

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

**Die prognostische Bedeutung des langfristigen Verlaufs  
vom hochsensitiven Troponin T in Patienten  
nach TAVI**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität Kiel

vorgelegt von  
**Vincent Patrick Winkler**  
aus **Malsch**  
Kiel **2020**

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Derk Frank Klinik für Innere Medizin III
  2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Dominik Schulte, Klinik für Innere Medizin I
- Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2021

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 13.09.2021

gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig  
(Vorsitzende des Promotionsausschusses)

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Aortenstenose .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie .....	1
1.1.2 Symptomatik.....	2
1.1.3 Diagnostik und Schweregradeinteilung .....	2
<b>1.2 Indikation für einen Klappenersatz.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Differentialindikation zwischen TAVI und chirurgischem Aortenklappenersatz .....	5
<b>1.3 Biomarker – kardiales Troponin.....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Entwicklung der Prozedur.....</b>	<b>10</b>
1.4.1 Erste TAVI am Menschen .....	10
1.4.2 Erste Studien.....	10
1.4.3 Weiterentwicklung der Prozedur.....	11
1.4.4 Erste Empfehlungen und Register.....	12
1.4.5 Aktuelle Studien .....	13
<b>1.5 Ziel dieser Arbeit .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Patientenevaluation .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3 Datenerfassung .....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Präprozedurale Datenerfassung.....	16
2.3.2 Postprozedural Datenerfassung – Einjahres-Follow-up.....	18
<b>2.4 Die Prozedur .....</b>	<b>19</b>
2.4.1 OP-Team.....	19
2.4.2 Zugangswege.....	19
2.4.2.1 Durchführung transfemoral .....	20
2.4.2.2 Durchführung transapikal .....	21
2.4.2.3 Durchführung transaortal .....	21
2.4.3 Klappenprothesen .....	22
<b>2.5 Statistik .....</b>	<b>23</b>
2.5.1 Unterteilung der Patientenkohorte .....	23
2.5.2 Auswertung .....	24

<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 Charakterisierung der gesamten Kohorte</b> .....	<b>26</b>
3.1.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores .....	29
3.1.3 Hämodynamische Basisdaten .....	30
3.1.4 Blutwerte und Biomarker.....	31
<b>3.2 Charakterisierung der „Responder“-Gruppe</b> .....	<b>31</b>
3.2.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores .....	31
3.2.2 Nichtkardiale Vorerkrankungen .....	31
3.2.3 Hämodynamische Basisdaten .....	32
3.2.4 Blutwerte und Biomarker.....	32
<b>3.3 Charakterisierung der „Non-Responder“</b> .....	<b>32</b>
3.3.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores .....	32
3.3.2 Nichtkardiale Vorerkrankungen .....	33
3.2.3 Hämodynamische Basisdaten .....	33
3.3.4 Blutwerte und Biomarker.....	34
<b>3.4 Vergleich der Basisdaten „Responder“ versus „Non-Responder“</b> .....	<b>34</b>
3.4.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores .....	34
3.4.2 Nichtkardiale Vorerkrankungen .....	34
3.4.3 Hämodynamische Basisdaten .....	35
3.4.4 Blutwerte und Biomarker.....	35
<b>3.5 Überlebensanalysen</b> .....	<b>36</b>
3.5.1 Log-Rank-Test .....	36
3.5.2 Cox-Regressionsanalyse .....	42
<b>3.6 Basis Charakteristika nach einem Jahr</b> .....	<b>43</b>
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>46</b>
4.1 Zielsetzung.....	46
4.2 Kohorte und Einteilung .....	46
4.3 Vergleich der Basischarakteristika mit großen TAVI-Registerstudien.....	47
4.4 Unterschiede zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“ .....	48
4.5 Mortalitätsassoziierte Faktoren.....	49
4.6 Vergleich mit NT-proBNP basierten Studien .....	51
4.7 Fazit .....	51
4.8 Limitationen.....	52
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>53</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>54</b>

<b>7 Anhang.....</b>	<b>65</b>
<b>8 Publikation.....</b>	<b>70</b>

## Abkürzungsverzeichnis

$\gamma$ -GT	gamma-Glutamyltransferase
$\Delta P_{\text{mean}}$	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
AI	Aorteninsuffizienz
AKE	chirurgischer Aortenklappenersatz
AMI	akuter Myokardinfarkt
AÖF	Aortenöffnungsfläche
aQua	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
AS	Aortenstenose
BAV	Ballonvalvuloplastie
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives-Protein
cTnC	kardiales Troponin C
cTnI	kardiales Troponin I
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
hsTnT	Hochsensitives Troponin T
Indexed AVA	Siehe Indexed aortic valve area
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Kontraindikation
logEuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
LFLG AS	niedrig Fluss, niedrig Gradient; "low-flow, low-gradient" AS
MI	Mitralinsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
PAH	pulmonalerterielle Hypertension
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
$P_{\text{max}}$	maximale transvalvulärer Druckgradient
STS	Society of Thoracic Surgeons
SPA	Systolischer pulmonalerterieller Druck

TA..... transapikale TAVI  
TAO..... transaortale TAVI  
TAVI..... transcatheter aortic valve implantation  
TAX..... transaxilläre TAVI  
TEE..... transösophageale Echokardiographie  
TF-TAVI..... transfemorale TAVI  
TI..... Trikuspidalinsuffizienz  
TTE..... Transthorakale Echokardiographie  
VARC-2..... Valve Academic Research Consortium-2

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Genutzte Zugangswege am UKSH Campus Kiel .....	20
Abb. 2: Edwards SAPIEN 3 – Herzklappe .....	23
Abb. 3: Visuelle Analyse des Quotienten.....	23
Abb. 4: Box-Whisker-Plot - präoperatives hsTnT .....	35
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve „Responder“ und „Non-Responder“, Quotient=1,05.....	38
Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve „Responder“ und „Non-Responder“, Quotient=1.....	39
Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve STS-Score .....	40
Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve LogEuroScore.....	41
Abb. 9: Box-Whisker-Plot - postoperatives hsTnT.....	45

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenstenose (11).....	3
Tabelle 2: Allgemeine und klinische Kriterien zur Beurteilung des peri- und postoperativen Risikos bei Herzklappenpatienten (Modifiziert nach Vahanian et al. (14)).....	7
Tabelle 3: Basischarakteristika.....	27
Tabelle 4: Mortalitätsassoziierte präoperative Faktoren.....	36
Tabelle 5: Multiple Cox-Regressionsanalyse.....	42
Tabelle 6: Basis Charakteristika nach einem Jahr .....	43
Tabelle 7: Übersichtstabelle der Basischarakteristika großer TAVI-Registerstudien:	65

# 1 Einleitung

Die „transcatheter aortic valve implantation“ (TAVI) oder im Deutschen „Transkatheter-Aortenklappen-Implantation“ ist ein minimalinvasiver interventioneller Aortenklappenersatz, bei dem mithilfe eines Linksherzkatheters eine Aortenstenose durch eine Valvuloplastie aufgesprengt und anschließend eine neue Bioklappe implantiert wird (1).

## 1.1 Aortenstenose

Die Aortenklappe trennt die linke Herzkammer von der Aorta und ist damit das Zwischenstück zwischen Herz und großem Blutkreislauf. Durch den Druck in der Systole werden die drei flexiblen Taschenklappen an die Wand der Aorta gedrückt und das Blut verteilt sich im großen Blutkreislauf. Bei einer Aortenstenose ist die Öffnungsfläche der Aortenklappe durch verschiedene Ursachen verringert.

### 1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die drei Hauptursachen der Aortenstenose (AS) finden sich zum einen in pädiatrischen Patienten, hierbei ist die unikuspidale Aortenklappe die häufigste Entität. Zum anderen tritt bei erwachsenen Patienten unter 70 Jahren gehäuft eine Stenose einer bikuspidalen Aortenklappe auf. Weitaus häufiger aber ist die kalzifizierende Aortenklappenstenose, welche das häufigste erworbene Klappenvitium in der westlichen Welt bei Patienten zwischen der siebten und achten Lebensdekade darstellt (2). Wohingegen die rheumatischen Mitralvitien bis heute die häufigste Entität in Entwicklungsländern bleibt (2). Die AS wird heutzutage als entzündliche Erkrankung verstanden, welche in ihrer Entstehung Parallelen zur Arteriosklerose aufweist (3). Die Hauptursache für die Entstehung einer AS ist ein turbulenter Fluss über die Aortenklappe. Hierdurch werden kleinste Endothelschäden verursacht, was durch eine subendotheliale Entzündungsreaktionen und durch die Einlagerung von Lipiden zu einer Kalzifizierung führt (3). Zurückzuführen ist das häufige Auftreten einer AS nicht nur auf den demographischen Wandel, sondern auch auf die Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie, metabolisches Syndrom und Rauchen (4,5). Zusätzlich wurde eine genetische

Prädisposition im Zusammenhang der AS mit einem Polymorphismus im Lipoprotein(a)-Gen nachgewiesen (6). Ein weiterer Grund für eine Aortenstenose ist die rheumatisch bedingte Stenose, beruhend auf einer Kreuzreaktion zwischen Antistreptolysin-Antikörpern und Antigenen des Myokards. Generell ist die Aortenstenose das häufigste Vitium in den Industrienationen. Die Prävalenz beträgt bei den 75-84 Jährigen 2,4% und bei über 85 Jährigen 4% (5).

### 1.1.2 Symptomatik

Mit dem Beginn der Verdickung und Sklerosierung der Taschenklappen sowie ab einer Aortenöffnungsfläche (AÖF) von unter 2 cm<sup>2</sup> spricht man von einer manifesten Aortenstenose (2). Durch die hämodynamisch relevante Stenose erhöht sich die Nachlast des linken Ventrikels und führt zu einer linksventrikulären Hypertrophie, myokardialen Fibrose, systolischen sowie diastolischen Dysfunktion und im Endstadium zu einer Linksherzinsuffizienz (2). Die Stenosen zeigen einen jährlichen Progress von 0,1 cm<sup>2</sup> der AÖF, welcher sich auch in einer Erhöhung des transvalvulären Gradienten von 5-8 mmHg widerspiegelt. Zudem ist die Zunahme der Stenose von den in 1.1.1 genannten Risikofaktoren abhängig, wie zum Beispiel dem bestehenden Stenosegrad und der Nierenfunktion (7,8). Eine klinische Symptomatik manifestiert sich bei den Betroffenen meist erst ab einer hochgradigen Aortenstenose (AÖF unter 1.0 cm<sup>2</sup>). Die typischen Symptome, mit welchen sich die Patienten präsentieren, sind Ruhe- und Belastungsdyspnoe mit Leistungsminderung, Angina pectoris, Synkopen sowie Linksherzinsuffizienzsymptomen wie Lungenstauung oder -ödemen (9). Die Angina-pectoris-Beschwerden sind in erster Linie auf die Nachlaststeigerung mit Ventrikelhypertrophie und dem damit verbundenen erhöhten Sauerstoffbedarf des Ventrikelmyokards zurückzuführen. Patienten mit symptomatischer Aortenstenose, die keiner Klappenersatztherapie zugeführt werden können, haben eine ein Sterblichkeitsrate von bis zu 50,7% im ersten Jahr (10).

### 1.1.3 Diagnostik und Schweregradeinteilung

Zu den oben genannten Symptomen erhärten auch klinische Zeichen die Verdachtsdiagnose Aortenstenose. Dazu gehört ein systolisches Herzgeräusch mit

Punctum maximum über dem zweiten Interkostalraum parasternal rechts. Im EKG zeigen sich gegebenenfalls Linksherzhypertrophiezeichen wie beispielsweise einer Verlagerung der Herzachse nach links und einer vergrößerten R-Zacke in den lateralen Ableitungen. Zudem könnte sich im Röntgenthorax eine vergrößerte Herzsilhouette mit einem erhöhten Herz-Thorax-Quotient abbilden (9). Den beiden letztgenannten Verfahren fällt bei der Diagnostik eine geringe Bedeutung zu. Der derzeitige Goldstandard zur Diagnosesicherung in Deutschland ist die transthorakale oder transösophageale Dopplerechokardiographie zur Darstellung der Herz- und Klappenanatomie (9). Die Stenose wird anhand von mehreren Kriterien eingeteilt. Hierzu werden die errechnete Klappenöffnungsfläche, der mittlere transvalvuläre Druckgradient ( $\Delta P_{\text{mean}}$ ), die Blutflussgeschwindigkeit und die „Indexed aortic valve area“ (Indexed-AVA) genutzt. Die „Indexed-AVA“ ist ein Quotient aus der AÖF dividiert durch Körperoberfläche (11). Ein weiterer Quotient der genutzt wird ist die „Velocity ratio“, welche die prävalvuläre Blutflussgeschwindigkeit in das Verhältnis zur maximalen Blutflussgeschwindigkeit über der Klappe setzt, und somit im Gesunden gegen 1 geht. Eine AÖF zwischen 3-5 cm<sup>2</sup> ist physiologisch (12,13). Zusätzlich muss präoperativ eine Kontrastmittel-Computertomographie zur Ausmessung der Anulusgröße sowie zur Wahl der Klappengröße und des Zugangsweges erfolgen.

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenstenose (11)

Parameter	geringgradige AS	mäßiggradige AS	schwergradige AS
V <sub>max</sub> (m/s)	2,6- 2,9	3,0-4,0	>4,0
$\Delta P_{\text{mean}}$ (mmHg)	<20	20- 40	>40
AÖF (cm <sup>2</sup> )	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Indexed-AVA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> KÖF)	>0,85	0,60-0,85	<0,6
Velocity ratio	>0.5	0,25-0,5	<0,25

Legende: V<sub>max</sub>, maximale Blutflussgeschwindigkeit;  $\Delta P_{\text{mean}}$ , mittlerer transvalvulärer Gradient; AÖF, Aortenklappenöffnungsfläche, KÖF: Körperoberfläche; Indexed-AVA, „Indexed aortic valve area“; Velocity ratio, V<sub>max</sub> subvalvulär dividiert durch V<sub>max</sub> über die Aortenklappe.

Quelle: Baumgartner, H. *et al.* Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 18, 254–275 (2017).

Die graduelle Einteilung der Aortenstenose ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Stenose wird bei einer  $V_{max}$  von 2,6-2,9 m/s geringgradig eingestuft. Der transvalvuläre Gradient liegt nach Definition der „European Society of Cardiology“ (ESC) Definition bei  $<20$  mmHg. Die AÖF bemisst sich auf über  $1,5$   $cm^2$ . Die „Indexed-AVA“ liegt bei  $>0,85$  und die „Velocity ratio“ bei  $>0,5$ . Von einer mittelgradigen Stenose spricht man bei einer AÖF von  $1,0$ - $1,5$   $cm^2$ , einer Blutflussgeschwindigkeit von  $3,0$ - $4,0$  m/s oder einem Druckgradienten von  $20$ - $40$  mmHg. Die „Indexed-AVA“ berechnet sich auf  $0,60$ - $0,85$  und die „Velocity ratio“ auf  $0,25$ - $0,5$ . Eine schweregradige Aortenstenose ist definiert als eine AÖF kleiner  $1,0$   $cm^2$  oder einer „Indexed-AVA“  $<0,6$   $cm^2/m^2$ . Die „Velocity ratio“ berechnet sich auf  $<0,25$ . Die Geschwindigkeit des Blutflusses ist  $>4,0$  m/s und der transvalvuläre Gradient liegt bei  $>40$  mmHg. Eine Sonderform der hochgradigen AS mit einem  $\Delta P_{mean} \leq 40$  mmHg mit einem niedrigen transvalvulärem Flussprofil (Schlagvolumenindex  $<35$  ml/ $m^2$  KÖF) nennt sich „low-flow, low-gradient“ AS (14).

## 1.2 Indikation für einen Klappenersatz

Die ESC gibt in ihrem Positionspapier „2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“ folgende Indikationen zur Versorgung der AS mittels TAVI oder chirurgischem Aortenklappenersatz an (15):

- a. Vorhandensein einer hochgradigen AS (Klasse I Empfehlung, Level B Evidenz)
- b. Vorhandensein einer symptomatischen Niedrig-Fluss- und Niedrig-Gradienten AS, mit reduzierter Ejektions-Fraktion (EF) und Hinweise auf eine kontraktile Reserve. (Klasse I Empfehlung, Level C Evidenz)
- c. Vorhandensein einer symptomatischen Niedrig-Fluss- und Niedrig-Gradienten AS mit normaler EF nach sicherem Nachweis der hochgradigen AS (Klasse IIa Empfehlung, Level C Evidenz)
- d. Vorhandensein einer symptomatischen Niedrig-Fluss, Niedrig-Gradienten AS mit reduzierter EF ohne ein Kontraktile Reserve, falls die

Computertomographie eine hochgradige AS bestätigt. (Klasse IIa Empfehlung, Level C Evidenz)

Kontraindikationen für die Durchführung einer TAVI (16):

Eine absolute Kontraindikation (KI) für eine TAVI am Patienten ist ein Nichtvorhandensein eines Herzteams oder einer kardiochirurgischen Abteilung in der Klinik. Hinzu kommen klinische Kontraindikationen, worunter eine Lebenserwartung unter einem Jahr, andere Klappenerkrankungen, welche chirurgisch behandelt werden können sowie eine nicht zu erwartende Verbesserung der Lebensqualität nach TAVI aufgrund von Komorbiditäten fallen. Unter die anatomischen Kontraindikationen fallen ein inadäquater Anulusdurchmesser  $<18$  mm beziehungsweise  $>29$  mm, sowie ein Thrombus im linken Ventrikel und eine aktive Endokarditis. Die Prozedur darf zudem nicht durchgeführt werden, falls ein erhöhtes Risiko der Obstruktion der Koronarostien, aufgrund von asymmetrischen Kalzifikationen oder aufgrund eines zu geringen Abstandes zwischen den Koronarostien und dem Anulus aortae besteht. Zusätzlich kommen die Begebenheiten des Zugangsweges hinzu. Plaques mit mobilen Thromben in der Aorta ascendens oder dem Aortenbogen kontraindizieren eine TAVI. Ebenfalls den Zugangsweg betreffend, kontraindizieren eine zu geringe Größe, zu starke Kalzifikationen oder Tortuosität der Zugangsgefäße eine TAVI. Die relativen Kontraindikationen sind eine bikuspidale Aortenklappe, eine nicht kalzifizierende Stenose oder eine unbehandelte koronare Herzkrankheit. Ebenfalls kritisch betrachtet werden sollte die Indikationsstellung bei hämodynamisch instabilen Patienten, bei einer linksventrikulären Pumpfunktion von unter 20%, bei schweren pulmonalen Vorerkrankungen oder Unzugänglichkeit des transapikalen Zugangsweges (14).

#### 1.2.1 Differentialindikation zwischen TAVI und chirurgischem Aortenklappenersatz

Die Indikationsstellung für einen Aortenklappenersatz (AKE) folgt den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und soll grundsätzlich eine Verbesserung der Prognose und Lebensqualität als Resultat haben sowie schwerwiegende Komplikationen der Erkrankung vermeiden. Hierbei ist die Entscheidung zwischen TAVI oder chirurgischem AKE präoperativ kritisch zu betrachten und eine individuelle Entscheidungsfindung angezeigt (16). Im Jahr 2009

wurde von der DGK die Empfehlung gegeben, den „STS-Score“ (Society of Thoracic Surgeons) sowie den „logistic EuroSCORE“ (logEuroSCORE) als Indikationsmarker heranzuziehen. Nur Patienten mit einer perioperativen Letalitätsrate von >10%, entsprechend eines STS Scores von >10% und einem Log-EuroSCORE >20%, sollten mittels TAVI behandelt werden (17). Aus damaliger Sicht war die Anwendung der Score-Systeme eine sinnvolle Maßnahme. Heute jedoch dienen sie nur als Orientierung in der tatsächlichen Entscheidungsfindung zwischen TAVI und AKE. Aktuell wird von einer interdisziplinären kardiologischen, herzchirurgischen Konferenz für jeden Einzelfall eine Empfehlung abgegeben, um mit informierter Einwilligung des Patienten eine Entscheidung zu treffen (15,16). Hierbei werden auch klinisch relevante Parameter herangezogen die nicht in Score-Systemen abgebildet werden, jedoch relevant für die Einschätzung des perioperativen und postoperativen Risikos des Patienten sind. Diese sind in Tabelle 3 abgebildet, welche im Positionspaper der DGK von Kuck et al. veröffentlicht wurde (18).

Im Positionspaper von 2016 gibt die DGK folgende Empfehlungen (16):

- a. Patienten über  $\geq 85$  Jahre sollten primär und unabhängig der Risikoscores eine TAVI erhalten.
- b. Patienten mit einem hohen Risiko, STS Score  $> 8\%$  oder logEuroSCORE  $> 20\%$  sollten eine transfemorale TAVI (TF-TAVI) erhalten. Therapie der zweiten Wahl, bei nicht Durchführbarkeit des transfemorale Zugangs wäre ein transapikaler Zugang. Es zeigte sich bereits 2013 in den risikoadjustierten aQua-Daten (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen) eine dreifach geringere Krankenhaussterblichkeit bei TF-TAVI gegenüber AKE.
- c. Bei Patienten mit mittlerem Risiko, STS-Score  $\geq 4-8\%$  oder logEuroSCORE  $\geq 10-20\%$  ist die TF-TAVI die Therapie der Wahl, wie die randomisierten Studien PARTNER 2A, SAPIEN 3 und CoreValve US Pivotal zeigen. Ansonsten besteht die Ausweichmöglichkeit auf eine transaxilläre (TAX)/transapikale (TA) / transaortale (TAO) -TAVI oder AKE.
- d. Studien, in denen Patienten mit niedrigem Risiko, STS-Score  $< 4\%$  oder logEuroSCORE  $< 10\%$  verglichen werden, liegen im Moment noch nicht vor. Allerdings zeigen die NOTION-Studie und die risikoadjustierten Daten der aQua aus 2014 keinen Unterschied zwischen TAVI und AKE in der

Krankenhaussterblichkeit. Daher sollte bei dieser Patientengruppe, vereinzelte Ausnahmen gegeben, der konventionelle AKE Therapie der Wahl sein.

- e. Bei Patienten mit degenerierter Aortenklappenbioprothese und/oder nach anderen Herzoperationen sollte eine TAVI „Valve-in-valve“-Verfahren erfolgen, da es sich hierbei meist um alte, multimorbide und voroperierte Patienten handelt, welche ein erhöhtes Risiko bei Zweit- oder Dritteingriffen aufweisen.
- f. Bei infauster Prognose des Patienten, bzw. einer Lebenserwartung unter einem Jahr, sollten möglichst nur palliative Verfahren, wie eine Ballonvalvuloplastie, durchgeführt werden.

Tabelle 2: Allgemeine und klinische Kriterien zur Beurteilung des peri- und postoperativen Risikos bei Herzklappenpatienten (Modifiziert nach Vahanian et al. (14)).

