I (0-I+I)	111 (68.1%)	33 (61.11%)	
II (I-II+II)	41 (25.15%)	16 (29.63%)	
III (III-IV)	7 (4.29%)	2 (3.7%)	

prozedurspezifische Parameter

Klappengröße			0.757
23mm	46 (28.22%)	18 (33.33%)	
26mm	93 (57.06%)	28 (51.85%)	
29mm	24 (14.72%)	8 (14.21%)	
Prozedurdauer (min)	63.52 +/-29.58	66.76+/-28.87	0.373
Kontrastmittel (ml)	80 (60-105)	80 (60-120)	0.337
Nachdilatation	67 (41.1%)	14 (25.93%)	0.052
2te Klappe	5 (3.07%)	5 (9.26%)	

postprozedurales Outcome

30-Tage Mortalität	9 (5.52%)	6 (11.11%)	0.212
VARC-2 kardiovaskuläre Mortalität	14 (8.6%)	10 (18.5%)	0.076
VARC-2 Myokardinfarkt	3 (1.8%)	1 (1.9%)	0.996
VARC-2 Schlaganfall/TIA	8 (4.5%)	1 (1.9%)	0.457
VARC-2 Schlaganfall disabling	5 (3.1%)	0	0.335
VARC-2 Blutung	23 (14.1%)	13 (24.1%)	0.095
VARC-2 Blutung lebensbedrohlich	6 (3.7%)	2 (3.7%)	1.000
VARC-2 Blutung major	10 (6.1%)	10 (18.5%)	0.012
VARC-2 Blutung minor	10 (6.1%)	2 (3.7%)	0.734
VARC-2 akutes Nierenversagen	4 (2.5%)	7 (13.0%)	0.006
VARC-2 akutes Nierenversagen stage 3	1 (0.6%)	5 (9.3%)	0.004
VARC-2 vaskuläre Komplikationen	22 (13.5%)	9 (16.7%)	0.654
VARC-2 vaskuläre Komplikationen major	3 (1.8%)	1 (1.9%)	1.000
VARC-2 persistierende atrioventrikuläre Blockierungen	9 (5.5%)	3 (5.6%)	1.000

VARC-2 Schrittmacher Implantation	11 (6.7%)	5 (9.3%)	0.306
VARC-2 Konversion zu offener OP	1 (0.6%)	1 (1.9%)	0.437
VARC-2 TAVI in TAVI	5 (3.1%)	4 (7.4%)	0.231
Aorteninsuffizienz post TAVI			0.204
0	61 (37.42%)	18 (33.33%)	
I	78 (47.85%)	30 (55.56%)	
II (I-II+II)	24 (14.72%)	5 (9.26%)	
III-IV	0	1 (1.85%)	
Tod	40 (24.54%)	26 (48.15%)	0.002

Legende: BMI: body mass index, NYHA: New York Heart Association, KHK: koronare Herzerkrankung, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, OPN: Osteopontin, CRP: C-reaktives Protein, Hb: Hämoglobin, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, EF: Ejektionsfraktion, AVG: Aortenklappengradient, AÖF: Aortenöffnungsfläche, VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2

Tabelle 4: Vergleich nach Osteopontin Werten

3.3.1 Grundlegende Charakteristika

Die Basischarakteristika des untersuchten Patientenguts, wie Alter, Geschlecht, BMI und die Verteilung der NYHA-Funktionsklassen unterschieden sich nicht wesentlich. Die Auswertungen der verwendeten Risikoscores zeigten sich dagegen unterschiedlich in den beiden Gruppen. Der STS-Score ergab für die obere Kategorie einen Mittelwert von 7,86% +/-3,96 im Vergleich zu 5,58% +/- 3,55 (p=0,252). Erhöhte OPN-Werte waren dabei signifikant mit dem höchsten Quartil der STS-Score Werte assoziiert (p=0,007). Auch der Log. Euroscore war in der oberen Kategorie mit 31,17% +/-17,73 im Vergleich zu 23,48% +/-16,62 deutlich höher (p=0,990). Wieder waren erhöhte OPN-Werte signifikant mit dem höchsten Quartil der Log. Euroscore Werte assoziiert. Der Log. Euroscore II lag bei höheren OPN-Werten bei 10,23% +/-6,91, bei niedrigeren Werten bei 9,03% +/-18,59 (p=0,722). Auch hier gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den obersten Quartilen von OPN und des Log. Euroscore II (p=0,044).

Es bestand weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten OPN-Werten und der Mortalität nach TAVI. 48,15% verstarben nach dem Eingriff im Vergleich zu 24,54% (p=0,002). Die 30-Tage Mortalität war mit 11,11% im Vergleich zu 5,52% in der oberen Kategorie zwar auch deutlich höher, aber dieser Unterschied zeigte sich nicht signifikant (p=0,212). Dagegen konnte wiederum ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten OPN-Werten und kardiovaskulären Todesursachen festgestellt werden (p=0,015).

3.3.2 Grunderkrankungen

Erhöhte OPN-Werte waren signifikant mit dem Vorliegen von Vorhofflimmern/-flattern assoziiert ($p=0,003$). Es zeigten sich aber keine signifikanten Zusammenhänge zu bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, wie einem Diabetes mellitus ($p=0,285$) oder einer arteriellen Hypertonie ($p=0,285$). Der größte Zusammenhang im Rahmen dieser allgemein bekannten Risikofaktoren bestand zu einer vorliegenden Dyslipidämie ($p=0,158$). Auch die subjektive Einschätzung der Patienten anhand der NYHA Funktionsklassen korrelierte nicht mit den OPN-Werten. Interessanterweise zeigte sich auch kein signifikanter Zusammenhang zu einer bestehenden KHK ($p=0,285$) oder einer vorherigen Herz-OP ($p=1,000$).

3.3.3 Hämodynamische Untersuchungsergebnisse

Es konnte eine Assoziation von erhöhten OPN-Werten und verminderter EF festgestellt werden. Mit 14,81% wiesen Patienten mit erhöhten OPN-Werten häufiger eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion auf, im Vergleich zu einem Anteil von 10,43% aus der Patientengruppe mit niedrigeren OPN-Werten. Umgekehrt zeigten nur 35,19% aus dieser Gruppe eine ausreichende EF im Vergleich zu 55,21% der Patienten mit niedrigen Werten. Der Unterschied zeigte sich jedoch nicht signifikant ($p=0,073$). Der Gradient über der Aortenklappe war bei niedrigeren OPN-Werten mit $38,66\text{mmHg} \pm 19,56$ im Vergleich zu $35,98\text{mmHg} \pm 15,48$ etwas höher. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,035$). Erhöhte OPN-Werte wiesen einen Zusammenhang zu erhöhtem pulmonalen Druck auf. 25,93% aus der oberen Kategorie hatten einen stark erhöhten Wert $> 59\text{mmHg}$, bei Patienten mit niedrigen OPN-Werten waren es nur 14,11%. Der Unterschied zeigte sich jedoch nicht signifikant ($p=0,130$).

3.3.4 Prozedurspezifische Parameter

Eine Nachdilatation der eingesetzten Klappe wurde bei Patienten mit niedrigeren OPN-Werten tendenziell deutlich häufiger durchgeführt. Hier wurde bei 41,1% nachdilatiert im Vergleich zu nur 25,93% in Kategorie 1. Der Unterschied zeigte sich allerdings nicht signifikant ($p=0,052$).

3.3.5 Blutwerte

Eine reduzierte glomeruläre Filtrationsfraktion war häufiger in der oberen Kategorie der OPN-Werte zu finden. Dementsprechend wiesen auch nur 12,96% eine gute Nierenfunktion mit einer GFR >60ml/min im Vergleich zu 26,99% mit guter Nierenfunktion in der unteren Kategorie. Der Unterschied zeigte sich aber nicht signifikant ($p=0,161$). Hierbei ist zu beachten, dass OPN renal ausgeschieden wird und sich erhöhte Werte durch eine reduzierte Nierenfunktion erklären lassen.

3.3.6 Biomarker

Erhöhte OPN-Werte waren mit erhöhten NtproBNP- Werten und der Zugehörigkeit zum oberen Quartil der NtproBNP- Werte assoziiert. Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch nicht signifikant ($p=0,330$).

3.3.7 Komplikationen

Kardiovaskuläre Todesursachen waren häufiger bei Patienten mit erhöhten OPN-Werten zu finden. 18,6% dieser Patienten verstarben durch kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu nur 8,6% der Patienten mit niedrigen OPN-Werten ($p=0,076$). Auch Blutungsereignisse traten häufiger in der oberen Kategorie auf. Bei den schweren Blutungsereignissen zeigte sich diese Assoziation auch signifikant ($p=0,012$). Weiterhin gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten OPN-Werten und renalen Komplikationen. 13,0% aus der oberen Kategorie hatten renale Ereignisse im Vergleich zu nur 2,5% der unteren Kategorie ($p=0,006$). Die schwerste Form von renalen Komplikationen war mit 9,3% im Vergleich zu 0,6% ebenfalls deutlich häufiger bei Patienten mit erhöhten OPN-Werten zu finden ($p=0,004$).