Ergänzung zu bestehenden Score-Systemen	Nicht erfassbar in Score-Systemen	Weitere, bisher nicht validierte Faktoren, die das Risiko beeinflussen können
1) Alter	1) Relative oder absolute Kontraindikation für ein konventionelles chirurgisches Vorgehen	1) Linksventrikuläre Hypertrophie
2) Geschlecht		2) Linksventrikuläre Dilatation
3) Symptomatik (NYHA-Klasse)		3) Diastolische Dysfunktion
4) Linksventrikuläre Funktion	a) Schwere Kalzifikation der Aorta ascendens (Porzellanaorta)	4) Präoperativer 6-min-Gehtest
5) Pulmonalarterieller Druck	b) Frühere Bestrahlung der Brustwand	5) Hypoalbuminämie und schlechter Ernährungszustand
6) Kreatinin	c) Leberversagen	6) Anämie
7) Chronische Lungenerkrankungen	d) Malformation der Brustwand	7) Krankhafte Fettsucht
8) Extrakardiale Gefäßerkrankungen		8) Rechtventrikuläre Dysfunktion
9) Neurologische Einschränkungen, die	2) Komplexe	

die tägliche Aktivität beeinflussen	Bedingungen, die eine individuelle
10) Koronare Herzerkrankung	Einschätzung erfordern:
11) Gleichzeitige koronare Bypass-OP	a) Gebrechlichkeit („frailty“)
12) Art des Herzklappeneingriffs	b) Endokarditis
13) Begleitender Eingriff an der thorakalen Aorta	c) Maligne Erkrankung d) Aortenstenose mit niedrigem Fluss und niedrigem Gradienten
14) Zweiteingriff (Chirurgisch)	
15) Notfalleingriff (Chirurgisch)	

Quelle: Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie*. 2015, Seite 17. doi:10.1007/s12181-014-0622-8

### 1.3 Biomarker – kardiales Troponin

Troponine sind ein Proteinkomplex, der aus acht verschiedenen Untereinheiten aufgebaut ist. Zusammen mit den Proteinen Aktin und Myosin bilden sie die kontraktile Einheit in den Muskelzellen des Körpers und führen über die Bindung von Kalzium zur Kontraktion. Man unterscheidet drei Versionen; das Troponin C (TnC) bindet Kalzium, Troponin I (TnI) inhibiert die Kontraktion und das Troponin T (TnT) verbindet den gesamten Komplex über Tropomyosin mit Aktin und Myosin. Die herzspezifischen Untereinheiten sind das cTnT und cTnI, welche mit ihren Aminosäuresequenzen nur im Myokard vorkommen und somit bei Freisetzung ein Indikator für einen Herzmuskelschaden sind (19). Der Großteil des Troponins kommt in gebundener Form im kontraktilem Apparat vor. Im Zytoplasma kommen ca. 7% des cTnT und 3-5% des cTnI in freier Form vor (19,20). Die Normwerte für cTnT im Blutplasma sind ca. 0,1-0,2 ng/l und werden durch kontinuierlichen Verlust von Kardiomyozyten im Verlauf des Lebens freigesetzt (19). Da Troponin T und I ein

Indikator für nekrotisches Myokard sind, werden sie klinisch besonders für die Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes (AMI) genutzt. Dabei kommt es initial zur Freisetzung geringer Konzentrationen an zytoplasmatischen Bestandteilen ins Blut. Diese Bestandteile können mittels hoch-sensitivem-cTnT (hsTnT) Test detektiert werden. Es kommt nicht nur durch thrombotisch-okklusive Ereignisse, sondern auch durch andere kardiale und nicht kardiale Ursachen zu einem cTnT-Anstieg im Blutplasma (19): Zu den nicht okklusiv-thrombotischen-Myokardischämien zählen unter anderem supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern, eine linksventrikuläre Hypertrophie, Anämie, eine Hypotension sowie eine Hypovolämie. Ein direkter Myokardschaden ausgelöst durch eine kardiale Kontusion, eine Gleichstrom-Kardioversion, eine infiltrative Erkrankung des Herzens, eine Chemotherapie, Myokarditiden oder immunologische Reaktion nach Herztransplantation können ebenfalls zu einer Erhöhung der plasmatischen Troponinwerte führen. Eine akute oder chronische Belastung des Myokards kann ebenfalls Ursache für erhöhte Troponinwerte sein. Als Auslöser zu nennen sind unter anderem die Lungenarterienembolie, eine pulmonale Hypertension, die COPD sowie eine chronische Herzinsuffizienz. Auch eine chronisch renale Insuffizienz kann ursächlich sein. Ebenso müssen auch systemische inflammatorische Prozesse beziehungsweise eine Sepsis berücksichtigt werden.

Wie bereits oben angeführt, wird heutzutage ein hsTnT-Test zur Diagnostik eines AMI eingesetzt. Der Vorteil der sensitiver werdenden Tests ist eine frühere Diagnose bei geringeren cTnT-Werten. Jedoch wird gerade diese Sensitivität bei der Interpretation der Ergebnisse zur Herausforderung. Besonders bei geringfügigen Erhöhungen der cTnT-Werte, lässt sich das Ergebnis aufgrund der biologischen, zeitlichen und individuellen Variabilität schwierig beurteilen (21). Zusätzlich kommt die Frage nach der Ursache hinzu. Troponin T hat nicht nur diagnostischen, sondern auch einen prognostischen Wert. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass erhöhte prä-TAVI-hsTnT-Werte ein Prädiktor für ein schlechteres "Outcome" nach der Operation sind (22,23).

## 1.4 Entwicklung der Prozedur

### 1.4.1 Erste TAVI am Menschen

Die TAVI ist noch ein sehr junges Verfahren, welches erstmals am Menschen in Rouen im Jahr 2002 von Cribier et al. an einem 57-jährigen Patienten mit Aortenstenose durchgeführt wurde (24). Diese letzte Option bot sich aufgrund der Inoperabilität des Patienten angesichts eines beginnenden kardiogenen Schocks sowie der Multimorbidität und Inoperabilität an (24). Durchgeführt wurde die Intervention über einen kombinierten Rechts- und Linksherzkatheter. Die Einführung des Führungskatheters erfolgte an der rechten Vena femoralis mit einer anschließenden Durchstoßung und Aufdehnung des Vorhofseptums und Ausführung über die linke Arteria femoralis (24). Dieser aufwendige Zugang war der schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit des Patienten geschuldet, die einen retrograden Zugang über die Oberschenkelarterie nicht gestattete (25). Anschließend folgte die Ballonvalvuloplastie der stenosierten Aortenklappe und die Implantation des biologischen Klappenersatzes (24). Im postoperativen Verlauf zeigte sich eine Besserung des mittleren transaortalen Drucks sowie eine leicht verbesserte Herzfunktion, mit einer Ejektionsfraktionssteigerung von 12% auf 20% (24). Dank intensivmedizinischer Maßnahmen überlebte der Patient den kardiogenen Schock, verstarb allerdings in der siebzehnten postoperativen Woche aufgrund von Komplikationen nach Kniegelenksexartikulation bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) mit permanenter Infektion, Dekubitus und kontinuierlicher klinischer Verschlechterung nach der Operation (24).

### 1.4.2 Erste Studien

Nach der ersten erfolgreichen TAVI folgten in Rouen drei weitere interventionelle Aortenklappenimplantationen. Erst daraufhin gaben die französischen Behörden erstmals die Zustimmung zur Durchführung der „Initial Registry of EndoVascular Implantation of Valves in Europe trial“ Studie (I-REVIVE) (26). Die sieben Patienten der Studie litten an einer erworbenen kalzifizierenden Aortenstenose mit NYHA-Klasse IV und waren inoperabel (26). Ein Patient verstarb kurz nach der Operation aufgrund einer Migration der Aortenklappe (26). Bei den übrigen Probanden war die Implantation der Aortenklappe erfolgreich. Aufgrund des Erfolgs in der I-REVIVE

Studie folgte kurz darauf die ebenfalls von Cribier et al. durchgeführte RECAST Studie mit zusätzlichen zwanzig Patienten, die ebenfalls von Cribier et al. durchgeführt wurde. Hierbei konnte nicht nur eine vergrößerte Aortenklappenöffnungsfläche mit verringerten transvalvulären Gradienten erzielt werden, sondern ebenso eine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion mit einer Verringerung der Herzinsuffizienzsymptomatik, entsprechend von NYHA-Klasse IV auf NYHA-Klasse I-II (27). Außerdem bewies die Studie die Durchführbarkeit der Prozedur mit einer Erfolgsrate von 80% (27). Die Überlebensdauer der Patienten schwankte stark, entsprechend ihrer schweren Komorbiditäten, und rangierte zwischen wenigen Wochen und Monaten bisweilen zu zwei bis sechseinhalb Jahren (25).

#### 1.4.3 Weiterentwicklung der Prozedur

Die anspruchsvolle Technik des transseptalen Zugangswegs, die einen erfahrenen Operateur voraussetzt, erschwerte die internationale Weiterverbreitung eines so vielversprechenden Verfahrens. Dadurch wurden eine vereinfachte Operationstechnik und eine Weiterentwicklung der Herzklappen erforderlich. Im Jahr 2006 griffen Webb et al. die Problematik des Verfahrens auf und führten eine erste Studie mit achtzehn Patienten durch (28). Diesen Patienten wurde erfolgreich eine TAVI implantiert und zeigten im kurzfristigen Follow-up über  $75\pm 55$  Tage ein Überleben von 89% (28). Zeitgleich wurde erstmalig der transapikale Zugang von Walther et al. als Alternative verwendet (29). Die Bioklappe wird hierbei über eine minimalinvasive anterolaterale Thorakotomie implantiert, bei welcher das Herz über Elektroden zum Flimmern gebracht wird. Nach Eröffnung der Thoraxwand wurde eine Schleuse in die Herzspitze eingebracht und die Klappe von der Herzspitze aus implantiert (29). Siebenunddreißig Patienten konnten ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine behandelt werden (29). Aufgrund der großen Schleusengrößen, bei der ballonexpandierenden Edwards-SAPIEN-Klappe, entwickelte die Firma, CoreValve Inc. aus Irvine, Kalifornien, eine selbstexpandierende Klappe: Die CoreValve. Da für diese Klappe keine großen Ballons mehr benötigt wurden, verringerte sich die Größe der Schleusen und machten damit zusätzlich zum transfemoralem Zugang als auch den Zugangsweg über die Arteria subclavia frei (30). In 2007 entsprachen beide Klappen den EU-Richtlinien und erhielten die CE-

Kennzeichnung (Conformité Européenne) (25). Weitere Entwicklungen kamen mit der „SAPIEN-XT“ Klappe 2010, aber vor allem mit dem neuen Trägersystem „NovaFlex“, welches auch mit kleineren Schleusengrößen implantiert werden konnte. Dies führte dazu, dass der transfemorale Zugangsweg bei über 80% der Patienten genutzt werden konnte (25). Dank der weiteren Entwicklung und der guten Resultate der europäischen Studien REVIVE, PARTNER und TRAVERSE bekam das TAVI-Verfahren weltweit vermehrten Zuspruch (25). Die PARTNER 1A Studie war eine randomisierte Studie, in welcher das Überleben von Hochrisikopatienten (STS-Score >8%), die eine TAVI oder AKE erhielten, verglichen wurde. Hierbei zeigte sich eine stärkere Symptombesserung im 30-Tage-Verlauf bei den TAVI-Patienten und die Ebenbürtigkeit beider Verfahren im einjährigen Überleben. Ferner folgten Studien, in denen Patienten der mittleren Risikogruppe bezüglich des Einjahres-Überlebens verglichen wurden. Das bessere „Outcome“ der Patienten die mittels TAVI behandelt wurden, zeigte sich erstmals und wurde anschließend auch in der PARTNER 2A und SAPIENS 3 Studie nachgewiesen (16). Im Mai 2017 ist in Deutschland die multizentrische Studie „DEDICATE“ unter Leitung des „Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung“ zum Vergleich der beiden Verfahren in mittleren und niedrigen Risikogruppen gestartet. Hierbei sollen in 5 Jahren 1600 Patienten in die Studie eingeschlossen werden und das 5-Jahres-Überleben der beiden randomisierten Gruppen verglichen werden.

#### 1.4.4 Erste Empfehlungen und Register

Aus der schnell fortschreitenden Entwicklung und dem großen Spektrum des TAVI-Verfahrens resultierten uneinheitliche Vorgehensweisen. Deshalb wurde eine Leitlinie, beziehungsweise eine konsensuelle Vorgehensweise benötigt. Die „European Association of Cardio-Thoracic Surgery“ (EACTS), die ESC und die „European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions“ (EAPCI) veröffentlichten in Zusammenarbeit 2008 eine Stellungnahme, in der das internationale Komitee aus Kardiologen und Kardiochirurgen Empfehlungen aufgrund der bisher wissenschaftlich erhobenen Daten gab (31). Es wurden Empfehlungen für das technische Vorgehen bei Implantation und für die Patientenselektion gegeben (31). Außerdem wurde eine getrennte Betrachtung der Zugangswege durchgeführt und die bisher erhobenen Langzeitergebnisse evaluiert (31). Zur kontrollierten

Datenerhebung und zur Langzeitbetrachtung der TAVI Patienten wurde 2007 die „Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome“ (SOURCE) Registerstudie eingeführt. Hierbei waren vorrangig das „Outcome“ hinsichtlich der verschiedenen Zugangswege sowie die Todesursachen im Fokus. Die Patienten mit transapikalen Zugangswegen hatten mehr Komorbiditäten und einen signifikant höheren logistischen EuroSCORE, im Vergleich zu den transfemorale Patienten. Erstgenannte zeigten zudem eine niedrigere einjährige Überlebensrate von 72,1% zu 81,1% (32). Die Todesursachen waren in 25,1% der Fälle kardial, in 49,2% nicht kardial bedingt und in 25,7% unbekannt (32).

#### 1.4.5 Aktuelle Studien

In der aktuelleren „FORWARD“-Studie werden die selbstexpandierenden Klappen der letzten Generation in der klinischen Routine beobachtet (33). Es wurden 1038 Patientendaten aus 54 Ländern aus 4 Kontinenten ausgewertet. In 98,9% der Fälle konnte die Klappe anatomisch korrekt implantiert werden und in nur 1,9% der Fälle war eine Aorteninsuffizienz festzustellen (33). Die 30-Tages-Sterblichkeit wurde anhand der „Valve Academic Research Consortium-2“-Kriterien (VARC-2) beurteilt und lag im Gesamten bei 1,9% (33). Bei 1,8% der Patienten kam es zu einem Schlaganfall mit bleibenden Schäden (33). Die Ergebnisse der ballon-expandierenden Klappen wurde in der „SOURCE 3“-Studie beurteilt. Die „SOURCE 3“-Studie wertet hierbei Daten aus 10 europäischen Ländern aus und zeigte eine einjährige Sterblichkeit der Probanden von 12,6% auf (34). Eine multivariate Überlebensanalyse identifizierte eine NYHA-Klasse IV und die renale Insuffizienz als sterblichkeitsassoziierte Faktoren (34). Mit den aktuellen Entwicklungen zur minimalinvasiven Versorgung von Patienten, auch im Niedrigrisiko-Bereich, mittels TAVI wurde Anfang dieses Jahres die „PARTNER 3“-Studie veröffentlicht (35). Mack et al. verglichen das „Outcome“ von Patienten mit einem niedrigen perioperativen Risiko, welche einerseits eine konventionellen AKE oder andererseits eine TAVI erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass es zu signifikant niedrigeren Raten der Mortalität, von Schlaganfällen und von Rehospitalisierungen nach einem Jahr kam. Keine Unterschiede zeigten sich bei Betrachtung der paravalvulären Leckage, von Neuimplantation von Herzschrittmachern sowie von kardiovaskulären Ereignissen (35). Ähnliche „Outcome-Kriterien“ verwendeten auch Popma et al. im Rahmen eine

Studie über die selbstexpandierenden Klappen. Auch hier konnte im 30 Tages Verlauf eine signifikant niedrigere Rate an Blutungskomplikationen, akuten Nierenschädigungen, VHF, sowie Schlaganfällen mit persistierenden Symptomen bei TAVI gegenüber AKE gezeigt werden (36). Im einjährigen Verlauf wurden sonographisch eine größere AÖF sowie ein niedrigerer transvalvulärer Gradient festgestellt (36).

#### 1.5 Ziel dieser Arbeit

Da die oben genannten klinischen Scoresysteme (STS, EuroScore) nicht für das TAVI-Patientenkollektiv entwickelt wurden, haben sie Defizite in der präprozeduralen Risikostratifizierung. Daher beschäftigen sich mehrere Arbeitsgruppen gegenwärtig mit der Optimierung der Risikoeinschätzung, sodass Patienten mit einem prognostisch guten "Outcome" von Hochrisiko-Patienten abgegrenzt werden können. Hierzu liegen aus unserer Arbeitsgruppe bereits mehrere Studien vor, welche den Prognostischen Wert von Biomarkern beschrieben haben (22,23,37). Köhler et al. konnten zuletzt zeigen, dass der periprozedurale Verlauf des Troponins Aussagen über das Überleben der Patienten zulässt (22). Der langfristige Verlauf des hochsensitiven Troponins wurde jedoch nicht analysiert.

Das Ziel dieser Arbeit ist es den prognostischen Wert des hsTnT und dessen langfristigen Verlauf nach TAVI zu untersuchen. Hierfür wurde ein Quotient aus den ein Jahres dividiert durch die präoperativen hsTnT-Werte gebildet. Damit wurde die Kohorte in „Responder“, mit einem Quotienten  $<1$ , und „Non-Responder“, mit einem Quotient  $>1$ , unterteilt. Ein Abfall des hsTnT unter den Ausgangswert sollte ein Zeichen für das Ansprechen auf die Prozedur und Hinweis auf ein besseres Langzeitüberleben geben. Der primäre Endpunkt der Studie war das Versterben nach TAVI.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Studie hat einen retrospektiven, klinisch statistischen Aufbau. Die in der klinischen Routine erhobenen Patientendaten werden seit Beginn der TAVI-Behandlungen am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel im Jahr 2009 in unserer zentralen Datenbank gesammelt und verwaltet. Zusätzlich wird zeitgleich eine Biodatenbank geführt, in der zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten Blut- und Serumproben abgenommen wurden. Alle Patienten gaben ihre Einverständniserklärung zur Datenerhebung, -speicherung und anonymisierten Nutzung der Daten im zentralen Kieler TAVI Register und der Biodatenbank. Das Patientenkollektiv wurde in den Jahren von 2012 bis 2015 aufgrund einer hochgradigen Aortenstenose mittels einer TAVI versorgt. Eingeschlossen wurden alle Patienten des Registers, welche mindestens ein Jahr postprozedural überlebt hatten. Das gesamte Kollektiv von n=113 Patienten wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Anhand der hsTnT-Werte wurde ein Quotient, aus den post-hsTnT-Werten dividiert durch die prä-hsTnT-Werte, gebildet. Die Gruppen wurden „Responder“ und „Non-Responder“ benannt. Die „Responder“ zeichnen sich durch einen Abfall des einjährigen hsTnT-Wertes unter den präprozeduralen Ausgangswert aus, sodass der Quotient  $<1$  ist. Umgekehrt ist der Quotient  $>1$  bei den „Non-Respondern“. Eine Genehmigung der Ethik-Kommission Kiel liegt vor.

### 2.2 Patientenevaluation

Die Indikationen zur Behandlung der AS wurden bereits in 1.2 dargelegt. Am UKSH Campus Kiel wurde jeder Patient in einer interdisziplinären Konferenz von Kardiologen und Kardiochirurgen gesondert beurteilt und die Indikation gestellt. Zur Entscheidungsfindung wurden die individuellen Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der apparativen Diagnostik sowie die Risikoscores herangezogen. Um einer TAVI unterzogen zu werden, mussten die Patienten eine hochgradige und symptomatische Aortenklappenstenose (Klappenöffnungsfläche  $<1\text{cm}^2$  und/oder mittleren Druckgradienten  $>40\text{mmHg}$  bei guter linksventrikulärer Funktion) aufweisen. Zusätzlich legten folgende Aspekte eine Behandlung mittels TAVI nahe:

Patientenalter >75 Jahre, STS-Score  $\geq$  10%, logEuroScore  $\geq$ 20%, relevante Begleiterkrankungen und vorherige Herzoperationen.

## 2.3 Datenerfassung

### 2.3.1 Präprozedurale Datenerfassung

Die präprozedurale Datenerhebung erfolgte am UKSH Campus Kiel in der Abteilung für Kardiologie oder durch externe Kliniken und niedergelassene Ärzte sowie durch vorangegangene Arztbriefe der Patienten. Hierbei wurden in der Klinik verschiedene Programme genutzt. Unter anderem wurde AGFA HealthCare-Orbis® als Sammelstelle für alle erhobenen Befunde sowie für Arztbriefe anderer Abteilungen und Kliniken verwendet. Echokardiographiedaten und Herzkatheterbefunde wurden zusätzlich in dem Programm Centricity und Carddas (General Electric Healthcare) geführt. Laborparameter wurden durch das Zentrallabor des UKSH Campus Kiel bestimmt und im Programm Lauris (Roche) gespeichert. Die Basisdaten, wie das Alter, das Geschlecht, der BMI, und die Vorerkrankungen wurden aus den oben genannten Quellen entnommen. Für diesen Zweck wurden nur Vorerkrankungen aufgenommen, die eindeutig aus Arztbriefen hervorgingen beziehungsweise sicher diagnostiziert wurden. Das Augenmerk wurde besonders auf die Vorerkrankungen gelegt welche benötigt wurden um die Risikoscores logEuroScore I, EuroSCORE II sowie den STS-Score zu berechnen. Diese Vorerkrankungen stehen somit in einem nachgewiesenen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen und operativ assoziierter Sterblichkeit stehen. Darunter fielen Diabetes Mellitus, Hypertonus und eine Dyslipidämie als typische Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit (KHK), welche ebenfalls miteinbezogen wurde. Eine KHK wurde als manifest gewertet, falls in der Vorgeschichte ein Aorto-Koronarer-Bypass oder eine perkutane Stent-Implantation durchgeführt wurde. Zudem wurde eine bekannte koronar Stenose >70% der linken Hauptkoronararterie als erkrankt gewertet. Die Leistungsfähigkeit wurde durch die NYHA-Klassifikation berücksichtigt. Ein Vorhofflimmern ab dem Stadium des permanenten Vorhofflimmerns sowie vorherige herzchirurgische Operationen mit oder ohne Hinzunahme einer Herzlungenmaschine gingen in die Vorerkrankungen mit ein. Der Gefäßstatus wurde über das Vorhandensein einer pAVK und vorangegangene zerebrovaskuläre Ereignisse beurteilt. Hierbei ist die

pAVK-Anamnese positiv bei: einer Claudicatio intermittens, einer Amputation aufgrund von Gefäßverschlüssen sowie eine mindestens 50%ige Stenose der Arteria carotis communis. Zu den zerebrovaskulären Vorerkrankungen zählte ein vergangener Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke. Zusätzlich wurde eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als Vorerkrankung berücksichtigt. Aus diesen Patientendaten wurden die individuellen Risikoscores zur Beurteilung der perioperativen Sterblichkeit berechnet. Den Patienten wurden ein Tag vor TAVI Blutproben entnommen. Die Entnahme erfolgte entweder über eine periphere Venenpunktion oder über einen zentralvenösen Katheter. Ein Teil der Blutproben wurde von studentischen Hilfskräften aufgearbeitet und in der Kieler TAVI-Biodatenbank eingefroren. Der andere Teil wurde zur Bestimmung der gewünschten Laborparameter an das Kieler Zentrallabor des Uniklinikums Schleswig-Holstein weitergeleitet.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- a) Kleines Blutbild: Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenindices mittleres korpuskuläres Volumen und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Blutelektrolyte, Schilddrüsenhormon
- b) Herzmarker: hoch-sensitives kardiales Troponin T (analysiert über einen Elektrochemolumineszenz-Immunoassay (Modular Analytics E170, Roche)), N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptid (NT-proBNP), herzspezifische Kreatinkinasase (CK-MB)
- c) Gerinnungsparameter: Quick-Wert, „International Normalized Ratio“ (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- d) Nierenretentionsparameter: Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin mit der errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR)
- e) Enzyme: Transaminasen (GOT/GPT), Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)
- f) Entzündungsparameter: C-reaktives-Protein (CRP)
- g) Proteine: Albumin

Die Aufbereitung der Blutproben für die Biodatenbank geschah im hauseigenen Labor der Klinik für Kardiologie. Die Blutproben wurden 15 Minuten bei 9000/min Umdrehungen zentrifugiert, das Serum in dafür vorgesehene Laborröhrchen

pipettiert und zur Identifikation beschriftet. Die DNA- und RNA-Proben wurden bei -20°C, die Serumproben bei -80°C gelagert.