3.4 Mortalität-assoziierte Faktoren

Weiterhin wurde untersucht, welche Parameter mit einem reduzierten Überleben nach TAVI assoziiert waren. **Tabelle 5** zeigt die wichtigsten Ergebnisse des dazu verwendeten Log Rank Tests. Bei der Aorteninsuffizienz vor und nach TAVI wurde hier nicht mehr in vier Kategorien eingeteilt, sondern nur noch vermerkt, wenn mindestens eine mittelschwere Insuffizienz vorlag (≥ 2).

	p-Wert (log rank Test)
Klinische Parameter	
Zugangsweg: transaortal vs. transapikal und transfemoral	0.048
Alter (Jahre)	0.950
männlich	0.548
BMI (kg/m ²)	0.182
Diabetes	0.182
Dyslipidämie	0.428
art. Hypertonie	0.961
NYHA Funktionsklasse	0.483
Vorhofflimmern/-flattern	0.018
signifikante KHK	0.098
vorhergehende Herz-OP	0.820
COPD	0.009
periphere vaskuläre Gefäßerkrankung	0.682
zerebrovaskuläre Erkrankung	0.063
NTproBNP > 4970,5 pg/ml (Kategorie)	0.035
OPN > 992,5 ng/ml (Kategorie)	0.002
GFR	0.172
STS-Score > 10% (Kategorie)	0.017
Log. Euroscore > 20% (Kategorie)	<0.001
Log. Euroscore II > 10,3% (Kategorie)	0.016
hämodynamische Parameter	
EF	0.778
systolische pulmonale Hypertonie	0.238
AÖF	0.387
Aorteninsuffizienz prä TAVI ≥ 2	0.410
Mitralinsuffizienz prä TAVI	0.436
prozedurspezifische Parameter	
Klappengröße (mm)	0.921

Nachdilatation	0.517
2te Klappe	0.453

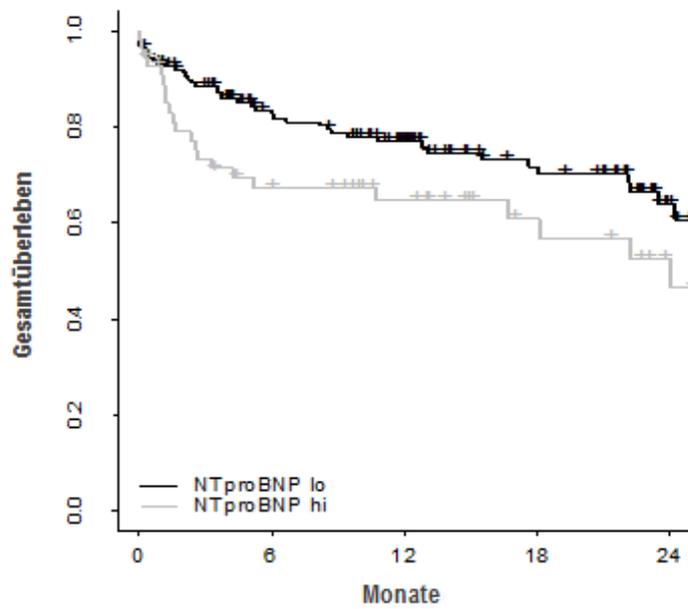
postprozedurales Outcome

VARC-2 akutes Nierenversagen	< 0.001
VARC-2 akutes Nierenversagen stage 3	< 0.001
Aorteninsuffizienz post TAVI ≥ 2	0.153

Legende: vs: versus, BMI: body mass index, NYHA: New York Heart Association, KHK: koronare Herzerkrankung, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, OPN: Osteopontin, , GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, EF: Ejektionsfraktion, AÖF: Aortenöffnungsfläche, VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2

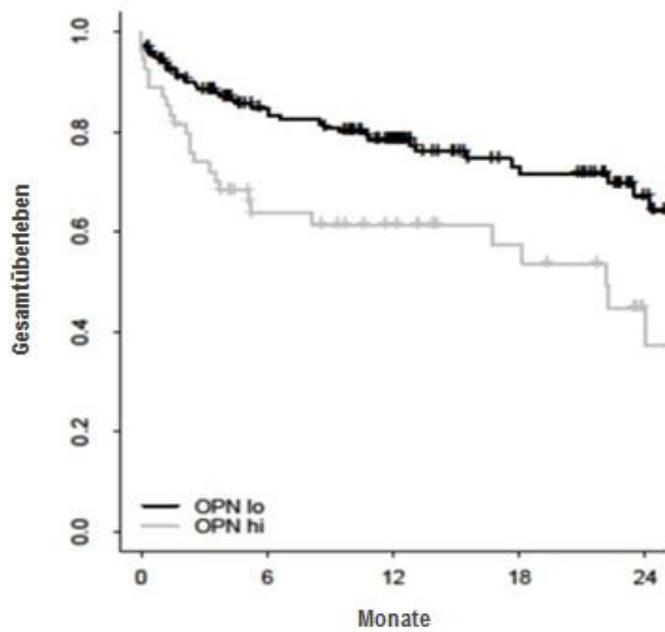
Tabelle 5: Mortalität-assozierte Faktoren

Hinsichtlich der Grunderkrankungen wurde ein signifikanter Zusammenhang zu Mortalität nach TAVI bei Patienten mit Vorhofflimmern/-flattern und einer COPD festgestellt ($p=0,018$, $p=0,009$). Bei der Betrachtung der Risikoscores konnte gezeigt werden, dass Patienten, die im obersten Wertebereich der Scores lagen, ein signifikant reduziertes Überleben nach TAVI hatten. Dieses galt sowohl für den STS-Score $> 10\%$ ($p=0,017$) als auch für den Log. Euroscore $> 20\%$ ($p<0,001$) und den Log. Euroscore II $> 10,3\%$ ($p=0,016\%$). Weiterhin waren der transaortale Zugang im Vergleich zum transfemorale oder transapikale Zugangsweg und renale Komplikationen nach TAVI signifikant mit reduziertem Überleben verbunden ($p=0,048$, $p<0,001$). Hinsichtlich der gemessenen Biomarker konnte ein signifikanter Zusammenhang von erhöhten Werten der Biomarker NTproBNP ($p=0,035$) und OPN ($p=0,002$) zu gesteigerter Mortalität nach TAVI festgestellt werden. Die Abbildungen 4A und 4B zeigen die Kaplan-Meier Überlebenskurven für die Biomarker OPN und NTproBNP.



NTproBNP lo	163	103	78	49	21
NTproBNP hi	54	33	24	15	9

Abb. 4a: Kaplan-Meier Kurve NTproBNP



OPN lo	163	109	81	49	24
OPN hi	54	27	21	15	6

Abb. 4b: Kaplan-Meier Kurve OPN

3.5 Cox Regressionsanalyse

Mithilfe der Cox Regression wurde eine weitere Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Hier wurden alle Parameter einbezogen, die sich im Log Rank Test signifikant zeigten. Die postprozedurale Niereninsuffizienz wurde nicht einbezogen, da präprozedural bestehende Risikofaktoren untersucht werden sollten. **Tabelle 6** zeigt die Ergebnisse der Cox Regressionsanalyse.

	Univariate HR (95% KI) (Wald test)	Multivariate HR (95% KI) (Cox Regression)	Multivariate Signifikanz (Cox Regression)
NTproBNP Kategorie	1.71 (1.03-2.84) p=0.037		n.s.
Log Euroscore Kategorie	2.41 (1.45-4.00) P=0.001	2.13 (1.3-3.6)	p=0.004
Log Euroscore II Kategorie	1.89 (1.11-3.21) p=0.018		n.s.
STS-Score Kategorie	2.03 (1.12-3.66) p=0.019		n.s.
Vorhofflimmern/ -flattern	1.80 (1.10-2.96) p=0.020	1.68 (1.0-2.8)	p=0.046
OPN Kategorie	2.151 (1.31-3.531) p=0.002	2.06 (1.2-3.5)	p=0.006
COPD	1.99 (1.2-3.4) p=0.011	1.77 (1.04-3.04)	p=0.036
Zugangsweg: transaortal vs. transapikal und transfemoral	2.43 (1.1-5.6) p=0.038	1.83 (1.1-3.1)	p=0.023

Legende: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, vs: versus, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, NTproBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, OPN: Osteopontin

Tabelle 6: Überlebenszeitanalyse anhand univariater und multivariater Cox-Regression

In der univariaten Analyse hatte ein erhöhter OPN-Wert eine Hazard Ratio (HI) von 2,151 (CI: 1.31-3.531 p=0.002). Auch bei der anschließenden multivariaten Analyse zeigte ein erhöhter OPN-Wert nach wie vor einen signifikanten Zusammenhang zu reduzierter Überlebenszeit mit einer HR von 2,06 (CL: 1,2- 3,5 p=0,006). Der Biomarker NTproBNP dagegen konnte in dieser Analyse kein signifikantes Ergebnis zeigen.

Neben einem erhöhten OPN-Wert stellten sich folgende Parameter als weitere unabhängige Risikofaktoren für gesteigerte Mortalität nach TAVI heraus: ein bestehendes

Vorhofflimmern/-flattern ($p=0,046$), der Log.Euroscore ($p=0,004$) und die Nutzung des transaortalen Zugangs-im Vergleich zum transfemorale oder transapikale Zugang ($p=0,023$).