Die hämodynamischen Untersuchungsbefunde wurden über transthorakale (TTE) und thransösophageale (TEE) Echokardiographien sowie über Herzkatheteruntersuchungen gewonnen. Die hier wichtigen Parameter sind der Stenosegrad, im Sinne der Aortenöffnungsfläche mit ihrem mittleren ( $\Delta P_{\text{mean}}$ ) und maximalen ( $P_{\text{max}}$ ) transvalvulären Druckgradienten. Die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde mittels der Ejektionsfraktion (EF) beurteilt und auch der systolische pulmonalarterielle Druck (SPA) wurde berücksichtigt. Die Stenosegrade wurden bei den Patienten mit vorkommender Aorteninsuffizienz (AI), Trikuspidalinsuffizienz (TI) und Mitralinsuffizienz (MI) in 4 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe zeigte keine oder keine bis leichte (0 & 0-I), die zweite Gruppe eine leichte oder leichte bis mittlere (I & I-II) Stenose. Die dritte und vierte Gruppe sind in eine mittlere oder mittlere bis schwere (II & II-III) und schwere und sehr schwere (III & IV) Stenose unterteilt. Die Leistungsfähigkeit der Patienten unterhalb der anaeroben Schwelle wurde über einen 6-Minuten-Gehtest objektiviert.

### 2.3.2 Postprozedural Datenerfassung – Einjahres-Follow-up

Die Patienten erhielten bei Entlassung einen Nachsorgetermin nach einem Jahr in der kardiologischen Ambulanz am UKSH Campus Kiel. Zu Beginn wurde eine Allgemeinanamnese mit Erhebung der Vitalparameter und Medikamentenanamnese durchgeführt sowie die Anamnese über andere Klinikaufenthalte während des letzten Jahres. Mit der Blutprobe wurde wie in 2.3.1 beschrieben verfahren. Ärzte der Klinik für Kardiologie kontrollierten mittels TEE die allgemeine Herzfunktion und Flussverhältnisse, die Prothese sowie die übrigen Herzklappen. Nach Erhebung aller Befunde wurden die Ergebnisse oberärztlich beurteilt und mit dem Patienten der bisherige Verlauf und das weitere Prozedere besprochen. Alle erhobenen Daten wurden wiederum in das Kieler-TAVI-Register eingearbeitet.

## 2.4 Die Prozedur

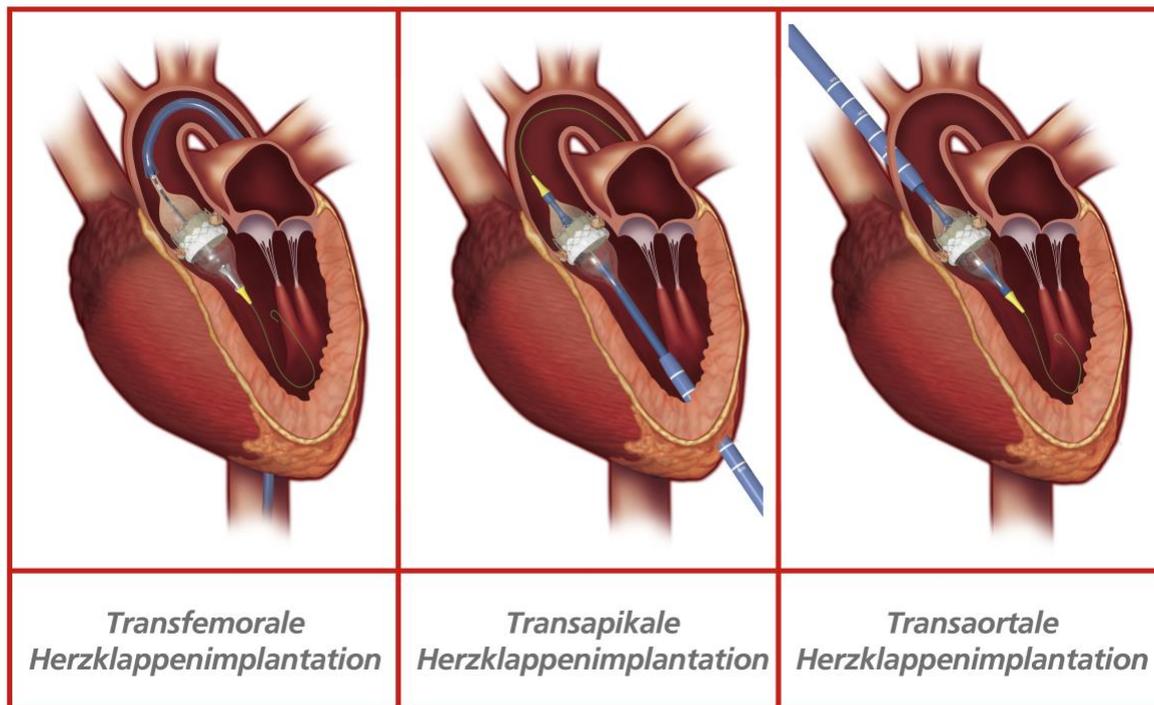
### 2.4.1 OP-Team

Für eine TAVI ist ein erfahrenes interdisziplinäres Team aus interventionellen Kardiologen, Kardiochirurgen, Anästhesisten und Spezialisten für kardiale Bildgebung sowie den dazugehörigen geschulten Pflegekräften erforderlich. Durchgeführt wurden die Operationen in einem Hybrid-OP, einer Kombination aus Herzkatheterlabor und herzchirurgischem Operationssaal. Der Hybrid-OP bietet die Möglichkeit jeden Zugangsweg der TAVI zu nutzen sowie die dafür nötige Ausstattung und Logistik für die Operation.

### 2.4.2 Zugangswege

Der transfemorale Zugangsweg ist der am häufigsten genutzte bei einer TAVI. Alternativ kann bei schwerer pAVK, zu kleinem Gefäßdiameter im Verlauf oder zu starker Torquierung der Gefäße ein transaortaler oder transaxillärer Zugang gewählt werden. Als letzte Option steht noch der transapikale Zugangsweg über die Herzspitze zur Verfügung. Dank kleiner werdenden Gefäßschleusen wird derzeit Europa an einem neuen Gefäßzugang über die Karotiden gearbeitet. In den nächsten drei Unterpunkten werden die in Kiel genutzten Zugänge beschrieben. Eine Illustration finden die auf Seite 20 Abbildung 1.

Abb. 1: Genutzte Zugangswege am UKSH Campus Kiel



Quelle: Edwards Lifesciences (Irvine, Kalifornien, USA)

#### 2.4.2.1 Durchführung transfemoral

Der Patient wird im OP gelagert und in Narkose versetzt. Anschließend folgt das sterile Abwaschen und Abdecken der Operationsfläche. Transfemoral wird die Arteria femoralis communis perkutan punktiert, um mittels Seldinger-Technik eine Schleuse einzubringen. Außerdem erhalten die Patienten einen temporären Schrittmacher für ein „rapid pacing“ und zur Sicherung falls nach Einsetzen der Klappe ein AV-Block beziehungsweise Herzrhythmusstörungen auftreten sollten. Zuerst wird die verkalkte Aortenklappe häufig mittels Ballonvalvuloplastie (BAV) unter „rapid pacing“ geweitet, um Platz für die neue Aortenklappe zu schaffen. Das „rapid pacing“ sorgt hierbei für eine kurzfristige ventrikuläre Stimulation mit einer Frequenz von ca. 180/min, um den Blutfluss über die Aortenklappe zu reduzieren und die Positionierung des Ballons zu gewährleisten. Bei der BAV wird lediglich der Ballon auf der Höhe der Aortenklappe aufgeblasen der die verkalkten Taschenklappen aufsprengt um so eine bessere Mobilität wiederherzustellen. Danach wird die neue Aortenklappe mittels eines „Crimpers“ auf den Ballonkatheter gefaltet und angebracht. Unter Fluoroskopie mit Kontrastmittel wird die Klappe in die gewünschte Position vorgebracht und unter

erneutem „rapid pacing“ über die Inflation des Ballons eingesetzt. Die native Aortenklappe wird dabei an den Rand gedrückt und verbleibt in situ. Im Falle einer selbstexpandierenden Klappe wird die Klappe vom Katheter freigesetzt und expandiert selbstständig. Abschließend werden der regelrechte Sitz und die Funktion der Klappe mittels TEE geprüft, um ein paravalvuläres Leck auszuschließen. Die Punktionsstelle des Gefäßes wird über ein Verschlusssystem verschlossen.

#### 2.4.2.2 Durchführung transapikal

Die transapikale TAVI wird durch ein herzchirurgisches Team durchgeführt und ist eine häufig genutzte Alternative bei zu kleinem Gefäßdiameter, zu stark torquierten Gefäßen und starken Verkalkungen der Aorta ascendens. Der Brustkorb wird nach sonographischer Lokalisation des Apex cordis mittels einer Minithorakotomie im fünften oder sechsten Interkostalraum eröffnet. Das Perikard wird eröffnet und präpariert. Ein temporärer epikardialer Schrittmacher für das „rapid pacing“ auf die Herzwand aufgenäht. Es folgt eine Tabaksbeutelnaht und die Punktion der Herzwand mit vorsichtigem Vorbringen eines Führungsdrahts, um die Papillarmuskel und Sehnenfäden nicht zu Verletzten. Die Schleuse wird eingebracht und kurz vor der Nativklappe platziert. Der Dilatator wird entfernt und eine BAV unter „rapid pacing“ durchgeführt. Die Aortenklappe wird unter erneutem „rapid pacing“ eingebracht und unter Fluoroskopie mit Kontrastmittel auf geplanter Anulusebene expandiert. Die native Klappe verbleibt wie bei allen TAVI-Verfahren in situ und wird an die Seite gedrückt. Eine Lage- und Funktionskontrolle wird durch eine TEE durchgeführt. Ballonkatheter und Schleuse werden aus der Herzwand entfernt. Daraufhin wird diese durch die vorgelegte Tabakbeutelnaht verschlossen. Die Thoraxwand wird über eine primäre Wundversorgung verschlossen.

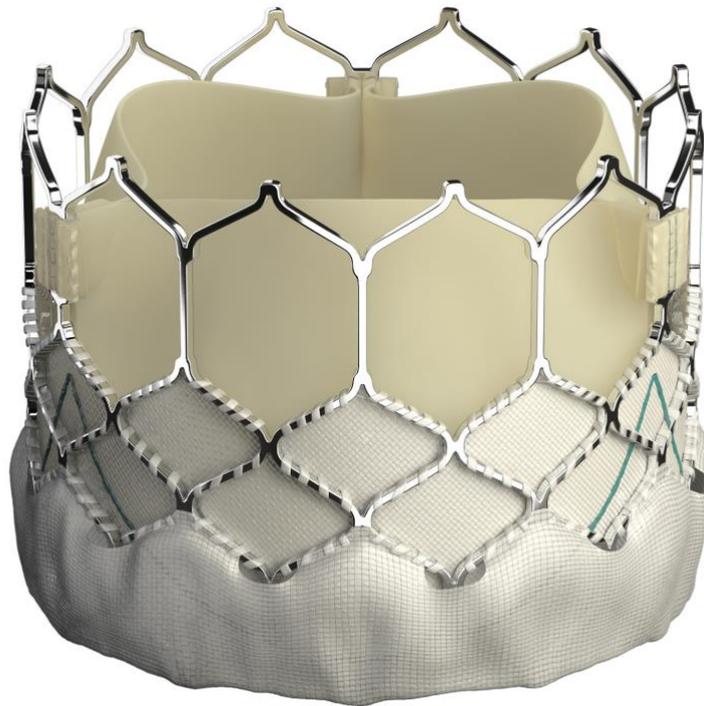
#### 2.4.2.3 Durchführung transaortal

Der transaortale Weg wird in denjenigen Fällen genutzt, in denen der Gefäßdurchmesser und die linksventrikuläre Anatomie des Herzens den transfemorale oder transapikale Zugang nicht ermöglicht. Hierbei wird über eine obere Sternotomie oder eine Minithorakotomie im zweiten Interkostalraum die Aorta Ascendens freipräpariert. Wie in den beiden oben genannten Verfahren wird auch

hier ein temporärer Schrittmacher angebracht, um ein „rapid pacing“ zu ermöglichen. Die nicht kalzifizierte Einstichstelle in der Aorta ascendens wird manuell oder per Ultraschall identifiziert. Die Einstichstelle befindet sich idealerweise  $\geq 6$  cm oberhalb des Anulus aortae. Vorbereitend wird um die Eintrittsstelle eine Tabaksbeutelnaht vorgelegt und die Schleuse mittels Seldinger-Technik eingebracht. Entlang des Führungsdrahts und unter Lagekontrolle über Fluoroskopie mit Kontrastmittel wird zuerst die BAV durchgeführt und im Anschluss die neue Aortenklappe implantiert. Beide Vorgänge erfolgen unter einem „rapid pacing“. Die Lagekontrolle erfolgte über eine TEE. Zum Verschluss des Schleusenzugangs wird die Schleuse gezogen und mit der vorgelegten Tabakbeutelnaht verschlossen. Die Thoraxwand wird primär verschlossen.

#### 2.4.3 Klappenprothesen

Derzeit sind Herzklappenprothesen von verschiedenen Unternehmen auf dem Markt und zertifiziert. In Kiel wurden vorwiegend die Edwards Sapien Klappe in verschiedenen Generationen von Edwards Lifesciences und seltener die CoreValve von Medtronic verwendet. Die Edwards SAPIEN Klappen sind ballonexpandierende Klappen, wohingegen die CoreValve selbstexpandierend ist und somit mit kleineren Schleusenzugängen genutzt werden kann. In Abbildung 2 ist ein Modell der am häufigsten verwendeten Edwards SAPIEN 3 Klappe dargestellt.



---

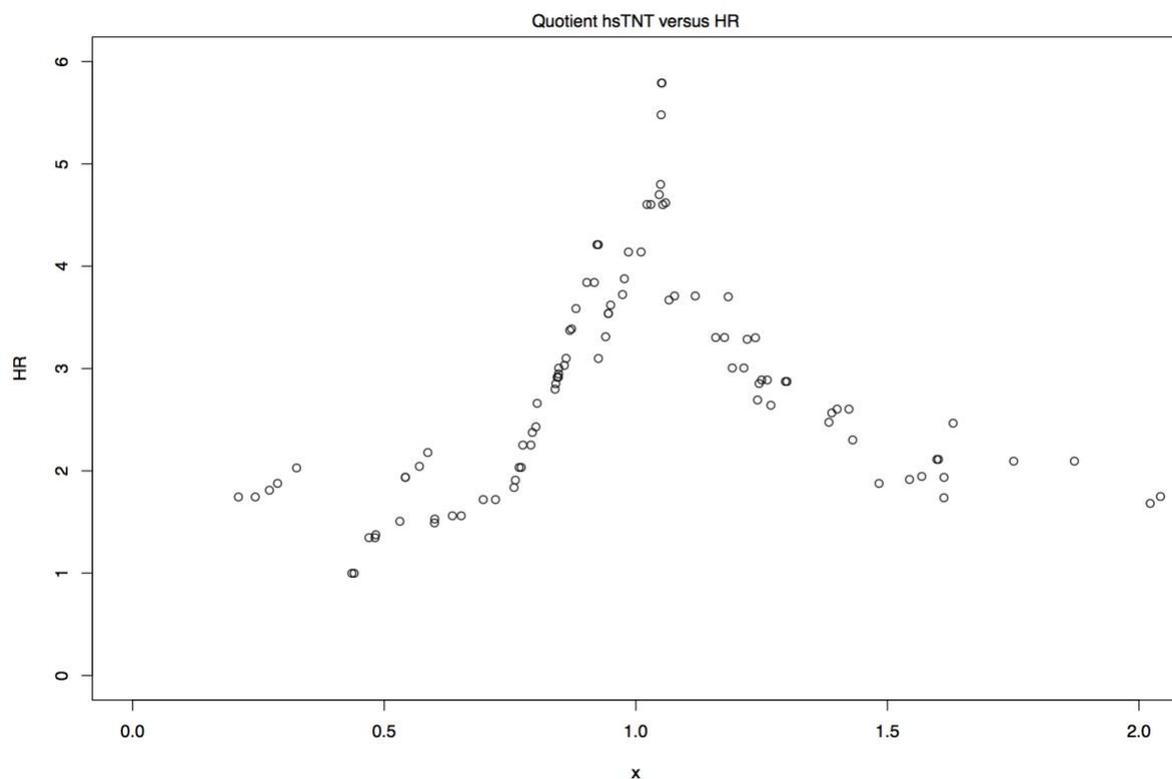
Quelle: Edwards Lifesciences (Irvine, Kalifornien, USA)

## 2.5 Statistik

### 2.5.1 Unterteilung der Patientenkohorte

Die Kohorte aus  $n=113$  Patienten wurde wie bereits in 2.1 beschrieben, anhand eines Quotienten in zwei Gruppen - „Responder“ und „Non-Responder“ - unterteilt. Der Schwellenwert an dem die Kohorte getrennt wurde, liegt bei  $Q=1,05$ . Initial wurde dieser bei  $Q=1$  angesetzt, da bei dieser Setzung die postoperativen hsTnT-Werte identisch mit den präoperativen sind und somit die Kohorte in angestiegene und abgefallene Werte geteilt wird. Zur statistischen Belegung unseres Quotienten wurde eine visuelle Diagnostik durchgeführt, in der für jeden einzelnen Quotienten der Kohorte die Hazard Ratio (HR) berechnet wurde. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der ideale Quotient für unsere Kohorte bei  $Q=1,05$  liegt. Somit wurde die Einteilung der Kohorte neu durchgeführt, wodurch vier Patienten von der „Non-Responder“-Gruppe in die „Responder“-Gruppe verschoben wurden. Die Ergebnisse der visuellen Diagnostik sind in Abbildung 3 aufgeführt.

Abb. 3: Visuelle Analyse des Quotienten



*Legende:* hsTnT: hoch sensitives Troponin T; HR: Hazard Ratio; X: Quotient

### 2.5.2 Auswertung

Aufgrund der nicht normalverteilten Daten, wurden für die Signifikanzanalyse nichtparametrische Tests durchgeführt. Der Chi<sup>2</sup>-Test wurde für den Vergleich der nominalen Gruppen mit kategorialen Werten verwendet. Im Falle des Vergleichs von stetigen Werten wurde ein Kruskal-Wallis-H-Test durchgeführt. Die Identifikation sterblichkeitsassoziierter Parameter erfolgte mittels Log-Rank-Tests. Das Alter und der BMI wurden am Median getrennt und für die Analyse in kategoriale Parameter umgewandelt. Die NYHA-Klassen I&II wurden den Klassen III&IV gegenübergestellt. Der STS-Score wurde an der 10%-Grenze und der LogEuroSCORE an der 20%-Grenze in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Aufteilung an der dritten Interquartilgrenze (Q1-Q3 versus Q4) wurde beim EuroSCORE II, den hsTnT und den NT-proBNP-Werten durchgeführt. Die übrigen Parameter wurden entsprechend ihrer ursprünglichen Aufteilung verglichen. Die im Log-Rank-Test signifikanten Parameter wurden zusätzlich in einer Cox-Regressionsanalyse uni- und multivariat analysiert. Die Statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS und der freien

Software R für statistische Berechnungen und Graphiken ausgeführt. Die Basistabellen mit der Berechnung der Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen wurden mit SPSS berechnet.

### **3 Ergebnisse**

#### 3.1 Charakterisierung der gesamten Kohorte

In Tabelle 4 sind die gesamten Ergebnisse der ausgewerteten Basischarakteristika dargestellt. Es wurde die gesamte Kohorte betrachtet sowie in die Gruppen der „Responder“ und „Non-Responder“ unterteilt. Die Angabe der Ergebnisse nominaler und ordinaler Werte in absoluter Zahl anschließend in Klammern prozentualer Anteil. Stetige Werte wurden im Durchschnitt oder Median angegeben sowie in Klammern die Standardabweichung beziehungsweise das untere und dritte Quartil mit dem Interquartilabstand (IQA= Q1-Q3).