4. Diskussion

Die AKS zählt zu den häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen in der westlichen Welt. Es ist bekannt, dass ihre Prävalenz mit dem Alter steigt (Nkomo et al 2006, Stewart et al 1997). Da die Zahl der über 65-Jährigen weiterhin zunimmt, kommt der AKS sowohl aktuell als auch in Zukunft eine große Bedeutung zu (Peters et al 2010). Eine frühzeitige Therapie der AKS ist essentiell, da diese Erkrankung unbehandelt mit einer schlechten Prognose einhergeht (Otto et al 1999). Ohne die notwendige operative Behandlung versterben 75% der Patienten innerhalb von drei Jahren (Schwarz et al 1982).

Bis vor einigen Jahren stellte der operative AKE die einzige definitive Behandlungsmöglichkeit für die Patienten dar. Ca. 30% der symptomatischen AKS-Patienten verblieben trotzdem ohne operative Versorgung, da entweder ein zu hohes Alter, schwerwiegende Begleiterkrankungen und/oder eine schlechte linksventrikuläre Funktion vorlagen und damit das OP-Risiko zu hoch erschien (Lung et al 2005). Eine Alternative für diese Patienten bietet mittlerweile die TAVI-Prozedur, die sich im Laufe der letzten Jahre zu einer dem AKE ebenbürtigen, operativen Therapie entwickelt hat. So können auch ältere und/oder multimorbide Patienten versorgt werden, die im Kontext der demografischen Entwicklung einen zunehmenden Anteil des Patientenkontingents ausmachen.

4.1. Ergebnisse im Vergleich zu anderen TAVI Studien

Die vorliegende Studie umfasste n=217 Patienten, die von Februar 2011 bis Dezember 2013 eine TAVI am UKSH Kiel erhalten hatten.

Das mittlere Alter der Patienten lag dabei etwas über 80 Jahren. Das entspricht den Auswertungen anderer TAVI-Studien, wobei teilweise sogar von einem durchschnittlichen Alter von 83 bis 84 Jahren berichtet wurde (Moat et al 2011, Smith et al 2011, Webb et al 2009). In neueren Studien lässt sich allerdings schon die Tendenz zu einem jüngeren Patientenalter feststellen (Ruparelia et al 2016, Schaefer et al 2016). Die Leitlinien fordern aktuell, die TAVI ausschließlich bei den Patienten anzuwenden, die wegen zu hohem OP-Risiko für einen konventionellen AKE nicht in Frage kommen (Vahanian et al 2012). Studien konnten zeigen, dass Patienten mit hohem operativem Risiko, die aber laut ärztlicher Meinung einem operativen AKE zugänglich sind, ebenso erfolgreich mit TAVI versorgt werden können (Smith et al 2011). Das Alter per se sollte zwar kein Ausschlusskriterium für den chirurgischen AKE sein, doch das hohe OP-Risiko resultiert zu einem großen Teil aus vorliegenden Begleiterkrankungen, die in hohem Alter häufig vorliegen (Brown et al 2009, Marumoto et al 2014).

Die 30-Tage Mortalität des hier beobachteten Patientenguts betrug 6,9%. Dieser Wert ist mit den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen vergleichbar. Smith et al zeigten in der Partner-A Studie eine geringere Mortalität von nur 3,4%, in weiteren Studien lag die 30-Tage Mortalität allerdings auch über 10% (Eltchaninoff et al 2011, Webb et al 2009, Zahn et al 2011).

Die 1-Jahres Mortalität betrug 30,4% in dieser Studie. Moat et al gaben 21,4%, Smith et al 24,2% und Webb et al 26% an (Moat et al 2011, Smith et al 2011, Webb et al 2009).

Bei Betrachtung der Begleiterkrankungen zeigte sich ein morbides Patientenkollektiv, das viele kardiovaskuläre Risikofaktoren und manifeste Erkrankungen aufwies. Die Hälfte der Patienten zeigte eine Dyslipidämie, 90% hatten eine arterielle Hypertonie und 30% litten unter einem Diabetes mellitus. Mehr als 70% wiesen eine signifikante KHK auf und 40% der Patienten hatten sich zuvor schon einem kardiologischen Eingriff unterzogen. Im Vergleich zu anderen Studien zeigte sich ein ähnlicher Anteil an Diabetikern. Bezüglich des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie stellte sich der Anteil im hier untersuchten Patientenkollektiv mit 90,8% als vergleichsweise hoch heraus. Eltchaninoff et al gaben einen Anteil von 69% und Webb et al einen Anteil von 64,9% mit arterieller Hypertonie an. Auch beim Vorliegen einer KHK zeigten die meisten Studien geringere Häufigkeiten. Eltchaninoff et al berichteten von 41,3%, Moat und seine Gruppe von 47,6% Patienten mit signifikanter KHK. Smith et al gaben jedoch mit fast 75% KHK Patienten in der Partner-A Studie einen ebenso hohen Wert wie in der hier vorgelegten Studie an. 45% der hier untersuchten Patienten litten an einem Vorhofflimmern/-flattern. Moat und seine Gruppe gaben zwar mit nur 23% einen deutlich geringeren Patientenanteil an, in den Studien von Smith et al und Webb et al fanden sich jedoch ähnlich hohe Werte wie in der hier vorgelegten Studie (Eltchaninoff et al 2011, Moat et al 2011, Smith et al 2011, Webb et al 2009) .

Neben den primär kardiovaskulären Erkrankungen zeigten sich hier bei einem großen Patientenanteil weitere schwerwiegende Erkrankungen: 18% wiesen eine COPD auf, 76,5% zeigten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60ml/min. Im Vergleich zu anderen Studien fiel der Patientenanteil mit vorliegender COPD aber eher gering aus, die Angaben für Patienten mit pathologischer Nierenfunktion waren ähnlich (Moat et al 2011, Smith et al 2011, Zahn et al 2011).

Die Einteilung nach der NYHA-Klassifikation zeigte, dass 68% der untersuchten Patienten mindestens die Klasse III aufwiesen, was einer starken Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit entspricht. In anderen Arbeiten wurden tendenziell mehr Patienten in die schlechteren NYHA Klassen eingestuft, obwohl das hier untersuchte Patientengut, wie schon beschrieben, zumindest ebenso morbide war. Bei Webb et al waren es 86% der Patienten,

Smith et al zeigten eine noch größere Gruppe von 94,3% in den beiden oberen NYHA-Klassen (Smith et al 2011, Webb et al 2009). Da die NYHA-Klassifikation auf einer subjektiven Einschätzung beruht, lassen sich möglicherweise dadurch die unterschiedlichen Angaben zumindest zum Teil erklären.

Das berechnete Risiko ergab beim STS-Score einen Mittelwert von 5,2%. Dieser Wert fällt im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrig aus (Eltchaninoff et al 2011, Smith et al 2011, Webb et al 2009). Der Log. Euroscore lag bei den hier untersuchten Patienten im Mittel bei 20,1% und war damit im Vergleich zu anderen Studien auch etwas niedriger (Eltchaninoff et al 2011, Smith et al 2011, Webb et al 2009). Der vorliegende Wert entspricht den Annahmen der Leitlinien, dass nämlich für einen Wert $\geq 20\%$ ein erhöhtes OP-Risiko angenommen wird und somit tendenziell die TAVI-Prozedur anstelle eines chirurgischen AKE angezeigt ist (Vahanian et al 2012). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die verwendeten Risikoscores das tatsächlich hohe OP-Risiko der Patienten nicht ausreichend widerspiegeln konnten. Diese Schlussfolgerung zogen auch Himbert und seine Gruppe und erklärten sich die Tatsache dadurch, dass wichtige Parameter nicht in die Risikoberechnung mit eingehen (Himbert et al 2009).

Die OP Dauer lag im Mittel bei 60 min und entsprach damit den Werten in anderen Studien. Bei der Verwendung von Kontrastmittel ergab sich mit 80ml ein im Vergleich zu anderen Studien sehr geringer Verbrauch. Eltchaninoff et al gaben eine Menge von 140ml und Zahn et al sogar 170ml an, obwohl der Anteil der nierenkranken Patienten in dieser Studie nicht geringer war (Eltchaninoff et al 2011, Zahn et al 2011). Einschränkend ist hier zu sagen, dass die Auswahl des Zugangswegs einen großen Einfluss hat. Bei einer transfemorale TAVI ist, bedingt durch einen langstreckigen Gefäßzugang, eine größere Menge Kontrastmittel nötig. In den hier betrachteten Vergleichsstudien wurde ein größerer Anteil der Patienten per transfemoralem Zugangsweg versorgt als in der hier untersuchten Studienpopulation.

Die AÖF lag im Mittel bei 0,7cm². Das entspricht den Angaben anderer Forschungsgruppen, bei denen die verbliebenen Öffnungsflächen 0,6 bis 0,7 cm² betragen (Eltchaninoff et al 2011, Smith et al 2011, Zahn et al 2011).

Die präprozedural gemessene EF war bei über der Hälfte der hier untersuchten Patienten $\geq 55\%$ und damit noch nicht vermindert. 11,5% der Patienten wiesen eine sehr schlechte EF $< 35\%$ auf. Auch Eltchaninoff et al und Smith et al gaben für die EF einen Mittelwert $> 50\%$ für ihre Patienten an. Bei Zahn und seiner Gruppe hatten ähnlich viele Patienten eine schlechte EF $< 35\%$ (Eltchaninoff et al 2011, Smith et al 2011, Zahn et al 2011).