Tabelle 3: Basischarakteristika

	All (n=113)	“Responder” (n=66)	“Non-Responder” (n=47)	p-Wert
Alter (Jahren)	80,7 (±6,8)	80,8 (±6,7)	80,4 (±7,0)	0,872
Männlich (%)	46 (40,7)	29 (43,9)	17 (36,2)	0,407
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 (±5)	26,86(±4,4)	27,6(±5,6)	0,341
Nachverfolgung (Tage)	991 (±350)	978 (±349)	1009 (±355)	0,164
Tode/Verstorbene	20 (17,7)	4 (6,1)	16 (34%)	<b>&lt;0,001</b>
NYHA-Klassifikation(%)				0,838
I	6 (5,3)	4 (6,1)	2 (4,3)	
II	28 (24,8)	18 (27,3)	10 (21,3)	
III	67 (59,3)	37 (56,1)	30 (63,8)	
IV	12 (10,6)	7 (10,6)	5 (10,6)	
Vorhofflimmern (%)	40 (35,4)	20 (30,3)	20 (42,6)	0,180
KHK (%)	65 (57,5)	38 (57,6)	27 (57,4)	0,989
Vorherige Herzoperation (%)	45 (39,8)	29 (43,9)	16 (34,0)	0,289
COPD (%)	14 (12,4)	8 (12,1)	6 (12,8)	0,918
Diabetes mellitus (%)	33 (29,2)	14 (21,2)	19 (40,4)	<b>0,027</b>
Dyslipidämie (%)	67 (59,3)	40 (60,6)	27 (57,4)	0,736
Hypertension (%)	101 (89,4)	55 (83,3)	46 (97,9)	<b>0,013</b>
pAVK (%)	22 (19,5)	12 (18,2)	10 (21,3)	0,682
Zerebrovaskuläre Erkrankung (%)	21 (18,6)	10 (15,2)	11 (23,4)	0,266
GFR (%)				0,369
<30 ml/min	6 (5,3)	2 (3,0)	4 (8,5)	
30-45 ml/min	20 (17,7)	13 (19,7)	7 (14,9)	
45-60 ml/min	47 (41,6)	25 (37,9)	22 (46,8)	
>60 ml/min	40 (35,4)	26 (39,4)	14 (29,8)	
STS-Score (IQA)	6,05 (3,13-8,12)	6,1 (2,96-8,68)	5,97 (3,18-8,0)	0,744
Kategorie (%)				

≤10	100 (88,5)	60 (90,9)	40 (87,2)	
>10	13 (11,5)	6 (9,1)	7 (12,8)	
LogEuroSCORE	24,82	27,99	20,35	<b>0,032</b>
(IQA)	(12,84-32,8)	(13,9-40,1)	(12,4-26,4)	
Kategorie (%)				
≤20	58 (51,3)	31(47,0)	22 (57,4)	
>20	45 (48,7)	35 (53,0)	20 (42,6)	
EuroSCORE II	7,7	8,82	6,13	<b>0,024</b>
(IQA)	(3,57-9,91)	(4,18-11,82)	(2,82-8,64)	
Kategorie				
<9,915 (IQA)	82 (72,6)	43 (65,2)	38 (80,9)	
>9,915(Q4)	31 (27,4)	23 (34,8)	9 (19,1)	
NT-proBNP (pg/mL)	2094	2396,5	1565	0,217
(IQA)	(774,8-4454,5)	(969,6-4741,8)	(496,1-4168)	
Kategorie				
<4454,4 (IQA)	85 (75,2)	48 (72,7)	37 (78,7)	
>4454,4 (Q4)	28 (24,8)	18 (27,3)	10 (21,3)	
hsTnT (pg/mL)	21,1	27,85	17,1	<b>&lt;0,001</b>
(IQA)	(14,95-33,8)	(18,4-46,4)	(12,0-26,4)	
Kategorie				
<33,8 (Q1-Q3)	85 (75,2)	43 (65,2)	42 (89,4)	
>33,8 (Q4)	28 (24,8)	23 (34,8)	5 (10,6)	
Ejektionsfraktion (%)				0,581
<35%	14 (12,4)	7 (10,6)	7 (14,9)	
35-45%	15 (13,9)	11 (16,7)	4 (8,5)	
46-54%	25 (22,1)	15 (22,7)	10 (21,3)	
≥55%	59 (52,2)	33 (50,0)	26 (53,3)	
MPG (mmHg) <sup>1</sup>	39,23	38,92	39,87	0,757
(IQA)	(30,5-50)	(29-48)	(31,7-51,5)	
PAH (%) <sup>2</sup>				0,777

<35 mmHg				
35-59 mmHg	29 (25,7)	17 (25,8)	12 (25,5)	
>59 mmHg	61 (54)	35 (53,0)	26 (55,1)	
	18 (15,9)	12 (18,2)	6 (12,8)	
Aortenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,67 (±0,21)	0,63 (±0,20)	0,72 (±0,21)	<b>0,011</b>
Aorteninsuffizienz (%)				0,141
0 & 0-I	47 (41,6)	24 (36,4)	23 (48,9)	
I & I-II	58 (51,3)	35 (53,0)	23 (48,9)	
II & II-III	8 (7,1)	7 (10,6)	1 (2,1)	
III & IV	0	0	0	
Mitralinsuffizienz (%)				0,726
0 & 0-I	4 (3,5)	2 (3,0)	2 (4,3)	
I & I-II	91 (80,5)	53 (80,3)	38 (80,9)	
II & II-III	15 (13,3)	10 (15,2)	5 (10,6)	
III & IV	3 (2,7)	1 (1,5)	2 (4,3)	
Tricuspidalinsuffizienz (%)				0,707
0 & 0-I	42 (37,2)	23 (34,8)	19 (40,4)	
I & I-II	56 (49,6)	35 (53,0)	21 (44,7)	
II & II-III	12 (10,6)	7 (10,6)	5 (10,6)	
III & IV	3 (2,7)	1 (1,5)	2 (4,3)	

*Legende:* BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; KHK, koronare Herzkrankheit; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; STS, Society of Thoracic Surgeons; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretic peptide; hsTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; PAH, pulmonalarterielle Hypertension; MPG, mittlerer transaortaler Druck; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

<sup>1</sup> 86 Patientendaten vorhanden; <sup>2</sup> 108 Patientendaten vorhanden

### 3.1.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores

Die gesamte Patientenkohorte bestand aus n=113 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 80,7 Jahren, davon 46 (40,7%) männlich. Der durchschnittliche BMI betrug 27,2 kg/m<sup>2</sup> und die mittlere Nachverfolgungszeit lag bei 991 Tagen. Insgesamt 20 (17,7%) Probanden waren zum Zeitpunkt der Betrachtung der Daten verstorben. Sechs (5,3%) der Patienten wurden in die NYHA-Klasse I, 28 (24,8%) befanden sich in Klasse II, mit 67 (59,3%) Patienten mehr als die Hälfte in

Klasse III und 12 (10,6%) in NYHA-Klasse IV. Zu den weiteren kardialen Vorerkrankungen zählte Vorhofflimmern, an dem 40 (35,4%) Patienten litten. Eine KHK war in 65 (57,5%) Fällen vorhanden und bei 45 (39,8%) wurde bereits eine Herzoperation durchgeführt. Der STS-Score belief sich im Durchschnitt auf 6,05% (IQA= 3,13-8,12) wobei 13 (11,5%) Patienten einen Wert >10% hatten. Bei 45 (48,7%) Patienten berechnete sich der logEuroSCORE auf >20% und im Durchschnitt auf 24,82% (IQA= 12,84 - 32,8%). Im Falle des EuroSCORE II war der Durchschnittswert 7,7 (IQA= 3,57-9,91).

### 3.1.2 Nichtkardiale Vorerkrankungen

Bei 14 (12,4%) Patienten war bereits eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, bei 33 (29,2%) ein Diabetes Mellitus und bei 67 (59,3%) eine Dyslipidämie diagnostiziert. Einen Hypertonus wiesen 101 (89,4%) Probanden auf und 22 (19,5%) litten zusätzlich an einer peripher vaskulären Verschlusskrankheit. Eine zerebrovaskuläre Erkrankung lag bei 21 (18,6%) Patienten vor.

### 3.1.3 Hämodynamische Basisdaten

Die hämodynamischen Basisdaten wurden echokardiographisch bestimmt. 59 (52,2%) Patienten hatten mit  $\geq 55\%$  eine gute LVEF. Bei 25 (22,1%) Patienten war die EF leicht und bei 15 (13,9%) mittelgradig eingeschränkt. In 14 (12,4%) Fällen war die EF stark eingeschränkt. Der mittlere Druck über der Aortenklappe zeigte sich im Durchschnitt bei 39,23 mmHg (IQA= 30,5-50 mmHg). Die AÖF betrug im Durchschnitt 0,67 cm<sup>2</sup>. Zusätzlich konnte bei 58 (51,3%) Patienten eine leichte und bei 8 (7,1%) eine mittelgradige AI festgestellt werden. Begleitend wiesen 109 (96,5%) Patienten eine MI auf. Hierbei zeigte sich bei 91 (80,5%) Patienten eine leichte MI, bei 15 (13,3%) eine mittelgradige und bei 3 (2,7%) eine schwere bis sehr schwere MI. Eine Trikuspidalinsuffizienz fiel bei 71 (62,8%) auf. In 79 (69,9%) Fällen zeigte sich außerdem ein pulmonalarterieller Hypertonus, davon lag dieser bei 18 (15,9%) Patienten >59 mmHg.

### 3.1.4 Blutwerte und Biomarker

Mit weniger als 60 ml/min hatten 73 (65,6%) Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei 47 (41,6%) Probanden belief sich die GFR auf 45-60 ml/min, bei 20 (17,7%) auf 30-45 ml/min und 6 (5,3%) Patienten hatte eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFS <30 ml/min. Der Median des NT-proBNP lag bei 2094 pg/ml (IQA= 774,8-4454,5 pg/ml). Im Falle des hsTnT lag der Median bei 21,1 pg/ml (IQA= 14,95-33,8 pg/ml).

## 3.2 Charakterisierung der „Responder“-Gruppe

### 3.2.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores

Die „Responder“-Kohorte bestand aus n=66 Patienten, von denen 29 (43,9%) männlich waren. Das durchschnittliche Alter betrug 80,6 Jahre und der BMI im Mittel 26,86 kg/m<sup>2</sup>. Der Nachverfolgungszeitraum lag im Durchschnitt bei 978 Tagen. Insgesamt 4 (6,1%) Probanden waren zum Zeitpunkt der Betrachtung der Daten verstorben. Nur 4 (6,1%) Patienten waren in ihrer Leistungsfähig uneingeschränkt und entsprechen somit NYHA-Klasse I. 18 (27,3%) Patienten fielen in NYHA-Klasse II, stärkere Einschränkungen entsprechend NYHA-Klasse III betrafen 37 (56,1%) Patienten, somit den Großteil der Kohorte. 7 (10,6%) litten bereits an Ruhedyspnoe und wurden in NYHA-Klasse IV eingeteilt. Knapp ein Drittel, 20 (30,3%) der „Responder“ hatte ein Vorhofflimmern, zusätzlich lag bei 38 (57,6%) eine koronare Herzkrankheit vor und 29 (43,9%) waren kardial voroperiert. Der STS-Score belief sich bei den „Respondern“ im Mittel auf 6,1% (IQA= 2,96-8,68%), wobei 6 (9,1%) Patienten einen Score >10% hatten. Im Falle des logEuroSCORE lag der Durchschnitt bei 27,99% (IQA= 13,9-40,1%) und bei 35 (53%) „Respondern“ war er >20%. Mit 8,82 (IQA= 4,18-11,82) Punkten war der EuroSCORE II bei „Respondern“ höher als in der gesamten Kohorte.

### 3.2.2 Nichtkardiale Vorerkrankungen

An einer COPD litten 8 (12,1%) „Responder“, Diabetes Mellitus war in 14 (21,2%) Fällen diagnostiziert und 40 (60,6%) Probanden hatten eine Dyslipidämie. Eine Hypertension war in 55 (83,3%) Patienten nachgewiesen. Bei dem Gefäßstatus

zeigten 12 (18,2%) „Responder“ eine pAVK und 10 (15,2%) eine zerebrovaskuläre Erkrankung.

### 3.2.3 Hämodynamische Basisdaten

Die Aortenöffnungsfläche der „Responder“ war im Durchschnitt  $0,63 \text{ cm}^2$  und der mittlere Druck über der Stenose war durchschnittlich  $38,92 \text{ mmHg}$  (IQA= 29-48 mmHg). Zusätzlich zeigte sich in 42 (63,6%) eine Aorteninsuffizienz. Die Herzfunktion war bei der Hälfte (33, 50%) der Probanden gut. Bei 15 (22,7%) wurde eine leichtgradig, bei 11 (16,7%) eine mittelgradig und 7 (10,6%) eine hochgradig eingeschränkte EF festgestellt. Begleitend litten 53 (80,3%) „Responder“ an einer leichtgradigen Insuffizienz der Mitralklappe, in 10 (15,2%) Fällen war sie mittelgradig und in einem (1,5%) hochgradig insuffizient. Die Trikuspidalklappe war in 44 (65,2%) Fällen im Sinne einer mindestens leichtgradigen Insuffizienz mitbetroffen. Eine pulmonalarterielle Hypertonie konnte bei 47 (61,2%) „Responder“ festgestellt werden.

### 3.2.4 Blutwerte und Biomarker

Der Median der hsTnT-Werte lag präoperativ bei  $27,85 \text{ pg/ml}$  (IQA= 18,4-46,4 pg/ml). Beim NT-proBNP war dieser bei  $2396,5 \text{ pg/ml}$  (IQA= 969,6-4741,7 pg/ml). 40 (60,6%) Patienten hatten mit einer GFR  $<60 \text{ ml/min}$  eine eingeschränkte Nierenfunktion.

## 3.3 Charakterisierung der „Non-Responder“

### 3.3.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores

Die „Non-Responder“-Kohorte bestand aus  $n=47$  Patienten mit einem männlichen Anteil von  $n=17$  (36,3%). Das mittlere Alter lag bei 80,4 Jahren und der durchschnittliche BMI belief sich auf  $27,6 \text{ kg/m}^2$ . Die Nachverfolgung der Patienten dauerte im Mittel 1009 Tage an. Insgesamt 16 (34%) Probanden waren zum Zeitpunkt der Betrachtung der Daten verstorben. An kardialen Begleiterkrankungen litten zum einen 20 (42,6%) Patienten an Vorhofflimmern, zum anderen 27 (57,4%) an einer koronaren Herzkrankheit. Zusätzlich hatten 16 (34%) Probanden bereits

eine vorangegangene kardiale Operation. In NYHA-Klasse I wurden 2 (4,3%) der Kohorte eingeordnet, 10 (21,3%) in NYHA-Klasse II. Der Großteil mit 32 (63,8%) Patienten entsprach NYHA-Klasse III und die übrigen 5 (10,6%) der NYHA-Klasse IV. Die „Non-Responder“ hatten einen durchschnittlichen STS-Score von 5,97% (IQA= 3,18- 8,0%), wobei 7 Patienten (12,8%) einen Wert >10% aufwiesen. Der logEuroSCORE berechnete sich in der Kohorte im Mittel auf 20,35% (IQA= 12,4- 26,4%), 20 (42,6%) hatten einen Wert >20%. Im Falle des EuroSCORE II zeigte sich ein Durchschnitt von 6,13 Punkten (IQA= 2,82-8,64).

### 3.3.2 Nichtkardiale Vorerkrankungen

Im Falle der nicht kardialen Vorerkrankungen zeigte sich bei 6 (12,8%) „Non-Respondern“ eine COPD und bei 19 (40,4%) ein Diabetes Mellitus. Eine Dyslipidämie wurde bei 27 (57,4%) Patienten festgestellt. Bei allen bis auf einen Patienten (97,9%) war eine Hypertonie diagnostiziert. Zusätzlich litten 10 (21,3%) Probanden an einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit und 11 (23,4%) an einer zerebrovaskulären Vorerkrankung.

### 3.2.3 Hämodynamische Basisdaten

In hämodynamischen Parametern zeigten sich in der Gruppe der „Non-Responder“ 21 (46,7%) Patienten mit einer eingeschränkten EF <55%. In 10 (21,3) Patienten war die Auswurfsleistung leicht eingeschränkt, mit einer EF von 36-54%, 4 (8,5%) Patienten zeigten eine EF von 35-45% und bei 7 (14,9%) war die EF mit <35% hochgradig eingeschränkt. Im Mittel hatten die „Non-Responder“ eine AÖF von 0,72 cm<sup>2</sup> und einen mittleren Gradienten über die Aortenklappe von 39,87mmHg (IQA= 31,7-51,5 mmHg). Zusätzlich zu der Stenose zeigten 24 (51%) Patienten eine AI, davon war sie bei einem Patient (2,1%) mittelgradig und bei den übrigen 23 (48,9%) leichtgradig insuffizient. Eine MI konnte bei nahezu allen „Non-Respondern“ (n=45, 95,7%) festgestellt werden. Bei 38 (80,9%) Probanden fiel sie als leichtgradig auf, in 5 (10,6%) mittelgradig und bei 2 (4,3%) hochgradig. Die Pathologie einer Trikuspidalinsuffizienz wiesen 28 (59,6%) Patienten auf. Begleitend wurde ein pulmonalarterieller Hypertonus bei 32 (67,9%) „Non-Respondern“ diagnostiziert.

### 3.3.4 Blutwerte und Biomarker

Bezüglich des NT-proBNP lag der Median der „Non-Responder bei 1565 pg/ml (IQA= 496,1-4168 pg/ml). Bei den hsTnT-Werten lag der Median bei 17,1 pg/ml (IQA= 12,0-26,4 pg/ml). Die renale Funktion der „Non-Responder“ war in 33 (70,2%) eingeschränkt. Mit 45-60 ml/min hatten 22 (46,8%) eine leicht eingeschränkte GFR, bei 7 (14,9%) belief sie auf 30-45 ml/min (mittelgradig). Insgesamt 4 (8,5%) Probanden hatten eine hochgradig eingeschränkte GFR.

## 3.4 Vergleich der Basisdaten „Responder“ versus „Non-Responder“

### 3.4.1 Basischarakteristika, kardiale Vorerkrankungen und Risikoscores

In den Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht, BMI und „Follow-Up“ Zeitraum zeigte sich in den beiden Kohorten ein ähnliches Bild. Ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zeigt sich bei der Rate der Verstorbenen. Die „Non-Responder“-Gruppe liegt mit 16 (34%) Verstorbenen deutlich über der Anzahl der „Responder“-Gruppe mit 4 (6,1%). Es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten bei den kardialen Vorerkrankungen festgestellt werden, welche NYHA-Klassifikation, Vorhofflimmern, eine koronare Herzkrankheit und vorangegangene Herzoperationen berücksichtigen. Bezüglich der Risikoscores zur Bewertung des perioperativen Risikos konnte beim STS-Score kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Bei Betrachtung des logEuroSCORE und EuroSCORE II zeigte sich in beiden Fällen ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten (logEuroSCOREORE  $p = 0,032$  und EuroSCOREORE II  $p = 0,024$ ).

### 3.4.2 Nichtkardiale Vorerkrankungen

Bei den präoperativ bestehenden Vorerkrankungen gab es bei der COPD, der Dyslipidämie, der pAVK und der zerebrovaskulären Erkrankung keine signifikanten Unterschiede. Mit 40,4% hatte die „Non-Responder“-Gruppe ein häufigeres Auftreten eines Diabetes Mellitus ( $p = 0,027$ ). Dies zeigte sich auch im Falle der Hypertonie ( $p = 0,013$ ).

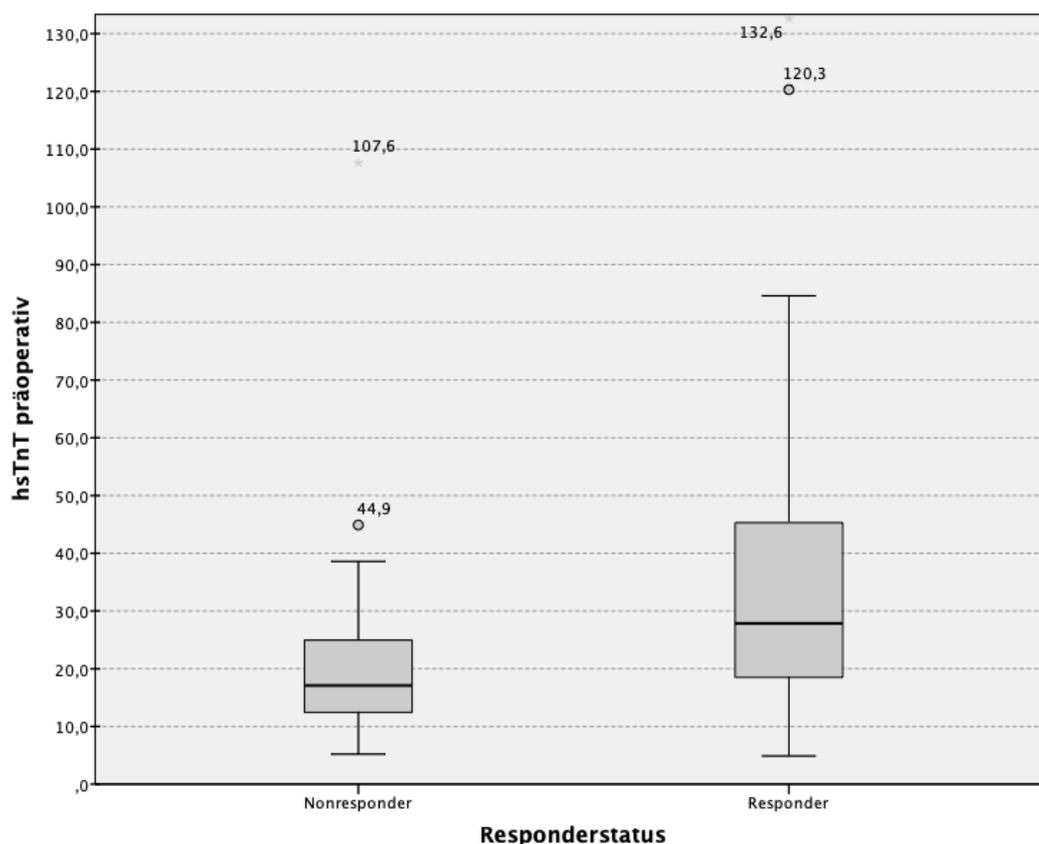
### 3.4.3 Hämodynamische Basisdaten

Bei der Untersuchung der hämodynamischen Basisdaten waren die Ergebnisse der beiden Kohorten kaum unterschiedlich. Die EF, der MPG, der pulmonalarterielle Hypertonus, die AI, TI und MI unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kohorten. Eine deutliche Diskrepanz war in der Aortenöffnungsfläche festzustellen ( $p=0,011$ ), wobei die „Responder“ im Mittel eine  $0,09 \text{ cm}^2$  kleinere AÖF im Vergleich zu den „Non-Respondern“ zeigten.

### 3.4.4 Blutwerte und Biomarker

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich aufgrund der Einteilung der Kohorte am hochsensitiven Troponin T ( $p=0,001$ ). Das NT-proBNP ist im Mittel in der Gruppe der „Responder“ höher, jedoch nicht signifikant. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich ebenfalls bei der glomerulären Filtrationsrate. In Abb. 4 sehen sie eine visuelle Distribution des präoperativen hsTnT.

Abb. 4: Box-Whisker-Plot - präoperatives hsTnT



Legende: Abgebildet sind die Box-Whisker-Plots des hochsensitiven Troponin T präoperativ. Die Ausreisser sind in absoluten Werten in pg/ml angegeben.

## 3.5 Überlebensanalysen

### 3.5.1 Log-Rank-Test

Unsere Ergebnisse bei der univariaten Untersuchung der Parameter in Bezug auf das Langzeitüberleben waren folgende: Der „Responder“-Status zeigte sich unabhängig vom gewählten Grenzwert ( $Q=1,05/1,0$ ) deutlich überlebensassoziiert mit ( $p=0,001/p=0,006$ ). Zwei weitere Parameter, die mit einem signifikant längeren Überleben ein Jahr nach erfolgreicher TAVI assoziiert sind, waren der STS-Score ( $p=0,004$ ) und der LogEuroScore ( $p=0,044$ ). Die Einteilung der gegeneinander getesteten Gruppen ist der Tabelle 5 zu entnehmen. In den folgenden Abbildungen 5-8 sind die Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten Parameter dargestellt, zeitlich beginnend ein Jahr nach TAVI.

Tabelle 4: Mortalitätsassoziierte präoperative Faktoren

Parameter	Log-Rank-Test (p-Wert)
Alter	0.978
Geschlecht	0.735
BMI	0.904
Responder-Status (Quotient=1,05)	<b>0.001</b>
Responder-Status (Quotient=1)	<b>0.006</b>
NYHA-Klassifikation	0.224
Zugangsweg	0.418
Trans-femoral (n)	81
Trans-apical (n)	7
Trans-aortal (n)	24
Vorhofflimmern	0.144
KHK	0.138
Vorangegangene Herzoperationen	0.519
COPD	0.073
Dyslipidämie	0.203
Hypertension	0.120
Diabetes mellitus	0.624

Zerebrovaskuläre Erkrankung	0.326
pAVK	0.642
GFR	0.657
STS-Score	<b>0.004</b>
LogEuroSCORE	<b>0.044</b>
EuroSCORE II (Gruppentrennung Q1-3 vs. Q4)	0.906
NT-proBNP (Gruppentrennung Q1-3 vs. Q4)	0.207
hsTNT (Trennung Q1-3 vs. Q4)	0.390
Ejektionsfraktion	0.983
AI präoperativ (Gruppentrennung I, II, III)	0.182
TI präoperativ(Gruppentrennung 0, I, II, III&IV)	0.063
MI präoperativ(Gruppentrennung 0, I, II, III&IV)	0.860

*Legende:* BMI, body mass index; NYHA: New York Heart Association; KHK: koronare Herzkrankheit; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; STS, Society of Thoracic Surgeons; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretic peptide; hsTNT, hochsensitives kardiales Troponin T.

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des Log-Rank-Tests, welcher als Überlebenszeitanalyse bezüglich der Vorerkrankungen durchgeführt wurde.

Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve „Responder“ und „Non-Responder“, Quotient=1,05

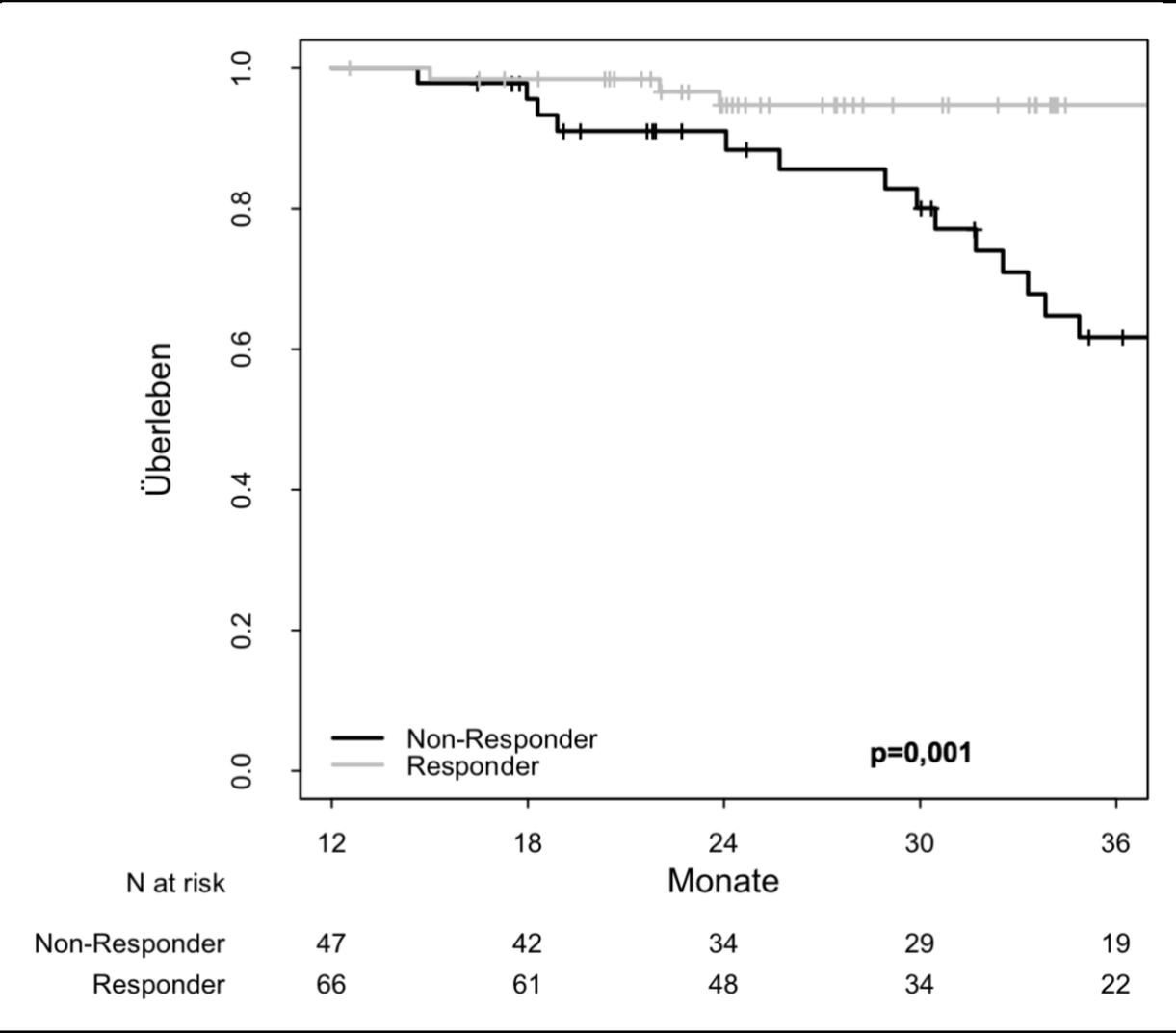


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurve „Responder“ und „Non-Responder“, Quotient=1

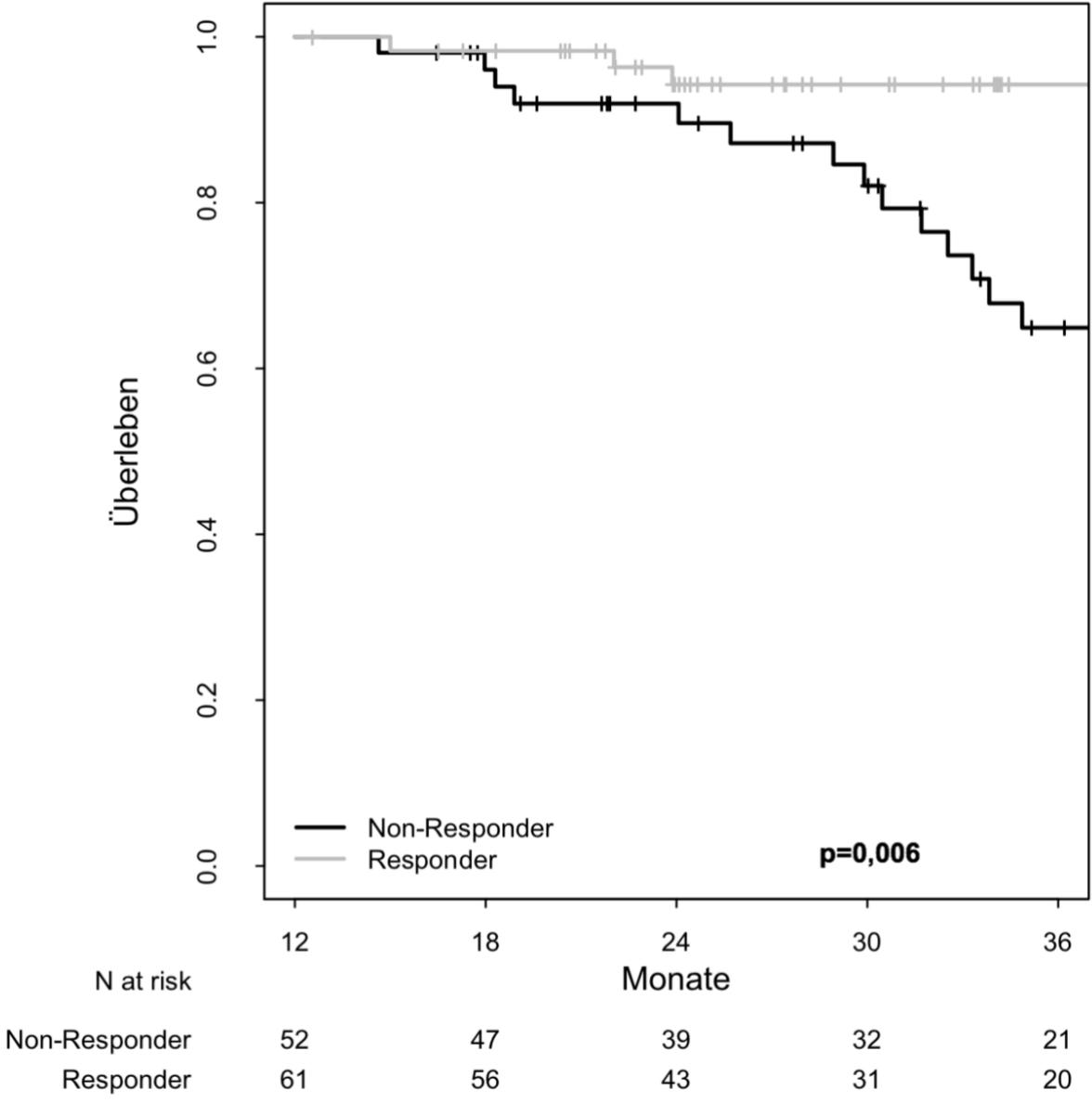


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve STS-Score

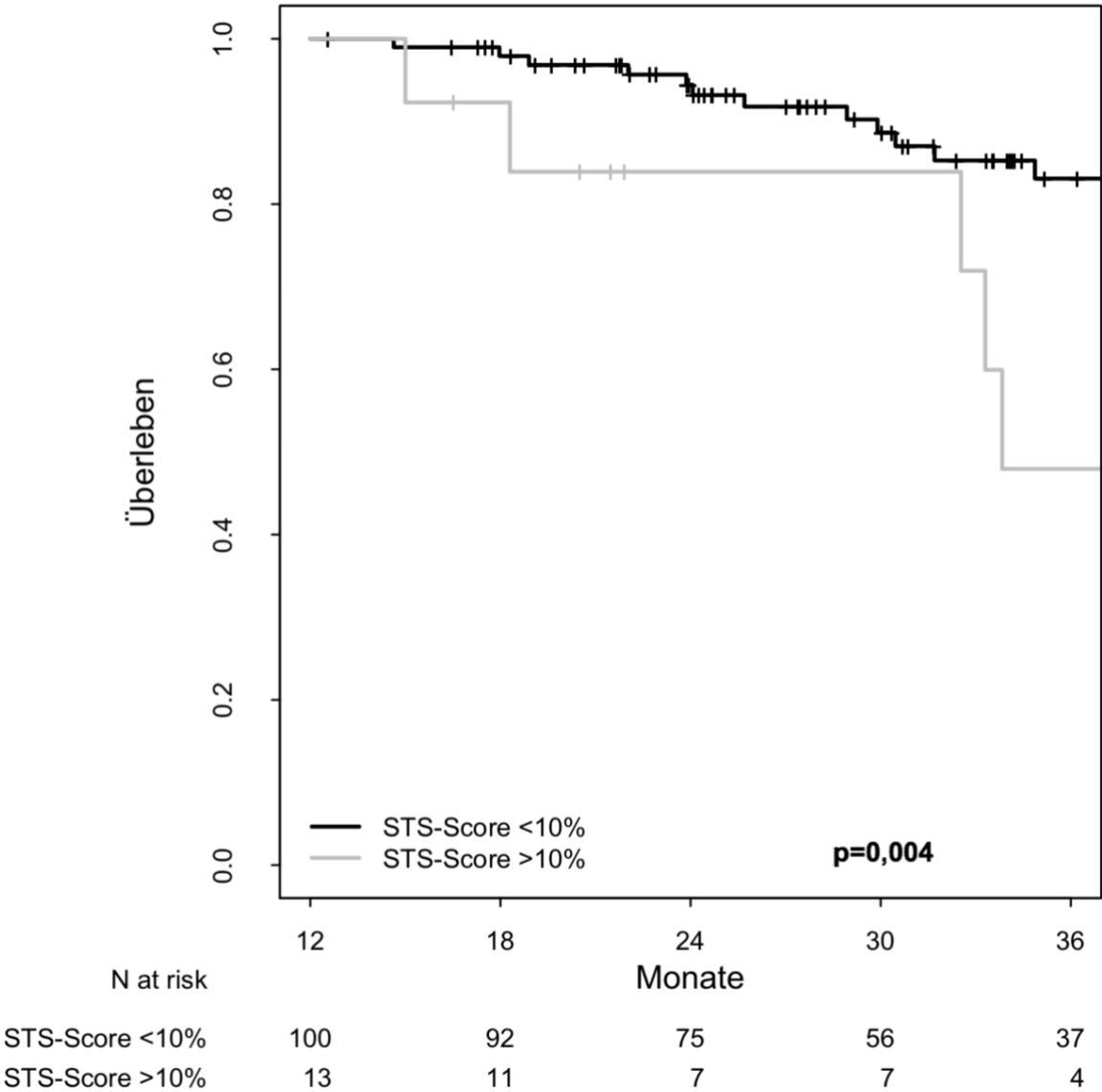
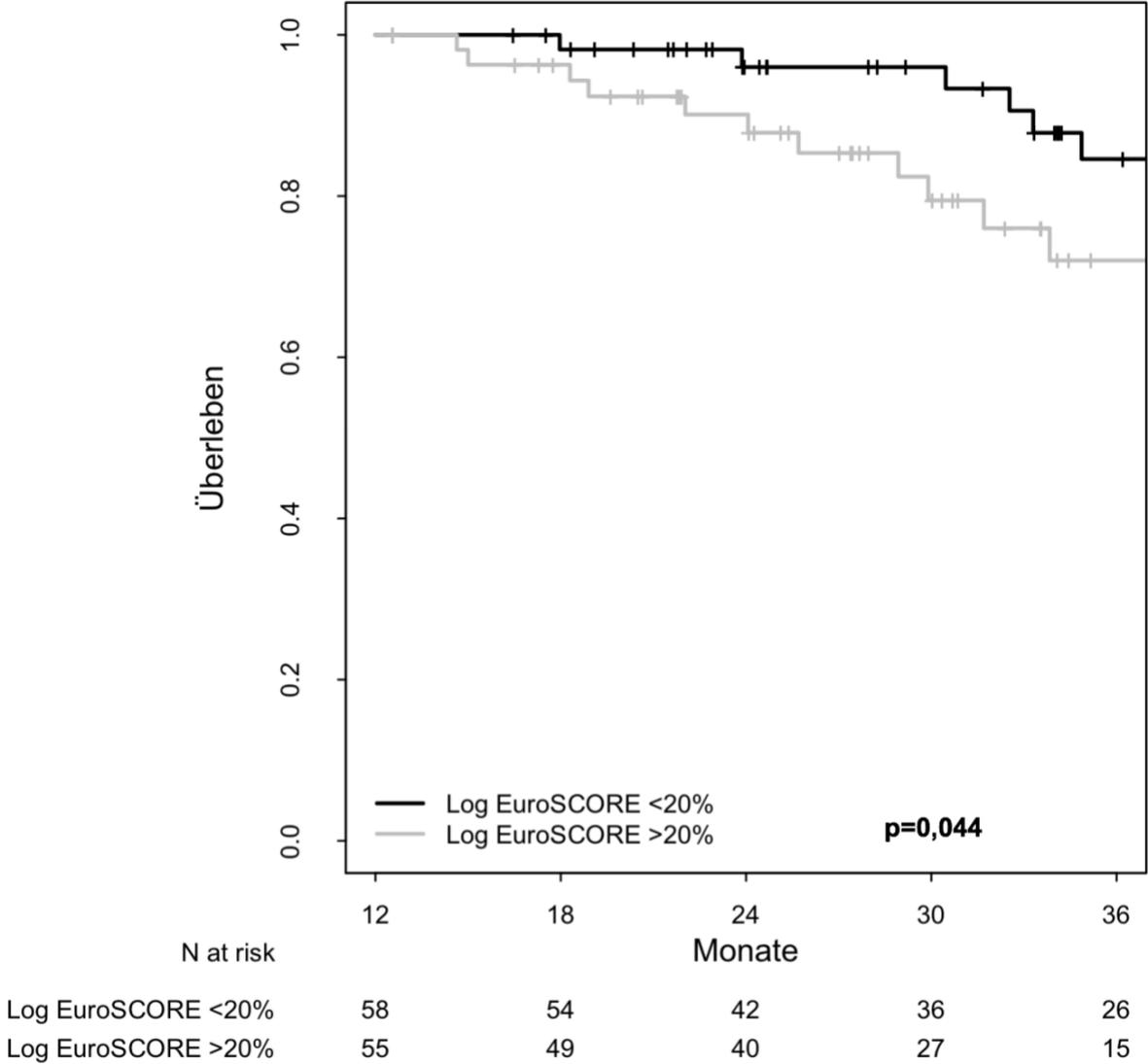


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve LogEuroScore



### 3.5.2 Cox-Regressionsanalyse

Um unabhängige Faktoren zu identifizieren, die mit einem signifikant längeren Überleben ein Jahr nach erfolgreicher TAVI assoziiert sind, führten wir mit den signifikanten Parametern der Log-Rank-Überlebenszeitanalyse eine univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse durch. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Multiple Cox-Regressionsanalyse

Variable	Univariate-HR (Wald Test, KI)	Multivariate Signifikanz (Cox-Regression)	HR (KI)
„Responder“- Status	5,125 (1,711-15,355) <b>p=0,004</b>	<b>p=0,002</b>	5,693 (1,853- 17,491)
STS-Score	3,77 (1,445-9,87) <b>p=0,007</b>	p=0,075	2,460 (0,915-6,613)
LogEuroSCORE	2,502 (0,994-6,298) p=0,051	<b>p=0,017</b>	3,167 (1,227-8,174)

*Legende:* HR, Hazard ratio; KI, 95% Konfidenzintervall; STS, Society of Thoracic Surgeons,  
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Cox Regressionsanalyse der signifikanten Werte des Log-Rank-Tests.

Der „Responder“-Status hat in beiden Fällen, mit einem univariaten ( $p=0,004$ ) und multivariat ( $p=0,002$ ), einen Einfluss auf das Überleben. Der STS-Score hingegen ist nur univariat signifikant. Anders herum zeigt sich der LogEuroScore nur in der multivariaten Auswertung signifikant.

### 3.6 Basis Charakteristika nach einem Jahr

In Tabelle 7 sind einige der Basis Charakteristika nach einem Jahr nach TAVI dargestellt. Hier wurde erneut die gesamte Kohorte betrachtet sowie die Gruppen der „Responder“ und „Non-Responder“ individuell. In der gesamten Kohorte sowie bei Betrachtung der einzelnen Gruppen waren die Patientin deutlich besser belastbarer (NYHA) wie ein Jahr zuvor. Besonders zu betrachten ist, dass sie die hsTnT Level in den beiden Gruppen nach einem Jahr signifikant unterscheiden ( $p < 0,001$ ). Jedoch sind zeigt sich nun in den „Respondern“ ein niedrigeres Niveau in den hsTnT-Leveln. In Abbildung 9 ist dies visuell dargestellt. Als einziger weiterer Parameter zeigt sich bei dem MPG ein signifikanter Unterschied, welcher auch hier bei den „Respondern“ niedriger ausfällt.

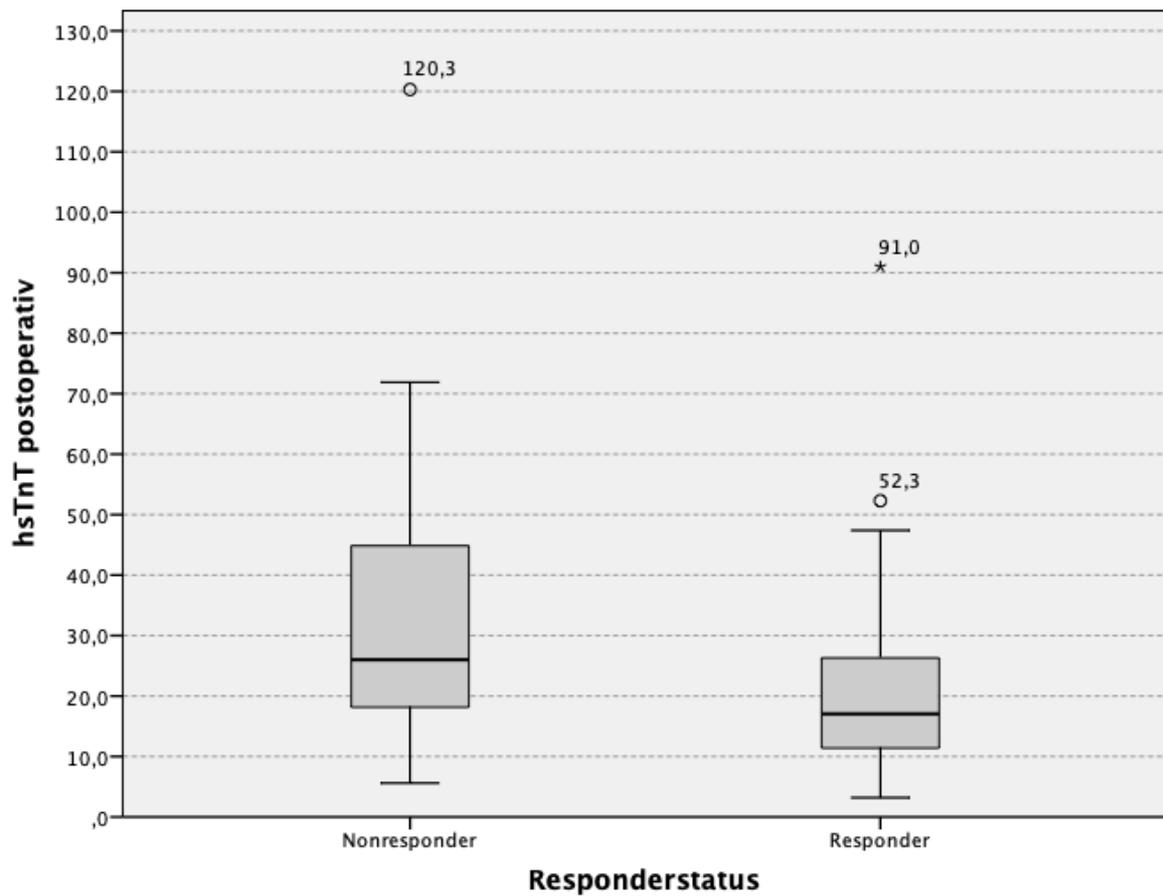
Tabelle 6: Basis Charakteristika nach einem Jahr

	All (n=113)	Responder (n=66)	Non-Responder (n=47)	p-Wert
NYHA-Klassifikation(%)				0,296
I	56 (49,6)	37 (56,1)	19 (40,4)	
II	34 (30,1)	19 (28,8)	15 (31,9)	
III	20 (17,7)	9 (13,6)	11 (23,4)	
IV	3 (2,7)	1 (1,5)	2 (4,3)	
hsTnT (pg/ml)	27,96 (14,2-33,5)	20,8 (11,4-26,5)	38,0 (18,1-45,7)	<b>&lt;0,001</b>
Kategorie				
<33,5 (Q1-Q3)	86 (76,1)	59 (89,4)	26 (55,3)	
>33,5 (Q4)	27 (23,9)	7 (10,6)	21 (54,7)	
Ejektionsfraktion (%)				0,896
<35%	5 (4,4)	3 (4,5)	2 (4,3)	
35-45%	15 (13,3)	8 (12,1)	7 (14,9)	
46-54%	26 (23,0)	14 (21,2)	12 (25,5)	
≥55%	67 (59,3)	41 (62,1)	26 (53,3)	

Pulmonalarterielle Hypertension				0,343
(%) <sup>2</sup>	36 (31,9)	19 (28,8)	17 (36,3)	
<35 mmHg	61 (54)	38 (57,6)	23 (48,9)	
35-59 mmHg	10 (8,8)	4 (6,1)	5 (12,8)	
>59 mmHg	6 (5,3)	5 (7,6)	1 (2,1)	
fehlend				
MPG (mmHg)				<b>0,01</b>
	11,68	11,62	11,77	
	(9-15)	(8-15)	(9-16)	
Fehlende Daten	12	8	4	
Aorteninsuffizienz (%)				0,613
0 & 0-I	54 (47,8)	31 (47)	23 (48,9)	
I & I-II	51 (45,1)	29 (43,9)	22 (46,8)	
II & II-III	8 (7,1)	6 (9,1)	2 (4,3)	
III & IV	0	0	0	
Mitralinsuffizienz (%)				0,176
0 & 0-I	15 (13,3)	11 (16,7)	4 (8,5)	
I & I-II	79 (69,9)	47 (71,2)	32 (68,1)	
II & II-III	18 (15,9)	7 (10,6)	11 (23,4)	
III & IV	1 (0,9)	1 (1,5)	0	
Tricuspidalinsuffizienz (%)				0,513
0 & 0-I	23 (20,4)	13 (19,7)	10 (21,3)	
I & I-II	73 (64,6)	45 (68,2)	28 (59,6)	
II & II-III	13 (11,5)	7 (10,6)	6 (12,8)	
III & IV	4 (3,5)	1 (1,5)	3 (6,4)	

Legende: hsTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; MPG, mittlerer transaortaler Druck;

Abb. 9: Box-Whisker-Plot - postoperatives hsTnT



*Legende:* Abgebildet sind die Box-Whisker-Plots des hoch sensitiven Troponin T ein Jahr postoperativ. Die Ausreiser sind in absoluten Werten in pg/ml angegeben

## 4 Diskussion

### 4.1 Zielsetzung

Die Prävalenz der AKS steigt seit vielen Jahren und liegt derzeit bei 8% (2,3,7). Dieser Anstieg ist deutlich auf den demographischen Wandel zurückzuführen (2,3,7). Für Patienten, bei denen kein konventioneller chirurgischer Ersatz durchgeführt werden kann, stellt die TAVI eine erfolgsversprechende Behandlungsalternative dar. Welche im Vergleich zu konservativen Maßnahmen nicht nur zu einer Symptomverbesserung sondern auch zu einem statistisch längeren Überleben führt (13,38). Ziel dieser Arbeit ist es eine Prognose über das Langzeitüberleben nach erfolgreich implantierter TAVI zu ermöglichen. Hierfür analysierten wir die präoperativen und postoperativen hsTnT-Werte nach TAVI und errechneten daraus einen Quotienten. Dieser wurde über die Division der postoperativen hsTnT-Werte durch die präoperativen hsTnT-Werte bestimmt. Die 113 Patienten der Studie wurden anhand dessen in „Responder“ und „Non-Responder“ unterteilt.