Die häufigsten Komplikationen nach dem Eingriff waren mit 16,6% Blutungen und mit 14,3% vaskuläre Ereignisse. Auch nach aktueller Literatur gehören diese Komplikationen zu den häufigsten nach TAVI (Vahanian et al 2012). In der Partner-A Studie traten mit 18% im ersten Jahr ähnlich viele Fälle an vaskulären Komplikationen auf, deutlich häufiger wurde aber das Auftreten von schweren Blutungen beobachtet (Smith et al 2011).

Ein Schlaganfall/TIA ereignete sich bei 4% der hier untersuchten Patienten. Diese Komplikation gilt als eine der schwerwiegendsten nach TAVI. Im Vergleich zu anderen Studien trat ein diese Komplikation ähnlich oft auf: Zahn und seine Gruppe zeigten einen relativ geringen Anteil mit 2,8%, Webb et al gaben ebenfalls einen Anteil von 4% an (Webb et al 2009, Zahn et al 2011). Es bleibt zu erwähnen, dass in der hier vorgelegten Studie keine genaue Diskriminierung der Schlaganfälle bezüglich des Schweregrads vorgenommen wurde. Anhand der VARC-Kriterien wurde zwischen einem sogenannten disabling stroke und einem non-disabling stroke unterschieden. Ein disabling stroke zeichnete sich dadurch aus, dass der Schlaganfall in der modifizierten Rankin-Skala (mRS) zur Einschätzung des Ausmaßes einer Behinderung nach 90 Tagen mindestens den Wert 2 erreichte oder um einen Punkt anstieg, falls zuvor schon eine Behinderung bestanden hatte. Der Wert 2 bedeutet dabei eine leichte Einschränkung im Alltag des Betroffenen. Eine weitere Diskriminierung unterhalb dieser Stufe, wie z.B. eine Unterscheidung von Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder oberhalb der Stufe 2, wie die Unterscheidung von weiterhin bestehender Gehfähigkeit zu vollständiger Bettlägrigkeit fand nicht statt.

Eine weitere häufige Komplikation nach TAVI sind Herzrhythmusstörungen, die in der Folge eine Schrittmacherimplantation notwendig machten. Im Rahmen dieser Studie wurde bei 7% der Patienten eine solche Schrittmacherimplantation durchgeführt. In anderen Studien, die ebenfalls die Edwards Klappen verwendeten, wurde diese Implantation tendenziell häufiger durchgeführt (Eltchaninoff et al 2011, Smith et al 2011, Zahn et al 2011). Eine auffällig hohe Rate an Schrittmacherimplantationen zeigte sich in der Studie von Zahn und seiner Gruppe. Hier wurde bei fast 40% der Patienten postinterventionell eine solche Implantation durchgeführt. Die Autoren erklären sich die hohe Zahl durch eine frühzeitigere Indikationsstellung (Zahn et al 2009). In der genannten Studie wurden allerdings mehr als 84% der Patienten mit der Medtronic CoreValve versorgt, bei den übrigen Patienten wurde die Edwards Sapien XT verwendet.

Akute renale Komplikationen traten in dieser Studie bei 6% auf und glichen damit den Angaben von Webb und seiner Gruppe (Webb et al 2009).

Paravalvuläre Regurgitationen traten ähnlich häufig wie in vergleichbaren Arbeiten auf (Webb et al 2009, Zahn et al 2011). Die entstandenen Regurgitationen waren nur von

leichter Form. Der Anteil an zuvor bestandenen schweren Regurgitationen war nach dem TAVI-Eingriff geringer.

4.2. Vergleich der Zugangswege

Bei dem hier untersuchten Patientengut wurden der transfemorale, der transapikale und der transaortale Zugang für die TAVIs genutzt. Der transfemorale Zugangsweg wurde in dieser, wie auch in anderen TAVI Studien, am häufigsten gewählt. Dieser gilt als der komplikationsärmste Zugang und wird daher bevorzugt (Eltchaninoff et al 2011, Himbert et al 2009, Moat et al 2011, Panchal et al 2014). Die höheren Komplikationsraten des transapikalen Zugangs lassen sich u.a. mit der dazu notwendigen Thorakotomie und der Punktion des linken Ventrikels erklären, die kurzfristig zu einem komplizierteren, postoperativen Verlauf führen können. Der transfemorale Zugang dagegen ist weniger invasiv (Himbert et al 2009, Panchal et al 2014). In der Studie von Himbert und seiner Gruppe war die Mortalität während des postoperativen Krankenhausaufenthalts in der transapikalen Gruppe doppelt so hoch wie in der transfemorale Gruppe (Himbert et al 2009).

Der transapikale Zugang wies die höchsten Mortalitätsraten auf. Die 30-Tage Mortalität war dabei mehr als doppelt so hoch, wie nach transfemorale oder transaortale TAVI. Auch die 1-Jahres Mortalität fiel in der transapikalen Gruppe am höchsten aus. Diese Beobachtungen wurden ebenfalls in anderen TAVI Studien gemacht (Eltchaninoff et al 2011, Himbert et al 2009, Moat et al 2011, Webb et al 2009). Patienten nach transfemorale TAVI zeigten auch in der hier vorgelegten Studie die niedrigste 1-Jahres Mortalität.

In der transapikalen Gruppe hatten die Patienten häufiger Begleiterkrankungen in Form von arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern/ -flattern, KHK, COPD und pAVK im Vergleich zu Patienten, die eine transfemorale oder eine transaortale TAVI erhalten hatten. Auch vorherige Eingriffe am Herzen waren hier häufiger durchgeführt worden. Bezüglich der pAVK ist anzumerken, dass diese Diagnose als Vorerkrankung häufig dazu führt, dass eine transfemorale TAVI nicht durchgeführt werden kann. Der höhere Anteil von pAVK Patienten in der transapikalen Gruppe lässt sich also auch dadurch erklären. Das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit gilt als Marker für weitere Komorbiditäten (Sinning et al 2012). Andere Forschungsgruppen kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Patienten der transapikalen Gruppe mehr Komorbiditäten aufwiesen (Eltchaninoff et al 2011, Himbert et al 2009, Moat et al 2011, Walther et al 2007, Webb et al 2009). Auch anhand der hier

vorliegenden Daten lässt sich schließen, dass die Patienten, die eine transapikale TAVI erhalten haben, noch morbider waren als Patienten in den beiden anderen Gruppen.

Trotz der Unterschiede bei Begleiterkrankungen und Mortalitätsraten fiel die Risikoberechnung für die drei Zugangswege ähnlich aus. Der STS-Score und der Log. Euroscore II zeigten zwar höhere Punktwerte für die transapikale Gruppe, der Unterschied war allerdings gering. In anderen Arbeiten, wie z.B. bei Himbert et al und Webb et al waren die Punktwerte aus STS-Score und Log. Euroscore in der transapikalen Gruppe am höchsten und stimmten so mit der höheren Mortalität in dieser Gruppe überein (Himbert et al 2009, Webb et al 2009).

Die prozedurspezifischen und hämodynamischen Parameter zeigten für alle drei Zugangswege ähnliche Ergebnisse. Die verwendeten Klappengrößen, die vorher gemessene EF und die AÖF unterschieden sich kaum. Auffällig war lediglich ein deutlich niedrigerer Aortenklappengradient (AVG) in der transaortalen Gruppe. Außerdem musste in dieser Gruppe häufiger nachdilatiert werden. Ansonsten kann davon ausgegangen werden, dass die TAVIs -unabhängig vom Zugangsweg- unter etwa den gleichen Bedingungen durchgeführt wurden.

Die meisten Komplikationen traten nach transaortaler TAVI auf: Myokardinfarkte, Blutungen, einschließlich schwerer und lebensbedrohlicher Blutungen, lagen hier signifikant häufiger vor. Zu Bedenken ist, dass es sich hierbei um die ersten transaortalen Eingriffe am UKSH Kiel handelt. Es ist zu erwarten, dass durch Erfahrungszuwachs die Komplikationsrate bei diesem noch neuartigen Zugangsweg sinkt.

Nach einer transfemorale TAVI kam es häufiger zu vaskulären Ereignissen. Auch Schlaganfälle/TIAs traten in der hier vorgelegten Studie ausschließlich nach transfemorale TAVI auf. Auch bei Himbert und seiner Gruppe wurden Schlaganfälle nur in der transfemorale Gruppe beobachtet (Himbert et al 2009). Das Risiko für Embolien durch Atherome oder Kalkablagerungen ist vermutlich höher bei einer transfemorale TAVI, da die Aorta hier mehr Manipulationen ausgesetzt ist. Das könnte das vermehrte Auftreten eines Schlaganfalls erklären (Webb et al 2009). In der Literatur finden sich verschiedene Ansätze, wie dieses Risiko in Zukunft minimiert werden könnte, wie z.B. durch intensiveres Screening oder schonendere Kathetersysteme (Chiam und Ruiz 2008, Grube et al 2007, Webb 2008). Dieser Trend zu niedrigeren Schlaganfallraten zeigte sich bereits (Barker und Reardon 2014). Auch Wöhrle und seine Gruppe verzeichneten in ihrem Patientenkollektiv keinen einzigen Schlaganfall (Wöhrle et al 2015). In einer groß angelegten Studie von Schymik und seinen Mitarbeitern zeigte sich kein Unterschied mehr zwischen den unterschiedlichen Zugangswegen bezüglich des Vorliegens eines Schlaganfalls (Schymik et al 2014).