### 4.2 Kohorte und Einteilung

Die Kohorte der vorliegenden Studie enthält n=113 Patienten, welche am UKSH Kiel mittels einer TAVI behandelt wurden. Die durchschnittliche Nachverfolgung der Patienten lag bei 991 (SD  $\pm$ 350) Tagen. In diesem Zeitraum verstarben insgesamt 17,7% (20) Patienten. Für die Analyse war es essentiell, dass die Patienten mindestens ein Jahr nach TAVI überlebt hatten, um in die Studie eingeschlossenen zu werden. Da die Kohorte aus primär älteren und multimorbiden Patienten besteht entwickelte sich die AS am ehesten auf dem Boden eines chronischen subendothelialen Entzündungsprozesses wie in 1.1.1 beschrieben (2–4). Wie wir wissen kommen erhöhte hsTnT-Spiegel im Blut nicht nur bei akuter Schädigung der Myozyten, sondern auch bei chronischer Belastung derselben vor (21,39,40). Diese chronische Belastung entsteht durch die kontinuierlich kleiner werdende AÖF. Daher nehmen wir an, dass eine verringerte chronische Belastung des Herzens bei erhaltener kontraktile Reserve und geringerer Myokardfibrose einher geht mit dem Abfall der Troponin-Werte.

#### 4.3 Vergleich der Basischarakteristika mit großen TAVI-Registerstudien

Die Basischarakteristika der Vergleichsregisterstudien finden sie ausführlich auf Seite 66 im Anhang, in der Tabelle: „Übersichtstabelle Basischarakteristika anderer großer Registerstudien“.

Das durchschnittliche Alter der Kieler Kohorte lag bei 81 Jahren (SD  $\pm 6,8$ ) und liegt damit ein Jahr über den Werten aktueller Studien (41,42). In älteren Studien zeigten sich die Patientenkohorten mit 84 Jahren um 3 Jahre älter (43–45). Die Patienten, die sich in den NYHA-Klassen III-IV bewegen, schwanken in der Literatur zwischen 65,5% und 89,5% (41–43,45–47). Mit 79,9% kann unsere Studie im mittleren Bereich eingeordnet werden. Bei großen Registerstudien wie der FRANCE 2, dem GARY, US CoreValve und der Forward Studie sinkt die große Schwankungsbreite und ähnelt unserer Kohorte (NYHA III und IV: 77,8%, 83,9%, 85,7%, 72,0%) (33,48–50). Bei weiterer Betrachtung der Vorerkrankungen zeigten sich in unserer Kohorte vermehrt kardiale Erkrankungen. 35,4% der Patienten litten bereits vor der Intervention an einem Vorhofflimmern, was sich mit dem Patientenkollektiv von Grube et al. deckt (33). Außerdem wurde bei 74,3% eine signifikante KHK festgestellt und 39,8% hatten sich bereits einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Beide Vorerkrankungen kamen in unserer Kohorte deutlich häufiger vor. Bei den nicht kardialen Vorerkrankungen entspricht der Anteil unserer Patienten mit Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertension und pAVK denen der Vergleichsstudien (33,34,48–51). Deutliche Abweichung ist bei den nicht kardialen Vorerkrankungen, genauer gesagt der COPD und den zerebrovaskulären Vorerkrankungen festzustellen. Hier liegt die Studie mehr als 10% unter den Ergebnissen von Ludman et al., Gilard et al. und Grube et al. (33,49,51). 64,6% haben eine eingeschränkte Nierenfunktion, hiermit ist die Kohorte deutlich über dem SOURCE Register mit 26,9% anzusiedeln (34). Ähnlich waren jedoch die Anteile der Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion von  $<30$  ml/min (48,51). Bezüglich der Risikostratifizierung der perioperativen Mortalität mittels STS Score und LogEuroSCOREORE war unsere Kohorte in ähnlichen Bereichen angesiedelt wie in den Vergleichsarbeiten. In Betrachtung der echokardiographisch erhobenen Vorbefunde war die Verfassung unserer Patienten in der EF, der AÖF sowie der Herzklappenvitien und dem MPG der Registerstudien vergleichbar (34,50,51).

#### 4.4 Unterschiede zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“

Wie bereits in 4.1 beschrieben ist es Ziel dieser Arbeit eine Prognose über das Langzeitüberleben nach erfolgreich implantierter TAVI ermöglichen zu können. Hierzu müssen auch die präoperativen Unterschiede/Vorerkrankungen der „Responder“ und „Non-Responder“ kritisch betrachtet werden. Das langfristige „Outcome“ nach TAVI ist multifaktoriell beeinflusst und auch von den Begleiterkrankungen der Patienten abhängig (52–55). Aus diesem Grund werden hier die Unterschiede der „Responder“ und „Non-Responder“ durchleuchtet. Im Vergleich der Basischarakteristika zeigen sich einige signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die „Non-Responder“ litten vermehrt an einem arteriellen Hypertonus und an Diabetes mellitus Typ II. Lareyre et al. konnten jedoch keine erhöhte Mortalität nach TAVI oder vermehrte Komplikationsraten mit einem Diabetes mellitus Typ II assoziieren (56). Diabetes mellitus Typ II kann somit keine Erklärung für die unterschiedliche Sterberate der „Responder“ und „Non-Responder“ sein. Der Hypertonus als ein unspezifischer Risikofaktor der häufig am Anfang der Kausalketten für kardiovaskuläre Erkrankungen steht, kann nicht direkt mit einem kürzeren Überleben assoziiert werden. Jedoch können die Endpunkte dieser Kausalkette bei einer AS, im Sinne einer hochgradig eingeschränkten LVEF, einer PAH oder ein niedriger MPG mit einem schlechteren Outcome assoziiert werden (55). Obwohl diese Parameter jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen, tragen sie sicherlich dazu bei (55). Die höhere jedoch statistisch nicht signifikante Prävalenz von VHF und zerebrovaskulären Erkrankungen in den „Non-Respondern“ könnte ebenfalls ein Erklärungsansatz sein. Erstaunlicherweise war auch die sonographisch bestimmte AÖF präoperativ in der „Non-Responder“-Gruppe größer. Hieraus kann in dieser Arbeit leider kein Schluss gezogen werden, da alle Patienten definitionsgemäß (nach AÖF) eine schwergradige Aortenstenose hatten und die LVEF keine signifikanten Unterschiede zeigte. Da die Vmax zu Beginn des TAVI-Registers nicht bestimmt wurde, kann zudem keine Unterscheidung zu einer LFLG AS getroffen werden, welche ca. 5-10% der Patienten mit hochgradiger AS vorkommt (14,57). Dies hätte ein Hinweis auf die unterschiedlichen Ergebnisse liefern können. Unerwartet war das Ergebnis, der signifikant niedrigeren präoperativen hsTnT-Spiegel der „Non-Responder“. Ein ähnlicher Trend war auch beim NT-proBNP festzustellen, welcher jedoch nicht signifikant ist. Als Erklärung für

die erhöhten Troponinwerte ist die KHK zu nennen, die jedoch in beiden Gruppen einen fast identischen Anteil hatte (74,2% vs 74,5%), somit nicht allein für die persistierenden erhöhten Troponin-Spiegel verantwortlich gemacht werden kann und schlussfolgernd auch nicht für die statistisch kürzere Überlebenszeit. Diabetes mellitus Typ II und der arterielle Hypertonus, sind Faktoren die mit einer Herzinsuffizienz bei erhaltener und reduzierter EF in Zusammenhang stehen (52). Sie können somit mit den persistierend erhöhten hsTnT-Werten assoziiert werden (58). Zudem könnten die erhöhten Biomarker-Spiegel auf eine vermehrte Beanspruchung der Myozyten aufgrund der schwereren Stenose zurück zu führen sein (39). Jedoch besteht eine Korrelation zwischen erhöhten Troponin-Werten und dem Grad der AS nur in geringem Maße (58,59). In dem Review von McCarthy et al. zeigt sich vielmehr, dass die erhöhten hsTnT-Werte auf das kardiale „Remodeling“, im Sinne einer Hypertrophie und Fibrose, infolge einer AS zurückzuführen sind (60). Das Risiko der perioperativen Mortalität ist bei den „Respondern“ höher (LogEuroSCORE, EuroSCORE II). In unserem Fall haben die etablierten Risikoscores bei Betrachtung des Langzeitüberlebens einen prognostischen Wert. Hierauf wird ausführlich im 4.5 eingegangen, da Risikoscores sich als prognostischer Marker für das Langzeitüberleben erwiesen haben.

#### 4.5 Mortalitätsassoziierte Faktoren

Die VARC-II-Kriterien als klinischer Endpunkt in Bezug auf einen postoperativen myokardialen Schaden definieren sich über das Troponin mit mindestens einem gemessenen Wert über der 99igsten Perzentile der Referenzwerte und gleichzeitigem Auftreten von Ichämiesymptomen (61). In der praktischen Anwendung der Kriterien hinsichtlich einer prognostischen Relevanz der periprozeduralen hsTnT-Erhöhung auf das Langzeitüberleben sind die Ergebnisse jedoch umstritten (22,62–64). Stundl et al. fanden heraus, dass ein myokardialer Schaden und somit erhöhte Troponinwerte mit dem verwendeten Klappentyp zusammenhängen (62). Es fanden sich jedoch keine Hinweise auf eine verlängertes Überleben (62). Im Gegensatz hierzu steht die Arbeit von Koskinas et al. Hier zeigte sich eine post-prozedurale Troponinerhöhung als ein unabhängiger Prädiktor für das 30-Tages- bis hin zum Zwei-Jahre-postoperativen-Überleben (64). Das wird durch unsere Ergebnisse im langfristigen Verlauf bestätigt: „Non-Responder“ zeigen im Vergleich zu den

präoperativen Werten einen Anstieg des hsTnT. Interessanterweise zeigten einige Studien, dass erhöhte präoperative hsTnT-Spiegel mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert sind (65–67). In Anbetracht der Datenlage sollten nicht die absoluten rein prä-, peri- oder postoperativen hsTnT-Werte als Prädiktoren betrachtet werden, sondern die Werte im zeitlichen Verlauf und in Relation zueinander. Diese Annahmen werden auch durch die Ergebnisse unserer Cox-Regressionsanalyse bekräftigt. Wir konnten feststellen, dass der „Responder“-Status uni –und multivariat mit einem längeren Überleben zu assoziieren ist (univariat:  $p=0,004$ ,  $HR=5,125$ ; multivariat:  $p=0,002$   $HR=5,693$ ). Wie in 4.4 bereits erläutert hatten die „Responder“ gemessen an den etablierten Risikoscores (logEuroSCORE, EuroSCORE II), signifikant schlechtere Prognosen bezüglich der perioperativen Mortalität. Der durchschnittliche STS-Score war jedoch fast identisch. Die Scores werden in der Entscheidungsfindung zum operativen Vorgehen genutzt (15). In anderen Studien gab es diskrepante Ergebnisse welcher Score der beste Marker bei der Abschätzung des Überlebens ist (68–71). Unsere Ergebnisse zeigen, dass der logEuroSCORE und der STS-Score mit einem statistisch längeren Überleben assoziiert ist. In der uni- und multivariaten Analyse waren jedoch der STS-Score nur univariat und der logEuroSCORE multivariat signifikant. Bei Betrachtung der diskrepanten Ergebnisse scheint die Entwicklung eines TAVI spezifischen Risikoscores dringend nötig. Hierzu wurde in 2014 ein multiparametrischer FRANCE-2 Risikoscore erarbeitet (72), der in dem Vergleich von Carmo et al. keine Überlegenheit gegenüber dem EuroSCORE und STS-Score in Bezug auf eine 30-Tages-Mortalität, zeigte (73). Ein ebenfalls für TAVI neu entwickelter Score des STS/ACC-TAVI-Registers (74) sowie der STS-Score waren in den Untersuchungen von Arslan et al. den anderen etablierten Risikoscores überlegen (75). Arslan et al. postulierten, dass die einfachere Handhabung des STS/ACC-TAVI-Scores (nur 12 Einflussfaktoren) eine verringerte interobserver Variabilität und eine größere Akzeptanz im klinischen Alltag bringen könnten (75). Für die Weiterentwicklung solcher TAVI-spezifischen Scores müssen noch weitere Studien durchgeführt werden. Dies könnten nicht nur für die perioperative Risikoabschätzung, sondern auch in abgewandelter Form zur langfristigen Prognoseabschätzung in den Kontrolluntersuchungen mehrere Monate und Jahre nach Klappenersatz, genutzt werden. Im Fall einer Nutzung für die langfristige Prognoseabschätzung wäre es

sinnvoll die Biomarker im zeitlichen Verlauf in diese Scores miteinfließen zu lassen. Das Miteinbeziehen der Biomarker wäre beispielsweise in Form unseres Quotienten möglich. Dafür würden weitere Untersuchungen zum hsTnT Verlauf nach TAVI nötig um die Verläufe besser zu beurteilen. Auch die anatomischen und funktionellen kardialen Echokardiographiebefunde sollten berücksichtigt werden um die Biomarkerverläufe mit echokardiographischen Daten zu belegen.

#### 4.6 Vergleich mit NT-proBNP basierten Studien

Das NT-proBNP als Herzinsuffizienzmarker wurde bereits als prognostischer Faktor beziehungsweise als Verlaufsparemeter nach TAVI untersucht. Bei Patienten mit progredienter HI und reduzierter LVEF ist das Ansprechen auf die Therapie mittels TAVI definiert als ein 30%iger Abfall der NT-proBNP-Werte im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Der Abfall ist signifikant verbunden mit einem besseren Outcome nach TAVI (76,77). Nichts desto trotz konnte die randomisierte GUIDE-IT Studie keine Überlegenheit der NT-proBNP gesteuerten Therapie bei Patienten mit HI und reduzierter linksventrikulärer Funktion, gegenüber der leitliniengerechten Therapie zeigen (78). O'Neil et al. führten eine Studie zur AS durch, in der sie Daten der PARTNER-Studie analysierten (79). Hier zeigte sich, dass eine Stagnation bzw. ein Anstieg des 30-Tages-NT-proBNP zu einem schlechteren Einjahres-Outcome führt (80). Die primären Endpunkte waren die Mortalität sowie die mit der Mortalität kombinierte wiederholte Hospitalisierung (80). Unabhängige Prädiktoren waren eine moderate bis schwere AI, angestiegene 30-Tages NT-proBNP Werte sowie der STS-Score. O'Neil et al. postulierten eine erneute Evaluation der Patientin bei NT-proBNP-Anstieg im 30-Tages-„Follow-up“ (80). Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich von Liebetau et al. veröffentlicht. Sie zeigten eine höhere prognostische Relevanz im Einjahres-„Follow-up“ von kurzfristigen Veränderungen (von bis zu 6 Tagen) der proBNP-Werte nach TAVI, im Vergleich mit präprozeduralen Werten. Die Ergebnisse müssen jedoch hinsichtlich des Zugangsweges betrachtet werden. Die größte prognostische Relevanz besteht bei Patienten mit transfemoralem Zugangsweg sowie AI und verringerter LVEF (81).

#### 4.7 Fazit

Der Quotient/„Responder“-Status ein unabhängiger Prädiktor für das weitere Langzeitüberleben ein Jahr nach TAVI. Das Ansprechen auf die Intervention und

somit ein Abfall der hsTnT-Werte unter den Ausgangswert korreliert mit einer erhöhten Lebenserwartung. Obwohl wir einige Faktoren identifizieren konnten die mit dem „Non-Responder“-Status zu assoziieren sind, bedarf es weiterer Forschung um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen. Jedoch sollte in Folgeuntersuchungen sowie besonders im Einjahres-„Follow-up“ ein Gleichbleiben oder ein Anstieg des hsTnT den behandelten Arzt aufmerksam machen. Es sollte als Veranlassung genommen werden, weitere diagnostische Schritte zur Ursachenforschung einzuleiten und gegebenenfalls die nötigen medikamentösen Anpassungen vorzunehmen oder erneute Interventionen kritisch in Betracht zu ziehen.

#### 4.8 Limitationen

Die Studie ist durch die unizentrische Datenerhebung mit ihrem retrospektiven Charakter limitiert. Die Analyse von multizentrischen Daten und die Anwendung unseres Quotienten, könnten hilfreich sein, um die zugrundeliegenden Faktoren und Mechanismen zu identifizieren. Eine Multizentrität der Studie würde auch das Problem der Kohortengröße beheben, welche in unserem Fall mit n=113 Patienten relativ klein ist.

Ein Selektionsbias ist aufgrund des Studienaufbaus nicht auszuschließen. Zudem konnten einige Fälle nicht eingeschlossen werden, obwohl die Patienten länger als ein Jahr nach TAVI überlebt hatten. In diesen Fällen wurden die Folgeuntersuchungen durch andere Zentren durchgeführt und nur unvollständige Daten übermittelt. Für Folgestudien sollte zudem eine ausführliche und standardisierte echokardiographische Datenerhebung erfolgen. Die vollständige und standardisierte Erhebung könnte morphologische und strukturelle Hinweise darauf geben, wieso die „Non-Responder“-Gruppe ein verringerte Überlebenszeit aufweisen.

## 5 Zusammenfassung

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) nimmt in der immer älter werdenden Bevölkerung zu und ist bereits das am häufigsten operierte Klappenvitium in der westlichen Welt. Um bei dieser Entwicklung eine gute medizinische Versorgung zu gewährleisten, ist die Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten, sowie die Erforschung der Folgen und Folgebehandlungen unabdingbar. Der kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI) ist eine Möglichkeit um multimorbide, nicht konventionell operable Patienten mit hochgradiger AS zu behandeln. Damit könnte nicht nur eine Symptombesserung, sondern auch eine Lebenszeitverlängerung ermöglicht werden. Als Erfolgsparameter werden untere anderem Biomarker hinzugezogen. Hierzu zählt das hoch sensitive Troponin T, welches bei der AS regelhaft erhöht ist und nach erfolgreicher TAVI abfallen sollte. Der prognostische Wert im Langzeitverlauf nach TAVI ist jedoch noch unklar.

Ziel dieser Arbeit war es die prognostische Relevanz des einjahres-hsTnT auf das weitere Langzeitüberleben zu untersuchen. Hierfür analysierten wir die präoperativen und postoperativen hsTnT-Werte nach TAVI und errechneten einen Quotienten. Dieser wurde über die Division der postoperativen Werte durch die präoperativen Werte bestimmt. Die 113 Patienten der Studie wurden anhand dessen in „Responder“ und „Non-Responder“ kategorisiert (Aufteilungsgrenze  $Q=1,05$ ). Erstere zeigten einen Abfall gegenüber des Ausgangswertes.

Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass der berechnete Quotient beziehungsweise der Abfall des hsTnT nach einem Jahr unter den Ausgangswert ein signifikanter prognostischer Marker für das weitere Langzeitüberleben ist. Diese Berechnungen wurden mittels log-Rank-Test durchgeführt. Außerdem erwies sich der STS-Score sowie der logEuroScore als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben. In der uni- und multivariaten Betrachtung mittels Cox-Regressions-Analyse, war in der univariaten Analyse der STS-Score und in der multivariaten Analyse der logEuroScore signifikant. Der „Responder“-Status und somit unser Quotient war in beiden Fällen ein Prädiktor für das Überleben.

In der Zukunft sollte in den regulären Nachuntersuchungen nach TAVI unser Quotient bei der Planung des weiteren Managements und Diagnostik berücksichtigt werden. Dies könnte zu einer verbesserten Nachsorge und zu einem längeren Überleben für die Patienten führen.

## 6 Literatur

1. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart* [Internet]. 2012;98 Suppl 4(Suppl 4):iv44-51. Available from: [http://heart.bmj.com/content/98/Suppl\\_4/iv44.full](http://heart.bmj.com/content/98/Suppl_4/iv44.full)
2. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;56(6):565–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2014.02.006>
3. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V, Lerakis S. Aortic Stenosis: A Contemporary Review. *Am J Med Sci* [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Jun 27];343(6):490–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915309447>
4. Boon a, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* [Internet]. 1997;78(5):472–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1892288&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997;29(3):630–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00563-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3)
6. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith A V., Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(6):503–12. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1109034>
7. Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;167(4):1226–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.139>
8. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Després JP, et al. Metabolic Syndrome Negatively Influences Disease Progression and Prognosis in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2229–36.
9. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-B??r wolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, et al. Klappenvitien im erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol*.

- 2006;95(11):620–41.
10. Leon MB, Smith CR, Mack M, Craig Miller D, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *n engl j med Clevel Clin Found N Engl J Med* [Internet]. 2010 [cited 2017 Jul 2];363(17):10561597–607. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1008232>
  11. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254–75.
  12. Wilkeshoff, Kruck. *Handbuch der Echokardiographie*. ISBN 97885. Handbuch der Echokardiographie. © 2011 Georg Thieme Verlag KG; 2011. 73–82 p.
  13. Mahmaljy H, Bhimji S. Aortic Valve, Transcatheter Replacement (TAVR/TAVI, Percutaneous Replacement) [Internet]. *StatPearls*. 2017 [cited 2017 Jun 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613729>
  14. Vahanian A, Chairperson F, Alfieri O. ESC/EACTS GUIDELINES Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). ESC CPG Rev Coord (Romania)EACTS Rev Coord (Switzerland), Luigi P Badano Matjaž Bunc (Slovenia), Marc J Claeys Gerasimos Filippatos [Internet]. [cited 2017 Jun 26]; Available from: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/eurheartj/33/19/10.1093/eurheartj/ehs109/2/ehs109.pdf?Expires=1498564874&Signature=dv5i6~d12kTRu65JWQbpfCJA64cJ1BBjuH2CjzhtoNI~F1KgOvy0Kevmexg~2Pc8ACIk1bpfjdQcNBUbacvCVsbH94AW2x-NIJvZKB9q](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/33/19/10.1093/eurheartj/ehs109/2/ehs109.pdf?Expires=1498564874&Signature=dv5i6~d12kTRu65JWQbpfCJA64cJ1BBjuH2CjzhtoNI~F1KgOvy0Kevmexg~2Pc8ACIk1bpfjdQcNBUbacvCVsbH94AW2x-NIJvZKB9q)
  15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–86.
  16. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. 2016;
  17. Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Kardiologe*. 2009;3:199–206.

18. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe*. 2015;
19. Daubert MA, Jeremias A. Vascular Health and Risk Management Dovepress The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2010 [cited 2017 Jul 10];6:691–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941782/pdf/vhrm-6-691.pdf>
20. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1999 Jun [cited 2017 Jul 10];284(2):175–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898199000790>
21. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1).
22. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(6):385–96.
23. Frank D, Stark S, Lutz M, Weissbrodt A, Freitag-Wolf S, Petzina R, et al. Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;169(3):e38–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.108>
24. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
25. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. Vol. 105, *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012. p. 146–52.
26. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):698–703.

27. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: The French experience. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006;47(6):1214–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.049>
28. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113(6):842–50.
29. Walther T, Falk V, Kempfert J, Borger MA, Fassel J, Chu MWA, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2008;33(6):983–8.
30. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. 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*. 2007;50(1):69–76.
31. Vahanian A, Alfieri O, Al-attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, et al. 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 . 2008;1463–70.
32. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the edwards Sapien aortic bioprosthesis european outcome (SOURCE) registry: The European registry of transcatheter aortic valve implantation using the edwards Sapien valve. *Circulation*. 2011;124(4):425–33.
33. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, Modine T, Bosmans J, Manoharan G, et al. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):845–53.
34. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Neumann F-J, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post- transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable

- transcatheter heart valve. [cited 2017 Jul 1]; Available from: [https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/eurheartj/PAP/10.1093\\_eurheartj\\_ehx294/1/ehx294.pdf?Expires=1499035928&Signature=R-tewllcMHEdrNu-DeliVzodh69U9xobWZjOIfWTGpRdiTT7XUGNgGJJC~DgJQqCi9iBpqZ3yv1ta6uzQoZEEYmQiKsV-o5M1wFyKtaV63](https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/PAP/10.1093_eurheartj_ehx294/1/ehx294.pdf?Expires=1499035928&Signature=R-tewllcMHEdrNu-DeliVzodh69U9xobWZjOIfWTGpRdiTT7XUGNgGJJC~DgJQqCi9iBpqZ3yv1ta6uzQoZEEYmQiKsV-o5M1wFyKtaV63)
35. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;NEJMoa1814052. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814052>
  36. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;NEJMoa1816885. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1816885>
  37. Lutz M, von Ingersleben N, Lambers M, Rosenberg M, Freitag-Wolf S, Dempfle A, et al. Osteopontin predicts clinical outcome in patients after treatment of severe aortic stenosis with transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Open Hear* [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 20];4(2):e000633. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761684>
  38. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 3 [cited 2017 Nov 14];366(18):1696–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1202277>
  39. White HD. Pathobiology of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;57(24):2406–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.029>
  40. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: What do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*. 2012;33(5):579–86.
  41. Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Gripari P, Ghulam Ali S, Mapelli M, et al. Five-year echocardiographic follow-up after TAVI: structural and functional changes of a balloon-expandable prosthetic aortic valve. *Eur Hear J* -

- Cardiovasc Imaging [Internet]. 2017;115:664–9. Available from: [https://academic.oup.com/ehjcmaging/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jex046%5Cnhttps://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content\\_public/Journal/ehjcmaging/PAP/10.1093\\_ehjci\\_jex046/1/jex046.pdf?Expires=1494544943&Signature=KCINDr8N6v-kQpm5wWquB1NxWSCO](https://academic.oup.com/ehjcmaging/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jex046%5Cnhttps://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/ehjcmaging/PAP/10.1093_ehjci_jex046/1/jex046.pdf?Expires=1494544943&Signature=KCINDr8N6v-kQpm5wWquB1NxWSCO)
42. Levi A, Landes U, Assali AR, Orvin K, Sharony R, Vaknin-Assa H, et al. Long-Term Outcomes of 560 Consecutive Patients Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation and Propensity Score–Matched Analysis of Early-Versus New-Generation Valves. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017;119(11):1821–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.02.041>
  43. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3009–16.
  44. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A, et al. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide to Predict Outcome of Patients Treated by Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010;106(12):1782–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914910016243>
  45. Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom transcatheter aortic valve implantation) registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(20):2130–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.050>
  46. Colli A, Besola L, Salizzoni S, Gregori D, Tarantini G, Agrifoglio M, et al. Does pre-existing aortic regurgitation protect from death in patients who develop paravalvular leak after TAVI? *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;233:52–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.005>
  47. Avanzas P, Pascual I, Muñoz-García AJ, Segura J, Alonso-Briales JH, Suárez de Lezo J, et al. Long-term Follow-up of Patients With Severe Aortic Stenosis Treated With a Self-expanding Prosthesis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2017;70(4):247–53. Available from:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585716302900><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28277266>
48. Pighi M, Serdoz R, Kilic ID, Sherif SA, Lindsay A, Di Mario C. TAVI: New trials and registries offer further welcome evidence – U.S. CoreValve, CHOICE, and GARY. *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. 2014;2014(1):12. Available from: <http://www.qscience.com/doi/abs/10.5339/gcsp.2014.12>
  49. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(18):1705–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114705>
  50. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch MA, Landwehr S, et al. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(24):2541–54.
  51. Ludman PF, Moat N, De Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: Temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: A report from the UK transcatheter aortic valve implantation (TAVI) registry, 2007 to 2012. *Circulation.* 2015;131(13):1181–90.
  52. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853–72.
  53. Chorin E, Finkelstein A, Banai S, Aviram G, Barkagan M, Barak L, et al. Impact of Diabetes Mellitus and Hemoglobin A1C on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;116(12):1898–903. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914915020111>
  54. Gunsolus I, Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Schulz K, Herzog CA, et al. Renal Dysfunction Influences the Diagnostic and Prognostic Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. 2017;1–8. Available from: [www.jasn.org](http://www.jasn.org)
  55. Puri R, Lung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: Identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. Vol. 37, *European Heart Journal.* 2016. p. 2217–25.

56. Lareyre F, Mialhe C, Bourlon F, Habib Y, Dommerc C, Raffort J. Diabetes mellitus is not associated with worse vascular outcome following percutaneous transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Acta Cardiol* [Internet]. 2018;0(0):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1522074>
57. +QUz2Qxr.
58. Solberg OG, Ueland T, Wergeland R, Dahl CP, Aakhus S, Aukrust P, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal-brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis. *Scand Cardiovasc J* [Internet]. 2012 Oct 16 [cited 2018 Oct 13];46(5):278–85. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14017431.2012.687836>
59. Røsjø H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011;108(1):88–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.346>
60. McCarthy CP, Donnellan E, Phelan D, Griffin BP, Enriquez-Sarano M, McEvoy JW. High sensitivity troponin and valvular heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(5):326–33.
61. Pieter Kappetein A, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention*. 2012;8(7):782–95.
62. Stundl A, Schulte R, Lucht H, Weber M, Sedaghat A, Shamekhi J, et al. Periprocedural Myocardial Injury Depends on Transcatheter Heart Valve Type But Does Not Predict Mortality in Patients After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2017;10(15):1550–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.029>
63. Sinning J-M, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Oct 20];11(13):1522–9. Available from: [http://www.pcronline.com/eurointervention/97th\\_issue/293](http://www.pcronline.com/eurointervention/97th_issue/293)
64. Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O’Sullivan CJ, Praz F, Zuk K, et al.

- Post-procedural troponin elevation and clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):1–11.
65. Frank D, Stark S, Lutz M, Weissbrodt A, Freitag-Wolf S, Petzina R, et al. Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Nov 14];169(3):e38–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527313016914>
  66. Yong ZY, Wiegerinck EMA, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, et al. Predictors and Prognostic Value of Myocardial Injury During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2012;5(3):415–23. Available from: <http://circinterventions.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.964882>
  67. Rodés-Cabau J, Gutirérrez M, Bagur R, De Larochelière R, Doyle D, Côté M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(20):1988–99.
  68. Ben-Dor I, Gaglia MA, Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA, et al. Comparison between Society of Thoracic Surgeons Score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revascularization Med* [Internet]. 2011 Nov [cited 2018 Oct 21];12(6):345–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741324>
  69. Grossi EA, Schwartz CF, Yu P-J, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB, et al. High-Risk Aortic Valve Replacement: Are the Outcomes as Bad as Predicted? *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2018 Oct 21];85(1):102–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497507009873>
  70. Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, et al. Is euroscore II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2018 Oct 21];81(6):1053–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccd.24702>
  71. Haensig M, Holzhey DM, Borger MA, Schuler G, Shi W, Subramanian S, et al.

- Is the new EuroSCORE II a better predictor for transapical aortic valve implantation?†. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2018 Oct 21];44(2):302–8. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezt038>
72. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J. The multiparametric FRANCE-2 risk score: one step further in improving the clinical decision-making process in transcatheter aortic valve implantation. *Heart* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018 Oct 21];100(13):993–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24760704>
  73. Carmo J, Teles RC, Madeira S, Ferreira A, Brito J, Nolasco T, et al. Comparison of multiparametric risk scores for predicting early mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2018 Oct 21];37(7):585–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255117303888?via%3Dihub>
  74. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2018 Oct 21];1(1):46. Available from: <http://cardiology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamacardio.2015.0326>
  75. Arsalan M, Maren W, Hecker F, Filardo G, Kim W-K, Pollock B, et al. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: role of the new STS/ACC model. *EuroIntervention* [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2018 Oct 21];13(13):1520–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28994653>
  76. Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2018 Oct 28];13(10):1096–103. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfr078>
  77. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P, Pfisterer M, Eurlings

- LWM, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Jun 14 [cited 2018 Oct 28];35(23):1559–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603309>
78. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 28];318(8):713–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829876>
79. Neill BPO, Guerrero M, Thourani VH, Kodali S, Heldman A, Williams M, et al. Prognostic Value of Serial B-Type Natriuretic Peptide Measurement in Transcatheter Aortic Valve Replacement ( from the PARTNER Trial ). *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;115(9):1265–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.561>
80. Neill BPO, Guerrero M, Thourani VH, Kodali S, Heldman A, Williams M, et al. Prognostic Value of Serial B-Type Natriuretic Peptide Measurement in Transcatheter Aortic Valve Replacement ( from the PARTNER Trial ). *Am J Cardiol*. 2015;115(9):1265–72.
81. Liebetrau C, Gaede L, Kim WK, Arsalan M, Blumenstein JM, Fischer-rasokat U. Early changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels after transcatheter aortic valve replacement and its impact on long- term mortality. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;265:40–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.037>
82. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch MA, Landwehr S, et al. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(24):2541–54.

## 7 Anhang

Tabelle 7: Übersichtstabelle der Basischarakteristika großer TAVI-Registerstudien:

	TAVI Register Kiel (n=113)	Source 3 1 year outcome(34) (n=1694)	UK TAVI Register 2007(51) 2012 (n=3980)	FRANCE 2 Register(49) (n=2361)	GARY Register 2016(82) (n=2288)	US CoreValve Choice, Gary(48) 2014 (n=390)	FORWARD Studie 2017(33) (n=1038)
Alter (Jahren)	80,7 (±6,8)	81,7 (±6,7)	81,3(±7,6)	83,0 (±7,2)	80, (±6,1)	83,1	81,8 (±6,2)
Männlich (%)	46 (40,7)	50,8	47,3	47,4	43,7	53,1	35,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 (±5)	-	-	-	27,2(±4,9)	-	-
NYHA Klassifikation(% ) III+IV	79 (69,9)	9,3	-	77,8	83,9	85,7	72,0
Vorhofflimmern (%)	40 (35,4)	22,4	-	2,6	25,3	40,9	34,3
KHK(%)	84 (74,3)	48,8	-	44,4	53,0	75,4	27,9
Vorangegangene Herzoperation (%)	45 (39,8)	9,4	33,6	16,8	21,5	29,5	10,7

COPD (%)	14 (12,4)	15,1	24,0	25,3	-	-	26,4
Diabetes mellitus(%)	33 (29,2)	28,7	22,4	-	-	34,9	29,9
Dyslipidämie (%)	67 (59,3)	53,3	-	-	-	-	-
Hypertension (%)	101 (89,4)	81,5	-	-	-	95,1	-
pAVK (%)	22 (19,5)	11,9	26,5	12,5	16,9	41,1	22,8
Zerebrovaskuläre Erkrankung(%)	21 (18,6)	13,9	9,1	9,6	-	12,6	17,0
<hr/>							
GFR (%)							
<30ml/min	6 (5,3)	26,9 renal	6,8	Dialyse 2,6	-	12,5	-
30-45 ml/min	20 (17,7)	insuffizient					
45-60 ml/min	47 (41,6)						
>60 ml/min	40 (35,4)						
<hr/>							
STS Score	6,05	-	5,97	-	-	7,3 (±3,0)	5,5
	(3,13-8,12)		(3,18-8,0)				(±4,5)

Log EuroSCORE	24,82 (12,84-32,8)	13,96 (8,97-22,78)	21,9 (12,1-28,1)	-	23,1 (±16,3)	17,7 (±13,1)	17,3 (±11,6)
Log EuroSCORE II	7,7 (3,57-9,91)	-	-	-	-	-	5,7 (±5,0)
NT-pro-BNP (pg/mL)	4011,9 (774,8-4454,5)	-	-	-	-	-	-
hsTnT (pg/mL)	68,49 (14,95-33,8)	-	-	-	-	-	-
Ejektionsfraktio							
n		-		-		-	
(%)	14 (12,4)		9,4(<30%		7,5 (<30%)		
<35%	15 (13,9)		30,0 (30-		29,2 (30-		
35-45%	25 (22,1)		49%)		49%)		
46-54%	59 (52,2)		60,6 (≥ 50%)		63,4 (≥50%)		
≥55%							
Mittlerer	39,23	38,92	-	-	46,5 (±17,4)	-	-

transvalvuläre	(30,5-50)	(29-48)					
Gradient (mmHg)							
pulmonalarteriel le Hypertension (%) <sup>2</sup>	29 (25,7)	-	-	-	-	-	-
<35 mmHg	61 (54)						
35-59 mmHg	18 (15,9)			20,0			
>59 mmHg							
Aortenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,67 (±0,21)	0,63 (±0,20)	-	-	0,68 (±0,22)	-	-
Aorteninsuffizienz (%)	47 (41,6)	24 (36,4)	-	-	-	-	-
0 & 0-I	58 (51,3)	35 (53,0)					
I & I-II	8 (7,1)	7 (10,6)					
II & II-III	0	0					
III & IV							

Mitralinsuffizienz					
z			-	-	-
(%)	4 (3,5)				
0 & 0-I	91 (80,5)				
I & I-II	15 (13,3)	14,0 (II-III)		26,0 (≥II)	
II & II-III	3 (2,7)				
III & IV					
Tricuspidalinsuffizienz (%)					
0 & 0-I	42 (37,2)		-	-	-
I & I-II	56 (49,6)				
II & II-III	12 (10,6)				
III & IV	3 (2,7)	10,6			

*Legende:* BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; KHK, koronare Herzkrankheit; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; STS, Society of Thoracic Surgeons; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretic peptide; hsTnT, hochsensitives kardiales Troponin T; PAH, pulmonalarterielle Hypertension; MPG, mittlerer transaortaler Druck; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

## 8 Publikation

Clinical Research in Cardiology  
<https://doi.org/10.1007/s00392-020-01759-x>

ORIGINAL PAPER



### Elevated high-sensitivity troponin T levels at 1-year follow-up are associated with increased long-term mortality after TAVR

Hatim Seoudy<sup>1,2</sup> · Moritz Lambers<sup>3</sup> · Vincent Winkler<sup>1</sup> · Linnea Dudlik<sup>1</sup> · Sandra Freitag-Wolf<sup>4</sup> · Johanne Frank<sup>1,2</sup> · Christian Kuhn<sup>1,2</sup> · Ashraf Yusuf Rangrez<sup>1,2</sup> · Thomas Puehler<sup>2,5</sup> · Georg Lutter<sup>2,5</sup> · Peter Bramlage<sup>6</sup> · Norbert Frey<sup>1,2</sup> · Derk Frank<sup>1,2</sup>

Received: 20 August 2020 / Accepted: 5 October 2020  
© The Author(s) 2020

#### Abstract

**Background** Elevated pre-procedural high-sensitivity troponin T (hs-TnT) levels predict adverse outcomes in patients with severe aortic stenosis (AS) undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR). It is unknown whether elevated troponin levels still provide prognostic information during follow-up after successful TAVR. We evaluated the long-term implications of elevated hs-TnT levels found at 1-year post-TAVR.

**Methods and results** The study included 349 patients who underwent TAVR for severe AS from 2010–2019 and for whom 1-year hs-TnT levels were available. Any required percutaneous coronary interventions were performed > 1 week before TAVR. The primary endpoint was survival time starting at 1-year post-TAVR. Optimal hs-TnT cutoff for stratifying risk, identified by ROC analysis, was 39.4 pg/mL. 292 patients had hs-TnT < 39.4 pg/mL (median 18.3 pg/mL) and 57 had hs-TnT ≥ 39.4 pg/mL (median 51.2 pg/mL). The high hs-TnT group had a higher median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level, greater left ventricular (LV) mass, higher prevalence of severe diastolic dysfunction, LV ejection fraction < 35%, severe renal dysfunction, and more men compared with the low hs-TnT group. All-cause mortality during follow-up after TAVR was significantly higher among patients who had hs-TnT ≥ 39.4 pg/mL compared with those who did not (mortality rate at 2 years post-TAVR: 12.3% vs. 4.1%,  $p = 0.010$ ). Multivariate analysis identified 1-year hs-TnT ≥ 39.4 pg/mL

Hatim Seoudy and Moritz Lambers contributed equally.

✉ Derk Frank  
derk.frank@uksh.de

Hatim Seoudy  
hatim.seoudy@uksh.de

Moritz Lambers  
m.lambers@contilia.de

Vincent Winkler  
vincent.winkler@uksh.de

Linnea Dudlik  
linnea.dudlik@yahoo.de

Sandra Freitag-Wolf  
Freitag@medinfo.uni-kiel.de

Johanne Frank  
johanne.frank@uksh.de

Christian Kuhn  
christian.kuhn@uksh.de

Ashraf Yusuf Rangrez  
ashraf.rangrez@uksh.de

Thomas Puehler  
thomas.puehler@uksh.de

Georg Lutter  
georg.lutter@uksh.de

Peter Bramlage  
peter.bramlage@ippmed.de

Norbert Frey  
norbert.frey@uksh.de

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine III, Cardiology and Angiology, University Hospital Schleswig-Holstein Kiel, Arnold-Heller-Str.3, Haus K3, 24105 Kiel, Germany

<sup>2</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Hamburg/ Kiel/ Lübeck, Kiel, Germany

<sup>3</sup> Department of Cardiology and Angiology, Contilia Heart and Vascular Centre Elisabeth-Krankenhaus, Essen, Germany

<sup>4</sup> Department of Medical Informatics and Statistics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

<sup>5</sup> Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

<sup>6</sup> Institute for Pharmacology and Preventive Medicine, Cloppenburg, Germany

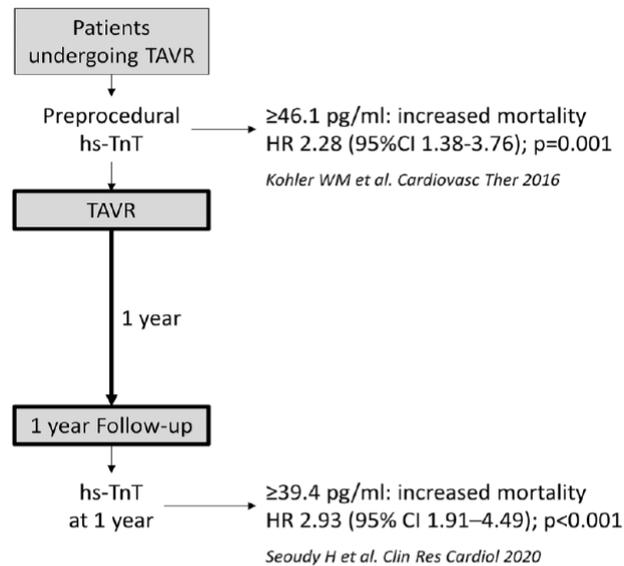
Published online: 24 October 2020

Springer

(hazard ratio 2.93, 95% CI 1.91–4.49,  $p < 0.001$ ), NT-proBNP level  $> 300$  pg/mL, male sex, an eGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and chronic obstructive pulmonary disease as independent risk factors for long-term mortality after TAVR.

**Conclusions** Elevated hs-TnT concentrations at 1-year after TAVR were associated with a higher long-term mortality.

### Graphic abstract



**Keywords** Troponin T · Transcatheter aortic valve replacement · Aortic stenosis · Survival

## Introduction

Aortic stenosis (AS) is one of the most common heart valve diseases in the Western world with an estimated prevalence of 3–23%, depending on age [1]. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR), which was introduced as an alternative for patients deemed unsuitable for conventional open heart surgery, is now considered the treatment of choice in high-risk patients with severe symptomatic AS, and has also become a viable alternative to surgery in low-to-intermediate-risk patients [2, 3].

In recent years, various biomarkers and multimarker approaches have been studied in the context of AS [4]. High-sensitivity troponin T (hs-TnT) is frequently elevated in patients with severe AS, and we and others have demonstrated that pre-procedural high-sensitive hs-TnT predicts survival after TAVR, with elevated pre-procedural hs-TnT representing an independent predictor of all-cause mortality after TAVR [5–8]. However, the potential role of hs-TnT in risk stratification during follow-up of patients after TAVR remains undefined. Wall stress and subsequent left ventricular (LV) hypertrophy are thought to be major drivers of pre-procedural increased hs-TnT in patients with AS [9], and treatment of severe AS with TAVR leads to an immediate drop in afterload and wall stress in the left ventricle.

Thus, elevated hs-TnT values would be expected to decrease shortly after TAVR and definitely by 1-year after treatment.

The objective of our study was to evaluate the prognostic implication of elevated hs-TnT levels found at 1-year after successful TAVR. The hypothesis was that hs-TnT level at 1-year post successful TAVR would still be associated with future survival.

## Methods

### Study design

A total of 953 patients undergoing transfemoral TAVR at our institution for symptomatic severe AS between March 2010 and October 2019 were identified from our TAVR database. Follow-up data including 1-year hs-TnT levels were available for 349 patients who were, therefore, selected for our study. At the follow-up visits, patients were assessed by an experienced cardiologist. Based on the patient's history, clinical exam and ECG there was no sign of acute myocardial infarction in any of the patients. Patients with an acute myocardial infarction were thus not part of our study.

The primary endpoint of the study was survival time beginning at 1 year after TAVR. The data collection was

conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee at the University of Kiel. All patients provided written informed consent prior to the procedure and data acquisition.

## Data collection

Pre-procedural blood samples and patient data were obtained at baseline and during follow-up. All patients underwent coronary angiography prior to TAVR and percutaneous coronary intervention (PCI) was typically performed more than 1 week before TAVR to minimise the potential influence of revascularisation on hs-TnT levels. Pre-procedural hs-TnT levels were typically assessed 1 day before TAVR, and were measured again after 1 year, during a routine follow-up visit.

Cardiovascular biomarkers (hs-TnT and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP]) were measured using a system obtained from Roche Diagnostics (“Elecsys® Troponin T high sensitive” [10] and “Roche NT-proBNP” [11]) based on the cobas e801 test module (all Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Patient outcomes were analysed following the Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) system. Follow-up after discharge usually included an in-person visit at our cardiology outpatient clinic 1–3 months after TAVR, as well as an annual follow-up by either contacting the patients or their general practitioner and cardiologist.

## Statistical analyses

Results are summarised using standard statistical evaluations. Continuous data were expressed as median and interquartile range (IQR), categorical data as counts (percentages). Data were analysed with the Mann–Whitney *U* test and  $\chi^2$  test. In case of few observations (frequency less than 10 for an individual cell), Fisher’s exact test was used. Survival data were visualised by Kaplan–Meier curves and compared using log-rank tests.

The cut-off hs-TnT level at 1-year for stratifying risk was determined using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. All pre-procedural variables significantly associated with survival were included in a Cox regression model. Backward selection was based on the likelihood ratio criteria. For each covariate, the proportional hazards assumption was approved by testing for interactions between Schoenfeld residuals and the log-transformed time using the function “*cox.zph()*” of the “R [*survival*]” package”. Results were presented as adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI).

Statistical analyses were performed using the statistical software GraphPad Prism8, and RStudio, version 1.3.1093.

## Results

Among the 349 patients included in the study, 292 had an hs-TnT level < 39.4 pg/mL and 57 had an hs-TnT level of  $\geq$  39.4 pg/mL at one year.