Die erwähnten vaskulären Komplikationen und postinterventionellen Schlaganfälle gelten als typische Komplikationen für den transfemorale Zugangsweg und sind auch in anderen TAVI Studien vermehrt bei transfemorale operierten Patienten aufgetreten (Eltchaninoff et al 2011, Himbert et al 2009, Webb et al 2009).

Bemerkenswert ist, dass nach transapikaler TAVI keine der beobachteten Komplikationen besonders häufig zu finden war. Die höheren Mortalitätsraten in dieser Gruppe können daher am ehesten auf die höhere Morbidität und das daraus resultierende höhere Risikoprofil zurückgeführt werden, da weder prozedurabhängige oder hämodynamische Parameter noch die Erkenntnisse über postoperativ aufgetretene Komplikationen in dieser Gruppe eine Erklärung für die höhere Sterberate liefern. Auch Himbert et al zogen diese Schlussfolgerung (Himbert et al 2009).

4.3. Risikostratifizierung bei TAVI-Patienten

Seit der ersten durchgeführten TAVI-Prozedur im Jahre 2002 konnten die Ergebnisse durch technischen Fortschritt und wachsende Erfahrung bei der Durchführung stetig verbessert werden (Cribier et al 2002, Brown et al 2009). Trotzdem verbleibt noch eine 1-Jahres Mortalität von > 20% (Smith et al 2011). Besonders im ersten Jahr nach der Prozedur fällt die Mortalität hoch aus (Moat et al 2011). Laut Leitlinien soll ein Patient aber nur dann einer TAVI zugeführt werden, wenn von einer Überlebenszeit > 1 Jahr und einer Verbesserung der Lebensqualität ausgegangen werden kann (Vahanian et al 2012). Daher ist die präprozedurale Risikoevaluation von großer Bedeutung. Bisher liegen nur wenig Daten speziell für TAVI-Patienten vor (Gotzmann et al 2013). Aktuell werden Scores genutzt um Hochrisikopatienten zu identifizieren. Diese Risikoscores werden vor verschiedensten kardiologischen Eingriffen berechnet und sind nicht speziell für die TAVI-Prozedur konzipiert. Obwohl ein Nutzen für die TAVI-Patienten bereits gezeigt werden konnte, scheinen die Risikoscores als alleinige Grundlage nicht ausreichend (O'Brian et al 2008, Roques et al 2003). Piazza et al berichteten, dass der STS-Score und der Log. Euroscore keine zufriedenstellende Risikodiskriminierung unter den TAVI-Patienten leisten. Silaschi und seine Gruppe zeigten ebenfalls unzureichende Ergebnisse bei der Risikodiskriminierung für den STS-Score, den Log. Euroscore und den Log. Euroscore II (Piazza et al 2010, Silaschi et al 2014). Daher wird nun mehr Wert auf die individuelle klinische Einschätzung der Patienten gelegt und die Risikoscores als unterstützende Hilfsmittel genutzt (Vahanian et al 2012).

In der hier vorgelegten Studie ließ sich allerdings für alle drei Risikoscores ein Zusammenhang zur Mortalität nach TAVI finden. In der multivariaten Analyse zeigte jedoch

lediglich der Log. Euroscore eine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit der Patienten. Dieser Score ist ein seit Jahren etabliertes Modell für Risikoberechnung bei kardiologischen Eingriffen und Operationen (Nashef et al 2002). In Europa ist es der am häufigsten verwendete Risikoscore (Metzler et al 2011). Der Zusammenhang von STS Score und Log. Euroscore II zur Mortalität nach TAVI war in dieser Analyse nicht signifikant. Damit entsprechen unsere Ergebnisse den Feststellungen der o.g. Forschungsgruppen (Piazza et al 2010, Silaschi et al 2014).

Um die präprozedurale Risikoevaluation der TAVI-Patienten zu optimieren, wurden bereits verschiedene Parameter identifiziert, die einen prognostischen Wert für das Outcome nach TAVI zeigten. Aung et al zeigten den Zusammenhang mit einer gesteigerten Erythrozytenverteilungsbreite (EVB) und Gotzmann und seine Gruppe die Assoziation von präprozeduralem Hämoglobinwert, erniedrigtem Aortenklappengradient und erhöhtem linksventrikulären Durchmesser zu verschlechtertem Outcome nach TAVI. Seiffert et al fanden heraus, dass BMI, GFR, Hämoglobin, pulmonale Hypertension, Aortenklappengradient und EF mit Mortalität nach TAVI assoziiert waren (Aung et al 2013, Gotzmann et al 2013, Seiffert et al 2014). In dieser Studie korrelierten ein bestehendes Vorhofflimmern/-flattern und eine COPD als unabhängige Risikofaktoren mit postprozeduraler Mortalität. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in anderen Arbeiten gefunden werden. Sannino et al zeigten, dass ein vorbestehendes Vorhofflimmern/-flattern mit signifikant erhöhter Langzeit-Mortalität assoziiert war (Sannino et al 2015). Götzmann und seine Gruppe untersuchten den Einfluss von COPD auf das Outcome nach TAVI und stellten -mit dieser Studie übereinstimmend- fest, dass eine COPD ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Sterblichkeit nach TAVI war (Götzmann et al 2015).

Eine weitere Korrelation zu Mortalität konnte in der hier vorgelegten Studie für die nach VARC-2 definierten, postoperativen renalen Komplikationen gezeigt werden. Nuis et al fanden heraus, dass eine schlechte Nierenfunktion nach TAVI ein Prädiktor für die kurz- und langfristige Sterblichkeit der TAVI-Patienten war (Nuis et al 2012).

Auch Biomarkermessungen spielen mittlerweile eine bedeutende Rolle bei der Risikostratifizierung von TAVI-Patienten, nachdem der prognostische Nutzen bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen schon vor längerer Zeit gezeigt wurde. López-Otero et al berichteten von guten Ergebnissen des Biomarkers NTproBNP für die Abschätzung von Überlebenszeiten nach TAVI (López-Otero et al 2013). Daneben konnten auch hsTnT und GDF15 als Prädiktoren für schlechtes Outcome nach TAVI identifiziert werden (Frank et al 2013, Krau et al 2015). Parencia und seine Gruppe fanden heraus, dass Malondialdehyd, ein

Marker für oxidativen Stress, prognostischen Nutzen für die Vorhersage von 30-Tage Mortalität und 1-Jahres Mortalität nach TAVI bringt (Parencia et al 2012).

4.4. Rolle von Osteopontin bei der Risikostratifizierung von TAVI-Patienten

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf dem Biomarker Osteopontin (OPN) als möglicher neuer Risikoindikator. Es zeigten sich signifikant höhere Werte für die AKS-Patienten im Vergleich zu einer herzgesunden Kontrollgruppe (675 ng/ml, Q1, Q3: 488,5-990,5 vs. 386 ng/ml, Q1, Q3: 324,5 – 458, $p < 0,001$). Diese Korrelation von erhöhten OPN-Werten und einer vorliegenden AKS konnte auch in anderen Arbeiten gezeigt werden (Grau et al 2012, Yu et al 2009).

Rosenberg et al berichteten von erhöhten OPN-Werten bei Herzinsuffizienz Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion (Rosenberg et al 2008). Auch in der hier vorliegenden Studie konnte ein Trend zur Korrelation mit verschlechterter linksventrikulärer EF gefunden werden ($p=0,073$). Eine reduzierte EF resultiert häufig aus einem insuffizienten Herzen. Ursächlich für die Insuffizienz kann dabei, neben anderen Gründen, die gesteigerte Druckbelastung durch eine AKS sein. Ein insuffizientes Herz schafft es nicht mehr, das benötigte Herzzeitvolumen zu fördern, was zu kardialen Stress führt. Dass unter kardialen Stresssituationen die OPN-Expression in myokardialen Zellen steigt, ließ sich bereits in verschiedenen Tiermodellen bestätigen (Matsui et al 2004, Okamoto et al 2007, Singh et al 1999).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ein präprozedural erhöhter OPN-Wert mit einer gesteigerten Mortalität nach TAVI assoziiert ist. Diese Assoziation ist nicht signifikant für die 30-Tage Mortalität ($p=0,212$), aber signifikant für die Mortalität, die unabhängig von einer definierten Zeit im Nachbeobachtungszeitraum von im Median 349 Tage (Q1, Q3: 106-659,5) gemessen wurde ($p=0,002$).

Weiterhin traten fast alle hier verzeichneten postprozeduralen Komplikationen häufiger bei Patienten mit erhöhtem OPN auf. Nur Schlaganfälle waren vermehrt in der Gruppe der unteren drei Quartile zu finden. Signifikant zeigte sich der Zusammenhang zu erhöhten OPN-Werten für renale Komplikationen nach TAVI ($p=0,006$). Renale Ereignisse waren, wie zuvor schon berichtet, in dieser Arbeit die einzigen postoperativen Komplikationen, die auch signifikant mit reduziertem Überleben nach TAVI assoziiert waren.

Die Assoziation von erhöhten OPN-Werten zu gesteigerter Mortalität und vermehrt auftretenden postoperativen Komplikationen spiegelte sich ebenfalls in den Risikoscores wieder. Sowohl der Log. Euroscore als auch der STS-Score zeigten deutlich höhere Punktwerte für Patienten mit erhöhten OPN-Werten.

Die Morbidität dagegen erwies sich in beiden Gruppen recht ähnlich. Es bestand kein Zusammenhang von erhöhten OPN-Werten und vermehrt vorliegenden Begleiterkrankungen. Eine KHK und pAVK waren sogar häufiger bei Patienten in den unteren Quartilen, entsprechend der Kategorie 0 zu finden. Feststellen ließ sich allerdings eine signifikante Assoziation von erhöhten OPN-Werten zu einem bestehenden Vorhofflimmern/-flattern ($p=0,003$). Unter den Begleiterkrankungen der TAVI-Patienten zeigte Vorhofflimmern/-flattern den größten Zusammenhang zu reduziertem Überleben nach TAVI.

In dieser Studie korrelierten erhöhte OPN-Werten mit erhöhten NTproBNP Werten ($p=0,330$). NTproBNP gilt als etablierter Biomarker im Rahmen von kardiovaskulären Erkrankungen, und erhöhte Werte zeigten auch in dieser Arbeit eine deutliche Assoziation zu reduziertem Überleben nach TAVI ($p=0,035$). Diese Assoziation konnte bereits von verschiedenen Forschungsgruppen gezeigt werden: Kefer et al beschrieben einen signifikanten Zusammenhang von erhöhten NTproBNP- Werten und schwerwiegenden Komplikationen sowie zur Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage (Kefer et al 2010). Auch Frank und seine Gruppe fanden einen signifikanten Zusammenhang zu schlechtem Outcome nach TAVI (Frank et al 2013). Koskinas et al zeigten, dass präprozedural erhöhte NTproBNP- Werte auch im weiteren Verlauf noch signifikant mit der 2-Jahres Mortalität assoziiert waren (Koskinas et al 2015).

Diese Studie zeigte aber, dass OPN bei der Risikostratifizierung von TAVI-Patienten NTproBNP überlegen war. In einer univariaten Analyse konnten beide Biomarker eine signifikante Assoziation von erhöhten Werten zu schlechtem Outcome nach TAVI aufweisen, in einem multivariaten Modell dagegen stellte sich nur OPN als unabhängiger Prädiktor von Überlebenszeit heraus ($p=0,006$). NTproBNP war nicht mehr signifikant. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Frank und seine Gruppe, die in einem multivariaten Modell erhöhte NTproBNP-Werte mit weiteren mortalitätsassoziierten Risikofaktoren wie einem erhöhten Log.Euroscore und erhöhten hsTnT-Werten verglichen (Frank et al 2013). In der Studie von Pfister et al konnte gar kein Zusammenhang von erhöhten NTproBNP-Werten und der dort gemessenen 2-Monats-Mortalität gefunden werden (Pfister et al 2010).

OPN erwies sich somit als potenter Biomarker, der weitere prognostische Informationen für TAVI-Patienten erbringt. Rosenberg et al hatten zuvor schon gezeigt, dass mithilfe von OPN-Werten eine Abschätzung der Überlebenszeit von Herzinsuffizienz Patienten getroffen werden kann. In der hier vorliegenden Arbeit konnte dieser prognostische Nutzen nun auch für die Risikoeinschätzung von TAVI Patienten gezeigt werden. Da bisher nur wenig Informationen speziell für diese Patienten vorliegen, sollte ausgehend von den hier gezeigten Ergebnissen weitere Forschung zum Nutzen der OPN Messung vor TAVI betrieben werden.

Anhand erhöhter präprozeduraler OPN-Werte könnten Patienten mit hohem Risiko für postprozedurale Komplikationen und Mortalität identifiziert werden. In der PARTNER Studie konnte gezeigt werden, dass diese Patienten keinen Vorteil durch eine TAVI Prozedur gegenüber einer konservativen Therapie gewinnen (Makkar et al 2012).

Neben OPN gibt es weitere erfolgsversprechende Biomarker für TAVI-Patienten wie NTproBNP, hsTNT, GDF15 und Malondialdehyd (Frank et al 2013, Krau et al 2015). López-Otero et al 2013, Parencia et al 2012). In zukünftigen Studien sollten diese Biomarker miteinander verglichen werden, um den potentesten Marker zu identifizieren. Weiterhin sollten zusätzliche Studien zum Einfluss präprozeduraler klinischer Risikofaktoren durchgeführt werden, um die Datenlage zu verbessern. So ließe sich ein neuartiges System für die Risikoevaluation von TAVI-Patienten entwickeln, das die, - bezogen auf Mortalität und Morbidität, einflussreichsten Begleiterkrankungen, Laborparameter und Biomarker mit einbezieht. Die ausgewählten Parameter sollten unabhängig von den anderen Risikofaktoren erhöhte Mortalität prognostizieren können. Dass OPN ein unabhängiger Prädiktor von Überlebenszeit bei TAVI-Patienten, neben NTproBNP und bekannten Risikoscores ist, konnten wir hier bereits zeigen.

5. Zusammenfassung

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AKS) ist eine der bedeutendsten kardiovaskulären Erkrankungen der westlichen Welt und stellt den Hauptgrund für einen Aortenklappenersatz dar. Viele AKS-Patienten weisen ein hohes Alter und schwere Begleiterkrankungen auf, sodass ein erhöhtes operatives Risiko besteht. Mit der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) steht seit einigen Jahren ein schonenderes Verfahren für diese Patienten zur Verfügung. Im Rahmen der Evaluation für eine TAVI-Prozedur stellt die präprozedurale Risikostratifizierung nach wie vor eine Herausforderung dar. Bisher werden insbesondere die klinische Einschätzung, Kenntnisse über bestehende Begleiterkrankungen und etablierte Risikoscores genutzt, um Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer TAVI-Prozedur profitieren könnten. Ein Risikostratifizierungs-System speziell für TAVI-Patienten steht bisher noch nicht zur Verfügung. Bei dem Versuch die Risikoevaluation zu optimieren, kommt Biomarkern eine potentiell bedeutsame Rolle zu.

Ziel dieser Arbeit war es, zunächst weitere Informationen zur TAVI-Prozedur, insbesondere zur Patientenpopulation und den verschiedenen Zugangswegen zu erhalten. Im Rahmen der Risikostratifizierung sollten mortalitäts-assoziierte Parameter identifiziert werden. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Untersuchung des Biomarkers Osteopontin (OPN) und der Fragestellung, ob OPN als prognostischer Marker für die Evaluation von TAVI-Patienten geeignet ist.

In die hier vorliegende Studie wurden 217 Patienten eingeschlossen, die unter einer schweren AKS litten und eine TAVI am UKSH in Kiel erhalten hatten. Präprozedural wurden grundlegende Charakteristika wie Alter und Geschlecht, Begleiterkrankungen, Ergebnisse von Risikoscores, hämodynamische Untersuchungsergebnisse, prozedurspezifische Parameter und Blutwerte erhoben. Diese Parameter wurden im Hinblick auf Unterschiede beim Zugangsweg (transapikal, transaortal, transfemoral) und der Höhe der OPN-Werte untersucht. Mithilfe von Log Rank Test und Cox-Regressionsanalyse wurden mortalitäts-assoziierte Faktoren identifiziert und verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter OPN-Wert ein unabhängiger Prädiktor von Überlebenszeit bei TAVI-Patienten ist. Der Biomarker NTproBNP wies zwar ebenfalls eine starke Assoziation von erhöhten Werten zu verkürztem Überleben nach TAVI auf, zeigte aber in diesem Patientenkollektiv kein signifikantes Ergebnis der multivariaten Testung. Als weitere unabhängige Prädiktoren stellten sich heraus: ein bestehendes Vorhofflimmern/-flattern, eine COPD, der Log. Euroscore und der transaortale Zugang –verglichen mit transapikalem und transfemoralem Zugangsweg. Patienten mit erhöhten OPN-Werten litten signifikant häufiger an einem Vorhofflimmern/-flattern als Patienten mit niedrigeren Werten.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von erhöhten OPN-Werten und postprozedural auftretenden renalen Komplikationen, die selbst auch mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert waren.

Neben OPN und NTproBNP gibt es noch weitere Biomarker, die prognostischen Nutzen für TAVI-Patienten erbringen könnten. In weiterführenden Studien sollten diese Biomarker untereinander verglichen werden um den potentesten Prädiktor von Überlebenszeit nach einer TAVI-Prozedur zu identifizieren. Dieser Biomarker könnte dann, neben weiteren Kriterien wie Begleiterkrankungen oder Laborparametern in ein Risikostratifizierungs-System für TAVI-Patienten mit einbezogen werden und die präprozedurale Identifizierung von Hochrisikopatienten optimieren.

6. Literaturverzeichnis

Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. (1990): Transluminal catheter implantation of a new expandable artificial cardiac valve (the stent—valve) in the aorta and the beating heart of closed chest pigs (Abstract). *Eur Heart J*, 11 (Suppl), 224a.

Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. (1992): 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*, 13, 704-708
Baumgartner H, Otto CM. (2009): Aortic stenosis severity: do we need a new concept? *J Am Coll Cardiol*, 54(11), 1012-1013

Aung N, Dworakowski R, Byrne J, Alcock E, Deshpande R, Rajagopal K, Brickham B, Monaghan MJ, Okonko DO, Wendler O, Mccarthy PA. (2013): Progressive rise in red cell distribution width is associated with poor outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*, 99(17), 1261-1266

Barker CM, Reardon MJ. (2014): The CoreValve US pivotal trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*, 26(3), 179-186

Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, Fabri BM, Au J, Jones M, Bridgewater B. (2006): The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart*, 92(12), 1817-1820

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J. (2000): Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*, 102(7), 813-816

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. (2000): Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthesis conduit with valve dysfunction. *Lancet*, 356, 1403-1405

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee Kanu, Leon AC, Faxon DP, Freed MD (2006): ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 48 (3), e1-148

Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. (2009): Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(1), 82-90

Chang HH, Chen IM, Chen PL, Hsu TL, Lin SM, Chen YH. (2015): Comparison of balloon-expandable valves versus self-expandable valves in high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Chin Med Assoc*, 78(6), 331-338

Chiam PT, Ruiz CE. (2008): Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: assessing results, judging outcomes, and planning trials: the interventionalist perspective. *JACC Cardiovasc Interv*, 1(4), 341-350

Chiappini B CN, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. (2004): Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg*, 78, 85-89

Chorianopoulos E, Krumdorf U, Geis N, Pleger ST, Giannitsis E, Katus HA, Bekeredjian R. (2014): Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol*, 103(1), 65-72

Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, De Laroche R, Doyle D, Masson JB, Bergeron S, Bertrand OF, Rodés-Cabau J. (2009): Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 53(20), 1883-1891

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. (2002): Percutaneous transcatheter of an Aortic Valve Prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106, 3006-3008

Czarny MJ, Resar JR. (2014): Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*, 8(Suppl 1), 15-24

Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Lung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavié A, Guéret P. (2011): Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*, 32(2), 191-197

Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, Zahn R. (2009): Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Kardiologie*, 3, 199-206

Frank D, Stark S, Lutz M, Weissbrodt A, Freitag-Wolf S, Petzina R, Rosenberg M, Lutter G, Frey N. (2013): Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol*, 169(3), e38-39

Gaggin HK, Januzzi JL Jr. (2013): Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*, 1832(12), 2442-2450

Gotzmann M, Knoop H, Ewers A, Mügge A, Walther JW. (2015): Impact of lung diseases on morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: Insights from spirometry and body plethysmography. *Am Heart J*, 170(4), 837-842

Gotzmann M, Thiessen A, Lindstaedt M, Mügge A, Ewers A. (2013): Left atrial diameter, aortic mean gradient, and hemoglobin for risk stratification in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Cardiol*, 36(4), 228-234

Grau JB, Poggio P, Sainger R, Vernick WJ, Seefried WF, Branchetti E, Field BC, Bavaria JE, Acker MA, Ferrari G. (2012): Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease. *Ann Thorac Surg*, 93(1), 79-86

Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Walther T, Zickmann B, Iversen S, Felderhoff T, Cartier R, Bonan R. (2007): Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 50(1), 69-76

Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Iung B, Ducrocq G, Detaint D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Francis F, Ibrahim H, Nataf P, Vahanian A. (2009): Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 54, 303–311

Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoun JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD, Harrington RA, Bhatt DL, Ferrari VA, Fisher JD, Garcia MJ, Gentile F, Gilson MF, Hernandez AF,

Jacobs AK, Moliterno DJ, Weitz HH. (2012): 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: Developed in collaboration with the American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Failure Society of America, Mended Hearts, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(3), e29-84

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24(13), 1231-1243

lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. (2005): Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 26(24), 2714-2720

Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium-2. (2013): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 145 (1), 6-23

Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W. (1991): Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation*, 83(3), 902-912

Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaecker A, Vanoverschelde JL. (2010): Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 106(12), 1782-1786

Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, Praz F, Stortecky S, Pilgrim T, Buellesfeld L, Jüni P, Windecker S, Wenaweser P. (2015): Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.*, 116(10), 1560-1565

Krau NC, Lünstedt NS, Freitag-Wolf S, Brehm D, Petzina R, Lutter G, Bramlage P, Dempfle A, Frey N, Frank D. (2015): Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail*, 17(9), 945-955

Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Hamm C. (2015): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologe*, 9, 11-26

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363 (17), 1597-1607

Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. (1993): Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 21(5), 1220-1225

López-Otero D, Trillo-Nouche R, Gude F, Cid-Álvarez B, Ocaranza-Sanchez R, Alvarez MS, Lear PV, Gonzalez-Juanatey JR. (2013): Pro B-type natriuretic peptide plasma value: a new criterion for the prediction of short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*, 168(2), 1264-1268

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363 (17), 1597-1607

Lutter G, Kuklinski D, Berg G, von Samson P, Juergen M, Handke M, Uhrmeister P, Beyersdorf F. (2002): Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123, 768-776

Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B. (1991): Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*, 37(6), 845-852

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 347(3), 161-167

Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB. (2012): Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 366, 1696-1704

Marumoto A, Nakamura Y, Kishimoto Y, Saiki M, Nishimura M. (2013): Optimal timing of aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis. *Surg Today*, 44(1), 84-93

Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, Liu L, Morimoto J, Rittling SR, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T. (2004): Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 43(6), 1195-1201

Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. (2002): Osteopontin--a molecule for all seasons. *QJM*, 95(1), 3-13

Metzler B. (2011): SYNTAX-, STS- und EuroSCORE – Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology*, 18 (11-12), 355-361

Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. (2011): 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*, 58(20), 2130-2138

Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB; EurpSCORE Project Group. (2002): Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 22(1), 101-105

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. (2006): Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368(9540), 1005-1011

Nuis RJ, Rodés-Cabau J, Sinning JM, van Garsse L, Kefer J, Bosmans J, Dager AE, van Mieghem N, Urena M, Nickenig G, Werner N, Maessen J, Astarci P, Perez S, Benitez LM, Dumont E, van Domburg RT, de Jaegere PP. (2012): Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 5(5), 680-688 O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL,

DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. (2009): The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 88(1 Suppl), 23-42

Okamoto H. (2007): Osteopontin and cardiovascular system. *Mol Cell Biochem*, 300(1-2), 1-7

Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. (1999): Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 341, 142-147

Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW. (1994): Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*, 89(2), 642-650

Panchal HB, Ladia V, Amin P, Patel P, Veeranki SP, Albalbissi K, Paul T. (2012): A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using edwards valve for severe aortic stenosis. *Am Heart J.*, 164(1), 102-110

Parenica J, Nemec P, Tomandl J, Ondrasek J, Pavkova-Goldbergova M, Tretina M, Jarkovsky J, Littnerova S, Poloczek M, Pokorny P, Spinar J, Cermakova Z, Miklik R, Malik P, Pes O, Lipkova J, Tomandlova M, Kala P. (2012): Prognostic utility of biomarkers in predicting of one-year outcomes in patients with aortic stenosis treated with transcatheter or surgical aortic valve implantation. *PloS one*, 7(12), e48851

Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. (2005): Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 111(24), 3290-3295

Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. (2010): Demographic change and disease rates: a projection until 2050. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 53(5), 417-426

Pfister R, Wahlers T, Baer FM, Scherner M, Strauch J, Erdmann E. (2010): Utility of NT-pro-BNP in patients undergoing transapical aortic valve replacement. Clin Res Cardiol 201099, 301-307

Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, Ramondo A, Ussia G, Wenaweser P, Windecker S, Laborde JC, de Jaegere P, Serruys PW. (2008): 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, 4(2), 242-249

Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW. (2010): Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system- a Bern-Rotterdam Study. Am Heart J, 159(2), 323-329

Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, De Larochelière R, Doyle D, Côté M, Villeneuve J, Bertrand OF, Larose E, Manazzoni J, Pibarot P, Dumont E. (2011): Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol, 57(20), 1988-1999

Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. (2003): The logistic EuroSCORE. European heart journal, 24(9), 881-882

Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, Juenger C, Frank D, Remppis A, Giannitsis E, Katus HA, Frey N. (2008): Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 1(1), 43-49

Ross J, Braunwald E. (1968): Aortic stenosis. *Circulation*, 38(1 Suppl), 61–7

Ruparelia N, Latib A, Buzzatti N, Giannini F, Figini F, Mangieri A, Regazzoli D, Stella S, Sticchi A, Kawamoto H, Tanaka A, Agricola E, Monaco F, Castiglioni A, Ancona M, Cioni M, Spagnolo P, Chieffo A, Montorfano M, Alfieri O, Colombo A. (2014): Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation from a Single High-Volume Center (The Milan Experience). *Am J Cardiol.*, 114 (12), 1882-1890

Sack S, Naber C, Kahlert P, Malyar N, Gutersohn A, Eggebrecht H, Ley R, Jacob HG, Erbel R. (2005): Percutaneous heart valve implantation in the aortic position. *J Herz*, 30, 433-437

Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, Perrino C, Stabile E, Losi MA, Galderisi M, Izzo R, de Simone G, Trimarco B, Esposito G. (2015): A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 11(7), pii: 20150323-05

Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V. (2012): Aortic stenosis: a contemporary review. *Am J Med Sci*, 343(6), 490-496

Schaefer A, Treede H, Schoen G, Deuschl F, Schofer N, Schneeberger Y, Blankenberg S, Reichenspurner H, Schaefer U, Conradi L. (2016): Improving outcomes: case-matched comparison of novel second-generation versus first-generation self-expandable transcatheter heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 117 (5), 813-819

Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kübler W. (1982): The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*, 66(5), 1105-1110

Schymik G, Würth A, Bramlage P, Herbinger T, Heimeshoff M, Pilz L, Schymik JS, Wondraschek R, Süsselbeck T, Gerhardus J, Luik A, Gonska BD, Posival H, Schmitt C, Schröfel H. (2002): Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 22(1), 101-105

Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, Ghanem A, Kempfert J, Hammerstingl C, Ojeda FM, Kim WK, Koschyk DH, Schirmer J, Baldus S, Grube E, Mollmann H, Reichenspurner H, Nickenig G, Blankenberg S, Diemert P, Treede H, Walther T, Werner N, Schnabel RB. (2014): Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 103(8), 631-640

Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, Schnabel R, Schön G, Blankenberg S, Reichenspurner H, Diemert P, Treede H. (2015): Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *Thorac Cardiovasc Surg*, 63(6), 472-478

Singh K, Sirokman G, Communal C, Robinson KG, Conrad CH, Brooks WW, Bing OH, Colucci WS. (1999): Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension*, 33(2), 663-670

Sinning JM, Horack M, Grube E, Gerckens U, Erbel R, Eggebrecht H, Zahn R, Linke A, Sievert H, Figulla HR, Kuck KH, Hauptmann KE, Hoffmann E, Hambrecht R, Richardt G, Sack S, Senges J, Nickenig G, Werner N. (2015): The impact of peripheral arterial disease on early outcome after transcatheter aortic valve implantation: results from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry. *Int J Cardiol.*, 195, 171-175

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. (2011): Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364(23), 2187-2198

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. (1997): Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol*, 29(3), 630-634

Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. (2015): Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 65(20), 2184-2194

Vahanian A, Alfieri O R, Al-Attar N, Attunes M J, Box J, Cormier B, Cribier A, De Jaeger P, Fournier G, Appertain A P, Kodak J, Legate S, Masan F, Moat N, Mohr F-W, Natal P, Petard L, Schafer J, Tornos P, Tosco M, van Hoot B, von Seeger L K, Walther T. (2008): Transcatheter valve implantation for Patients with aortic Stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in Collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 29, 1463-1470

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab

R, Lip GY, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. (2012): 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 J Cardiothorac Surg*, 42 (4), 1-44

Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, Doss M, Borger MA, Schuler G, Glogar D, Fehske W, Wolner E, Mohr FW, Mack M. (2007): Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation*, 116, 1240–1245

Wang KX, Denhardt DT. (2008): Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev*, 19(5-6), 333-345

Webb JG. (2008): Percutaneous aortic valve replacement will become a common treatment for aortic valve disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 1(2), 22-26

Webb JG, Altwegg L, Masson JB, Al Bugami S, Al Ali A, Boone RA. (2009): A new transcatheter aortic valve and percutaneous valve delivery system. *J Am Coll Cardiol*, 53(20), 1855-1858

Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H. (2009): Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 88(2), 468-474

Wöhrle J, Gonska B, Rodewald C, Trepte U, Koch S, Scharnbeck D, Seeger J, Markovic S, Rottbauer W. (2014): Transfemoral aortic valve implantation with the repositionable Lotus

valve compared with the balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve. *Circ Cardiovasc Interv.*, 8(1)

Yu PJ, Skolnick A, Ferrari G, Heretis K, Mignatti P, Pintucci G, Rosenzweig B, Diaz-Cartelle J, Kronzon I, Perk G, Pass HI, Galloway AC, Grossi EA, Grau JB. (2009): Correlation between plasma osteopontin levels and aortic valve calcification: potential insights into the pathogenesis of aortic valve calcification and stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(1), 196-199

Yuan SM, Wang J, Huang HR, Jing H. (2011): Osteopontin expression and its possible functions in the aortic disorders and coronary artery disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 26, 173-182

Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J. (2011): Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*, 32(2), 198-204

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der am UKSH verwendeten Zugangswege für TAVI

(Quelle: Fa. Edwards Lifesciences Services GmbH)

Abb. 2: Edwards SAPIEN 3™ transcatheter heart valve und Edwards SAPIEN XT™ transcatheter heart valve

(Quelle: Fa. Edwards Lifesciences Services GmbH)

Abb. 3: Kaplan-Meier Kurve: Überleben aller Patienten

Abb. 4a: Kaplan-Meier Kurve NTproBNP

Abb. 4b: Kaplan-Meier Kurve OPN

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Echokardiographische Einteilung der Schweregrade einer AKS

(Quelle: Bonow et al 2006)

Tabelle 2: Gesamte Patientenpopulation

Tabelle 3: Vergleich der Zugangswege

Tabelle 4: Vergleich nach Osteopontinwerten

Tabelle 5: Mortalität- assoziierte Faktoren

Tabelle 6: Überlebenszeitanalyse anhand von univariater und multivariater Cox-
Regressionsanalyse

8. Eigene Publikation

Circulation. 2014; 130: A19365

The novel biomarker Osteopontin predicts adverse outcome in patients undergoing treatment of severe aortic stenosis (TAVI)

Lutz M^{1,3}, Ingersleben N¹, Rosenberg M^{1,3}, Freitag-Wolf S², Brehm D¹, Frey N^{1,3}, Frank D^{1,3}

¹Department of Cardiology and Angiology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

²Institute of Medical Informatics and Statistics, University Medical Center Schleswig-Holstein, University of Kiel, Germany

³DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Lübeck, Kiel, Germany

Background:

Osteopontin (OPN) is an extracellular matrix protein that plays an integral role in myocardial remodeling and was previously shown as an important emerging biomarker in risk evaluation of cardiovascular disease. However, its prognostic value in patients with pressure overload of the left ventricular, caused by symptomatic severe aortic valve stenosis, undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI) remains unclear.

Methods:

N=217 patients undergoing TAVI (using balloon-expandable Edwards Sapien XT prostheses) were included prospectively over a continuous period from Feb. 2011 until Dec. 2013. For all patients a complete clinical data set including biomarkers (OPN and NTproBNP), basic clinical assessment and echocardiography before and 7 days after TAVI was obtained. The primary endpoint was survival time.

During median follow-up of 349d (Q1, Q3: 106-659.5d), a total of 66 deaths occurred, 30d mortality was 6.9%. Mean age was 81.8 years (\pm 6.03 y) and 55.8 % of the patients were

female. Mean log. Euroscore was 25.4% (\pm 17.2%) and mean STS Score was 6.15% (\pm 3.8%).

Results:

Median preprocedural OPN values were significantly elevated in patients with severe aortic valve stenosis compared to healthy controls (675 ng/ml, Q1, Q3: 488.5-990.5 ng/ml vs. 386 ng/ml, Q1, Q3: 324.5 – 458.0, $p < 0.001$). Increased OPN levels before TAVI (upper quartile compared to lower three quartiles) revealed a HR of 2.151 (CI 1.31-3.531, $p = 0.002$) for reduced survival.

Multivariate Cox regression analysis including NTproBNP, postprocedural aortic regurgitation, atrial fibrillation, clinical risk scores and preprocedural left ventricular function (EF) demonstrates that OPN is even superior to NTproBNP and preprocedural EF in predicting adverse prognosis, showing a HR of 1.826 (CI 1.096-3.044, $p = 0.021$).

Conclusions:

Elevated OPN levels predict adverse outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVI. OPN is superior to the established biomarker NTproBNP in risk stratification of patients undergoing TAVI.

9. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Norbert Frey, Leiter der Klinik für Kardiologie und Angiologie des UKSH Kiel für die Überlassung des Promotionsthemas bedanken.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Derk Frank danke ich für die interessante Themenstellung und für eine qualifizierte Betreuung dieser Arbeit über insgesamt vier Jahre.

Ein weiterer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe für eine angenehme Arbeitsatmosphäre und unserer Statistikerin Dr. Sandra Freitag-Wolf für ihre Unterstützung.

Nora Krau und Wiebke Köhler danke ich besonders für eine hervorragende Team-Arbeit bei der Datenerhebung.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Nora v. Ingersleben
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdaten	8. November 1987 in München

Schulische Ausbildung/ Studium

1994 – 1998	St. Brigida-Grundschule, Legden
1998 – 2007	Alexander-Hegius-Gymnasium, Ahaus 16. Juni 2007: Abitur
10/2007 – 07/2008	Universität Bonn, Studentin der Biologie
04/2009 – 03/2010	Justus-Liebig-Universität Gießen, Studentin der Zahnmedizin
04/2010 – 03/2011	Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Studentin der Medizin März 2011: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2011 – 07/2015	Christian-Albrechts-Universität Kiel, Studentin der Medizin April 2014: 2..Abschnitt der ärztlichen Prüfung, schriftliche Prüfung Juni 2015: 2..Abschnitt der ärztlichen Prüfung, mündliche Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

seit 01/2016	Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin am Lukaskrankenhaus in Neuss
--------------	--