The median baseline hs-TnT level was 51.2 pg/mL in the high hs-TnT group compared with 18.3 pg/mL in the low hs-TnT group ( $p < 0.001$ ). The high hs-TnT group contained a higher proportion of men compared with the low hs-TnT group (57.9% vs. 41.4%,  $p = 0.028$ ), and had a higher prevalence of a severely decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (31.6% vs. 4.5%,  $p < 0.001$ ) and peripheral artery disease (26.3% vs. 14.0%,  $p = 0.029$ ). Increased hs-TnT levels were associated with hallmarks of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) with a higher median left ventricular (LV) mass (253.1 vs. 216.8 g,  $p = 0.005$ ), a higher prevalence of severe diastolic dysfunction (26.3% vs. 10.6%,  $p = 0.004$ ) and a higher median NT-proBNP level (1978 vs. 739.5 pg/mL,  $p < 0.001$ ). The rate of an LV ejection fraction < 35% was higher (12.3% vs. 4.1%,  $p = 0.022$ ) compared with the low hs-TnT group (Table 1).

ROC analysis determined that an hs-TnT level of 39.4 pg/mL was the most appropriate cutoff level for stratifying risk (Fig. 1, Table 2). Of the 349 patients with available 1 year hs-TnT levels, overall mortality rate after 1 year (i.e. within the second year after TAVR) was 5.4% (12.3% vs. 4.1%,  $p = 0.010$ ). The rate of all-cause mortality during the period from 1 to 5 years after TAVR (median follow-up 49.4 months) was significantly higher among those patients who had an elevated hs-TnT level ( $\geq$  39.4 pg/mL) at 1-year post-TAVR compared with those who had a lower 1-year hs-TnT level ( $p = 0.010$ ; Fig. 2).

Factors that were significantly associated with long-term mortality according to the log-rank test included hs-TnT level  $\geq$  39.4 pg/mL, NT-proBNP level > 300 pg/mL, eGFR < 60 mL/min, male sex, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Table 3). These five factors were also associated with long-term mortality in univariate Cox regression analysis (Table 4).

Using multivariate analysis, 1-year hs-TnT  $\geq$  39.4 pg/mL, NT-proBNP level > 300 pg/mL, male sex, eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and COPD were confirmed as independent risk factors for long-term mortality after TAVR (Table 4). Notably, an hs-TnT level of  $\geq$  39.4 pg/mL at 1-year post-TAVR was associated with a 2.9-fold increased risk of long-term mortality (HR 2.93, 95% CI 1.91–4.49,  $p < 0.001$ ) (Model 1). If we replaced the hs-TnT cut-off by  $\geq$  52.0 pg/mL, the risk increased was largely preserved (HR 2.82, 95% CI 1.64–4.84,  $p < 0.001$ ) (Model 2).

**Table 1** Characteristics of patients 1 year after TAVR (baseline for this analysis)

	Total (n = 349)	hs-TnT $\geq$ 39.4 pg/mL (n = 57)	hs-TnT < 39.4 pg/mL (n = 292)	p value
Age [years]	82.0 (78.3–86.1)	82.1 (76.7–86.7)	82.0 (78.4–86.0)	0.904
Female, n [%]	195 (55.9)	24 (42.1)	171 (58.6)	0.028
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26.7 (23.9–30.1)	27.2 (23.8–30.5)	26.6 (23.9–30.1)	0.863
CAD, n [%]	246 (70.5)	36 (63.2)	210 (71.9)	0.205
COPD, n [%]	41 (11.7)	10 (17.5)	31 (10.6)	0.174
CVD, n [%]	80 (22.9)	16 (28.1)	64 (21.9)	0.306
Diabetes mellitus, n [%]	109 (31.2)	22 (38.6)	87 (29.8)	0.212
Dyslipidemia, n [%]	187 (53.6)	26 (45.6)	161 (55.1)	0.195
History of AF, n [%]	124 (35.5)	26 (45.6)	98 (33.6)	0.096
Hypertension, n [%]	313 (89.7)	50 (87.7)	263 (90.1)	0.634
PAD, n [%]	56 (16.0)	15 (26.3)	41 (14.0)	0.029
PAH, n [%]	39 (11.2)	9 (15.8)	30 (10.3)	0.250
LVEF				
< 35%, n [%]	19 (5.4)	7 (12.3)	12 (4.1)	0.022
35–45%, n [%]	38 (10.9)	7 (12.3)	31 (10.6)	0.648
45–55%, n [%]	54 (15.5)	10 (17.5)	44 (15.1)	0.689
> 55%, n [%]	238 (68.2)	33 (57.9)	205 (70.2)	0.087
RV dysfunction, n [%]	60 (17.2)	14 (24.6)	46 (15.8)	0.124
eGFR [mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ]				
< 30, n [%]	31 (8.9)	18 (31.6)	13 (4.5)	< 0.001
30–45, n [%]	105 (30.1)	19 (33.3)	86 (29.5)	0.636
45–60, n [%]	104 (29.8)	11 (19.3)	93 (31.8)	0.060
> 60, n [%]	109 (31.2)	9 (15.8)	100 (34.2)	0.005
Prev. cardiac surgery, n [%]	74 (21.2)	11 (19.3)	63 (21.6)	0.860
hs-TnT [pg/mL]	20.8 (13.9–32.3)	51.2 (44.3–69.7)	18.3 (12.7–25.7)	< 0.001
NT-proBNP [pg/mL]	835.5 (378.0–1773.0)	1978 (749.2–4609.0)	739.5 (356.8–1434.0)	< 0.001
AVA [cm <sup>2</sup> ]	1.7 (1.4–2.0)	1.7 (1.4–2.0)	1.6 (1.4–1.9)	0.487
MPG [mmHg]	11.0 (8.0–15.0)	9.5 (8.0–14.3)	11.0 (8.0–15.0)	0.445
LV mass [g]	224.2 (184.7–282.0)	253.1 (205.8–301.8)	216.8 (180.9–280.1)	0.005
Severe diastolic dysfunction <sup>1</sup>	46 (13.2)	15 (26.3)	31 (10.6)	0.004
Severe LA enlargement <sup>1,2</sup>	59 (16.9)	14 (24.6)	45 (15.4)	0.092
AR $\geq$ moderate	3 (0.9)	1 (1.8)	2 (0.7)	0.415
MR III–IV	61 (17.5)	9 (15.8)	52 (17.8)	0.849
TR III–IV	44 (12.6)	5 (8.8)	39 (13.4)	0.512
Transfemoral TAVR	240 (68.8)	37 (64.9)	203 (69.5)	0.533
Balloon-expandable valve	276 (79.1)	48 (84.2)	228 (78.1)	0.298
Mortality rate after 1 year	19 (5.4)	7 (12.3)	12 (4.1)	0.010 <sup>3</sup>

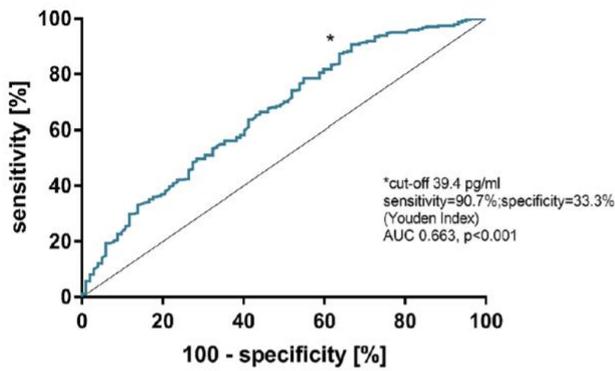
Values are presented as counts (percentages) or median (IQR)

AF atrial fibrillation, AR aortic regurgitation, AVA aortic valve area, BMI body mass index, CAD coronary artery disease, COPD chronic obstructive pulmonary disease, CVD cerebrovascular disease, eGFR estimated glomerular filtration rate, ES EuroScore, hs-TnT high-sensitivity troponin T, LV left ventricular, LVEF left ventricular ejection fraction, MPG mean pressure gradient, MR mitral regurgitation, NT-proBNP N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, PAD peripheral artery disease, PAH pulmonary arterial hypertension, RV right ventricle, RVSP right ventricular systolic pressure, TAVR transcatheter aortic valve replacement, TR tricuspid regurgitation

<sup>1</sup>Measurements were not available in two patients due to limited acoustic windows or missing data

<sup>2</sup>LA volume index  $\geq$  40 mL/m<sup>2</sup> or LA diameter index  $\geq$  3.0 cm/m<sup>2</sup>

<sup>3</sup>p value was calculated using the log-rank test



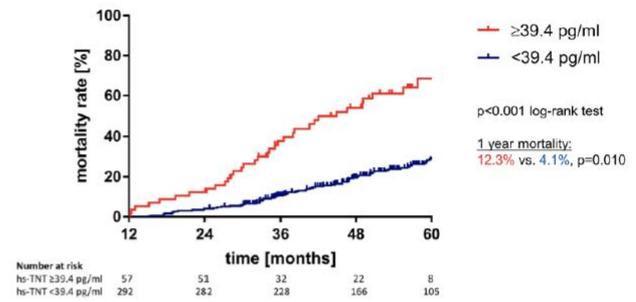
**Fig. 1** Receiver operating characteristic curve analysis of high-sensitivity troponin T cut-off value. *AUC* area under the curve

**Discussion**

The main finding of our study is that elevated hs-TnT levels at 1-year after successful TAVR are still independently associated with worse long-term survival.

Previous studies have established that elevated pre-procedural hs-TnT levels in patients with AS are prognostic for survival after TAVR [5, 7, 8, 12]. A meta-analysis confirmed that high pre-procedural TnT levels were associated with significant increases in 30-day ( $p=0.002$ ) and mid-term mortality ( $p < 0.00001$ ) [13]. Studies evaluating the potential prognostic role of hs-TnT measured shortly after TAVR have produced conflicting results [5, 6, 8, 14, 15], although one meta-analysis found that high post-procedural TnT levels were also associated with significant increases in 30-day ( $p < 0.0001$ ) and mid-term ( $p < 0.0003$ ) mortality [13].

With respect to longer follow-up, one study reported that elevation of troponin I (TnI) levels at 3 months post-TAVR was independently associated with an increased risk of 1-year mortality after TAVR (HR 4.4, 95% CI 2.0–9.7,  $p < 0.001$ ) [6]. However, until now, it has not been established whether troponin levels measured later during post-TAVR follow-up can still provide prognostic information about long-term outcomes. To our knowledge, our study is the first to address this question and it has shown that an elevated hs-TnT level at 1-year (defined as  $\geq 39.4$  pg/mL)



**Fig. 2** Persistently elevated hs-TnT concentrations at 1 year after TAVR are associated with a higher mortality rates over the long-term. *hs-TnT* high-sensitivity troponin T, *TAVR* transcatheter aortic valve replacement

**Table 3** Factors assessed at 1-year post-TAVR that were associated with long-term mortality (log-rank test)

	<i>p</i> value
hs-TnT $\geq 39.4$ pg/mL	$< 0.001$
hs-TnT $\geq 52.0$ pg/mL	$< 0.001$
Male gender	0.038
COPD	0.022
eGFR $< 60$ mL/min	0.002
NT-proBNP $> 300$ pg/mL	0.010

*COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *hs-TnT* high-sensitivity troponin T, *NT-proBNP* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

after successful TAVR was independently associated with an increased risk of mortality during the subsequent 4 years, with a HR 2.93.

The hs-TnT cut-off level used for risk stratification ( $\geq 39.4$  pg/mL) was calculated using ROC analysis. In our cohort, it reached a sensitivity of  $> 90\%$  and a specificity of  $> 33\%$ . Choosing a higher hs-TnT cut-off [16, 17] would have increased sensitivity, yet decreased specificity. In addition, using a cut-off of 52 pg/mL or 100 pg/mL would have significantly limited our sample size. Therefore, the cut-off of  $\geq 39.4$  pg/mL seemed to be reasonable in our cohort. Nevertheless, a cut-off of  $\geq 52$  pg/mL was also independently associated with further mortality after TAVR. Thus, our analysis indicates that the concept of hs-TnT as a prognostic biomarker after TAVR also holds true when using

**Table 2** Comparison of different cut-offs for hs-TnT [16, 17]

hs-TnT cut-off	Sensitivity [%] (95% CI)	Specificity [%] (95% CI)	Likelihood ratio	Youden-Index
$\geq 39.4$ pg/mL ( $n=57$ )	90.7 (86.4–94.0)	33.3 (24.3–43.4)	1.36	124.0
$\geq 52.0$ pg/mL ( $n=27$ )	96.0 (92.7–98.0)	16.7 (10.0–25.3)	1.15	112.6
$> 100$ pg/mL ( $n=6$ )	99.6 (97.8–99.9)	3.9 (1.1–9.7)	1.03	103.5

*hs-TnT* high-sensitivity troponin T, *CI* confidence interval

**Table 4** Cox regression analysis of factors assessed at 1-year post-TAVR that were associated with long-term mortality

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	<i>p</i> value	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Model 1 (hs-TnT cut-off $\geq$ 39.4 pg/mL)				
hs-TnT $\geq$ 39.4 pg/mL	3.60 (2.38–5.45)	<0.001	2.93 (1.91–4.49)	<0.001
Male gender	1.50 (1.02–2.22)	0.040	1.64 (1.10–2.44)	0.014
COPD	1.80 (1.08–3.0)	0.024	1.91 (1.14–3.20)	0.015
eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2.11 (1.30–3.41)	0.002	1.80 (1.09–2.96)	0.021
NT-proBNP > 300 pg/mL	2.30 (1.20–4.42)	0.012	2.16 (1.12–4.18)	0.022
Model 2 (hs-TnT cut-off $\geq$ 52.0 pg/mL)				
hs-TnT $\geq$ 52.0 pg/mL	3.73 (2.20–6.32)	<0.001	2.82 (1.64–4.84)	<0.001
Male gender	1.50 (1.02–2.22)	0.031	1.63 (1.10–2.42)	0.015
COPD	1.80 (1.08–3.0)	0.031	1.91 (1.14–3.22)	0.014
eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	2.11 (1.30–3.41)	0.023	1.95 (1.19–3.19)	0.008
NT-proBNP > 300 pg/mL	2.30 (1.20–4.42)	<0.001	2.20 (1.14–4.26)	0.019

Results are presented as adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). Model 1: Global Schoenfeld test:  $X^2=3.315$ ,  $p=0.652$ . Model 2: Global Schoenfeld test:  $X^2=3.320$ ,  $p=0.669$

*COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *hs-TnT* high-sensitivity troponin T, *NT-proBNP* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

a population-independent hs-TnT cut-off. The results of the study suggest that monitoring hs-TnT levels during post-TAVR follow-up could help identify those patients at increased risk of mortality after TAVR, which could facilitate individualised management strategies.

Troponin T is a marker of cardiomyocyte damage. Stenosis of the aortic valve causes an increase in LV afterload, leading to LV hypertrophy, which can result in chronic myocardial injury and fibrosis, and thus hallmarks of HFpEF [18]. In fact, increased hs-TnT levels were associated with diastolic dysfunction, LV mass and NT-proBNP. In patients with AS, hs-TnT and hs-TnI levels have been shown to correlate with markers of cardiac remodelling, such as LV mass (reflecting LV hypertrophy), [18–21]. As would be expected, in our study the group of patients with an elevated hs-TnT at baseline had a higher median LV mass than those with a lower hs-TnT level.

NT-proBNP is another marker of myocardial damage. Some studies have found that elevated pre-procedural or early post-procedural levels of NT-proBNP are predictive of mortality in AS patients who undergo TAVR [22–25]. Other studies indicated that NT-proBNP levels that do not decrease after TAVR are predictive of mortality [26, 27]. During longer follow-up, an elevated NT-proBNP level at 30 days post-TAVR, and an increase in NT-proBNP level from baseline to 30 days, have been identified as independent predictors of 1-year mortality [28–30]. However, one of the studies suggested that post-procedural NT-proBNP levels need to be interpreted in the context of the TAVR access route used, with the highest prognostic relevance seen for transfemoral TAVR patients with

aortic regurgitation and reduced LV function [25]. Our study found that an NT-proBNP level > 300 pg/mL at 1-year post-TAVR was an independent predictor of long-term mortality ( $p < 0.010$ ) [31, 32].

In addition to 1-year hs-TnT and NT-proBNP levels, we also identified COPD and male sex as independent risk factors for long-term mortality after TAVR. Our findings are consistent with previous studies that have shown that COPD is associated with an increased risk of short- and long-term mortality after TAVR [33–36]. Previous studies on gender differences in outcomes after TAVR have produced conflicting results, but meta-analyses suggest that female gender may be independently associated with better mid-term survival (0.5–1 years) [37–39]. Our findings concerning gender and long-term mortality are consistent with this.

The study has several potential limitations. It was a retrospective, single-centre study with a focus on survival. There may have been a degree of selection bias with respect to the patient population, as only those patients who were healthy enough to do so would have returned for a 1-year follow-up visit. The echocardiography data used in the study were obtained by different physicians and some data were only partially available from the patient files. Our analysis did not specifically address patients who crossed over (i.e., patients who had low hs-TnT values pre-procedure, but high values afterwards, or vice versa), and it may be worthwhile considering such an analysis in the future.

## Conclusion

An increased hs-TnT level at 1-year after TAVR correlated highly significantly with poor long-term survival. This suggests a potential role for hs-TnT in risk stratification during long-term follow-up of patients after TAVR.

**Author contributions** Study conception and design: HS, ML, VW, DF. Acquisition of data: HS, ML, LD, VW, JF, CH. Analysis and interpretation of data: HS, ML, LD, VW, SFW, JF, CH, AYR, GL, PB, NF, DF. Drafting of manuscript: HS, PB, DF. Critical revision: ML, LD, VW, SFW, JF, CH, AYR, GL, NF.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** Hatim Seoudy, Moritz Lambers, Linnea Dudlik, Vincent Winkler, Sandra-Freitag-Wolf, Johanne Frank, Christian Kuhn, and Ashraf Yusuf Rangrez declare no conflict of interest. Peter Bramlage received research funding and honoraria for his advisory role from Edwards Lifesciences and Abbott. Georg Lutter is a consultant for Edwards Lifesciences, Medtronic, BostonScientific, and Abbott. Norbert Frey declares no conflict of interest for this study, yet has received speaker honoraria from AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Edwards, and Novartis. Derk Frank is consultant for Edwards Lifesciences and Medtronic and has received research funding from Edwards Lifesciences.

**Ethics approval** The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee at the University of Kiel, Germany. Informed consent was obtained from all participants.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Iung B, Baron G, Butchart EG et al (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 24:1231–1243
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al (2017) 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH et al (2019) Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 380:1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
- Redfors B, Furer A, Lindman BR et al (2017) Biomarkers in aortic stenosis: a systematic review. *Struct Heart* 1:18–30. <https://doi.org/10.1080/24748706.2017.1329959>
- Kohler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M et al (2016) Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther* 34:385–396. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12208>
- Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R et al (2016) The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 11:1522–1529. [https://doi.org/10.4244/EIJY15M02\\_02](https://doi.org/10.4244/EIJY15M02_02)
- Frank D, Stark S, Lutz M et al (2013) Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol* 169:e38–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.108>
- Chorianopoulos E, Krumdorf U, Geis N et al (2014) Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol* 103:65–72. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0624-8>
- Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghide M (2012) Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third universal definition of myocardial infarction global task force: heart failure section. *Eur Heart J* 33:2265–2271. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs191>
- Koerbin G, Tate JR, Hickman PE (2010) Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population. *Ann Clin Biochem* 47:524–528. <https://doi.org/10.1258/acb.2010.010033>
- Di Serio F, Ruggieri V, Varraso L, De Sario R, Mastroianni A, Pansini N (2005) Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension RxL automated N-terminal proBNP (NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. *Clin Chem Lab Med* 43:1263–1273. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.217>
- Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L et al (2017) Prognostic implications of pre-procedural high-sensitivity cardiac troponin T in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 10:2345–2346. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.09.020>
- Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T, All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence G (2020) Meta-analysis of impact of troponins on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Surg* 61:98–106. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.19.11023-3>
- Koifman E, Garcia-Garcia HM, Alraies MC et al (2017) Correlates and significance of elevation of cardiac biomarkers elevation following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 120:850–856. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.059>
- Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A et al (2016) Post-procedural troponin elevation and clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Heart Assoc*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002430>
- Collet JP, Thiele H, Barbato E et al (2020) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Klein G, Kampmann M, Baum H et al (1998) Clinical performance of the new cardiac markers troponin T and CK-MB on the Elecsys 2010. A multicentre evaluation. *Wien Klin Wochenschr* 110(Suppl 3):40–51
- McCarthy CP, Donnellan E, Phelan D, Griffin BP, Enriquez-Sarano M, McEvoy JW (2017) High sensitivity troponin and valvular heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 27:326–333. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.01.004>

19. Rosjo H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T (2011) Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol* 108:88–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.346>
20. Solberg OG, Ueland T, Wergeland R et al (2012) High-sensitive troponin T and N-terminal-brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis. *Scand Cardiovasc J* 46:278–285. <https://doi.org/10.3109/14017431.2012.687836>
21. Chin CW, Shah AS, McAllister DA et al (2014) High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 35:2312–2321. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu189>
22. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D et al (2015) Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 116:1560–1565. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.08.016>
23. Abramowitz Y, Chakravarty T, Jilaihawi H et al (2015) Impact of preprocedural B-type natriuretic peptide levels on the outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 116:1904–1909. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.031>
24. Mizutani K, Hara M, Iwata S et al (2017) Elevation of B-type natriuretic peptide at discharge is associated with 2-year mortality after transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: insights from a multicenter prospective OCEAN-TAVI (Optimized Transcatheter Valvular Intervention-Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Heart Assoc*. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006112>
25. Liebetau C, Gaede L, Kim WK et al (2018) Early changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels after transcatheter aortic valve replacement and its impact on long-term mortality. *Int J Cardiol* 265:40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.037>
26. Kaneko H, Hoelschermann F, Tambor G, Okamoto M, Neuss M, Butter C (2019) Impact of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide response on long-term prognosis after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis and heart failure. *Heart Vessels* 34:777–783. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1297-z>
27. Onoda H, Ueno H, Ueno Y, Kuwahara H, Sobajima M, Kinugawa K (2019) The impact of changes in B-type natriuretic peptide levels on prognosis after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Interv Ther*. <https://doi.org/10.1007/s12928-019-00621-w>
28. Gotzmann M, Czauderna A, Aweimer A et al (2014) B-type natriuretic peptide is a strong independent predictor of long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis* 23:537–544
29. O'Neill BP, Guerrero M, Thourani VH et al (2015) Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol* 115:1265–1272. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.561>
30. Vale NC, Campante Teles R, Madeira S et al (2018) Post-procedural N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Rev Port Cardiol* 37:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.06.016>
31. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K et al (2015) The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 350:h910. <https://doi.org/10.1136/bmj.h910>
32. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S et al (2005) The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 95:948–954. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.032>
33. Mok M, Nombela-Franco L, Dumont E et al (2013) Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes, prognostic markers, and functional status changes. *JACC Cardiovasc Interv* 6:1072–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.06.008>
34. van Mourik MS, Velu JF, Lanting VR et al (2020) Preoperative frailty parameters as predictors for outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Neth Heart J* 28:280–292. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01379-0>
35. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A et al (2012) Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 60:1864–1875. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.960>
36. Liao YB, He ZX, Zhao ZG et al (2016) The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and transcatheter aortic valve implantation—a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 87(Suppl 1):570–578. <https://doi.org/10.1002/ccd.26443>
37. Takagi H, Umemoto T (2017) Better midterm survival in women after transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 58:624–632. <https://doi.org/10.23736/s0021-9509.16.09382-4>
38. Gaglia MA Jr, Lipinski MJ, Torguson R et al (2016) Comparison in men versus women of co-morbidities, complications, and outcomes after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 118:1692–1697. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.049>
39. Conrotto F, D'Ascenzo F, Presbitero P et al (2015) Effect of gender after transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 99:809–816. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.089>

