

Aus der Klinik für Herz-und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Hat die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) bei hochgradiger
Aortenklappenstenose einen Einfluss auf die präprozedurale
Trikuspidalklappeninsuffizienz?**

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

vorgelegt von
Milena Thomsen
aus Heide
Kiel 2021

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. Thomas Pühler, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Oliver Müller, Klinik für Innere Medizin III mit dem Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 19.08.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20.06.2022

gez.: Priv.-Doz. Dr. René Rusch

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 ÜBERSICHT	1
1.2 AORTENKLAPPENSTENOSE.....	2
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie	2
1.2.2 Pathogenese und Pathophysiologie	2
1.2.3 Klinik der Aortenklappenstenose	3
1.2.4 Diagnostik	4
1.2.5 Therapie.....	5
1.2.5.1 Die medikamentöse Therapie.....	5
1.2.5.2 Der konventionelle Aortenklappenersatz	5
1.2.5.3 Die Ballonvalvuloplastie.....	6
1.3 TRANSKATHETER-AORTENKLAPPEN-IMPLANTATION (TAVI)	6
1.3.1 Geschichte und Methodik.....	6
1.3.2 Risikostratifizierung	8
1.3.3 Indikationskriterien	9
1.3.4 Langzeitprognose und wichtige Komplikationen	10
1.4 TRIKUSPIDALKLAPPENINSUFFIZIENZ	12
1.4.1 Anatomie der Trikuspidalklappe	12
1.4.2 Epidemiologie und Ätiologie	12
1.4.3 Klinik der Trikuspidalklappeninsuffizienz	13
1.4.4 Diagnostik	13
1.4.5 Therapie.....	14
1.5 ARBEITSHYPOTHESE.....	16
2 MATERIAL UND METHODEN.....	17
2.1 STUDIENDESIGN	17
2.2 INDIKATIONSSTELLUNG.....	18
2.3 ERFASSUNG DER PRÄPROZEDURALEN DATEN.....	18
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	18
2.3.2 Elektrokardiogramm und Lungenfunktionstest.....	19
2.3.3 Abnahme Labor	19
2.3.4 Echokardiographie	19
2.3.5 Herzkatheter	20
2.3.6 Computertomographie-Angiographie.....	21
2.3.7 Risikoscores.....	21
2.4 ZUR TAVI-PROZEDUR.....	22
2.4.1 Verwendete Transkatheter - Herzklappen	22
2.5 FOLLOW-UP.....	22
2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG	23
2.6.1 Deskriptive Statistik.....	23
2.6.2 Identifikation der Cross-Over-Patienten.....	24
2.6.3 Überlebenszeitanalysen.....	24
2.6.4 Assoziation der Trikuspidalklappeninsuffizienz mit Laborparametern	24
3 ERGEBNISSE	26

3.1	BASELINE-CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS	26
3.2	RISIKOSTRATIFIZIERUNG DER PATIENTEN	28
3.3	PRÄPROZEDURAL GEMESSENE WERTE	29
3.4	PROZEDURSPEZIFISCHE PARAMETER UND OUTCOME.....	31
3.5	ASSOZIATION MIT PRÄPROZEDURALEN TI-GRUPPEN 1 UND 2.....	33
3.6	CROSS-OVER IN DEN TI-GRUPPEN.....	36
3.7	ASSOZIATION MIT DEN BIOMARKERN NT-PROBNP UND HSTNT	37
3.8	ÜBERLEBENSZEITANALYSE	42
4	DISKUSSION	46
4.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	46
4.1.1	Patientenkollektiv und prozedurale Daten	46
4.1.2	Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse	46
4.1.3	Ergebnisse in Bezug auf die Biomarker.....	49
4.1.3.1	NT-proBNP	49
4.1.3.2	hochsensitives Troponin T.....	50
4.2	LIMITATIONEN DER ARBEIT	51
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	52
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	54
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	66
	DANKSAGUNG.....	67
	LEBENS LAUF	68

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ES II	Euroscore II
GARY-Register	German Aortic Valve Registry
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
hs-TnT	Hochsensitives Troponin T
HZV	Herzzeitvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
Log ES	Logistischer EuroScore I
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretisches peptid
NYHA	New York Heart Association
PA-Druck	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
STS-Score	Society of Surgeons' Score
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TTE	Transthorakale Echokardiographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppenwechsel der Patienten	36
Abbildung 2: Verlauf von NT-proBNP innerhalb der TI-Gruppen prä- und 7 Tage postprozedural	38
Abbildung 3: Verlauf von hsTnT innerhalb der TI-Gruppen prä- und 7 Tage postprozedural	39
Abbildung 4: Verlauf des Nt-proBNP bei Patienten mit postinterventionellem Cross-over	40
Abbildung 5: Verlauf des hsTnT bei Patienten mit postinterventionellem Cross-over	41
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI basierend auf den TI-Gruppen	43
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI basierend auf den Patienten mit postprozeduralem TI-Gruppenwechsel	44
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI basierend auf dem Gesamtkollektiv und den Patienten mit einer postprozedural schlechteren TI.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Echokardiographisch erfasste Messwerte bei physiologischer Aortenklappenfunktion und bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose	4
Tabelle 2: Echokardiographisch erfasste Messwerte bei einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (Zoghbi et al., 2017)	14
Tabelle 3: Baseline-Charakteristika aller eingeschlossenen Patienten und nach TAVI-Zugangsweg	27
Tabelle 4: Risikostratifizierung	29
Tabelle 5: Präprozedural gemessene Werte.....	30
Tabelle 6: Prozedurdaten und Outcome	32
Tabelle 7: Assoziation der TI-Gruppen mit Baseline-Charakteristika und präprozedural erfassten Werten	34
Tabelle 8: Assoziation mit den herzspezifischen Biomarkern	37

1 Einleitung

1.1 Übersicht

In Industrienationen stellt die kalzifizierte Aortenklappe die häufigste diagnostizierte Herzklappenerkrankung dar. Das Auftreten ist assoziiert mit einem zunehmenden Alter und spielt bei Patienten unter dem 45. Lebensjahr eine eher unbedeutendere Rolle (Thaden et al., 2014, Hamm et al., 2014). Ab einem Alter von 75 Jahren liegt die Prävalenz bereits bei 3% und nimmt mit der steigenden Lebenserwartung innerhalb der Gesellschaft weiter zu und wird auf Grund des demographischen Wandels vermehrt an Bedeutung gewinnen (Carità et al., 2016). Eine unbehandelte symptomatische Aortenklappenstenose verläuft meist mit einer schlechten Prognose, weshalb eine schnelle Therapieeinleitung von großer Relevanz ist. Der operative Aortenklappenersatz stellt nach wie vor den Goldstandard in der Therapie der Aortenklappenstenose dar, wobei gerade multimorbide Patienten auf Grund des hohen perioperativen Risikos keiner Therapie zugeführt wurden. Als palliative Optionen blieben ausschließlich die pharmakologische Behandlung zur Unterstützung des Herzkreislaufsystems oder die Ballonvalvuloplastie, welche beide nicht mit einer langfristigen Besserung des Überlebens assoziiert sind (Patrick, 2012, Mahmaljy et al., 2020). Im Jahr 2002 gelang zum ersten Mal die kathetergestützte Implantation einer Stent-Aortenklappenprothese (Patrick, 2012). Dieser Meilenstein setzte das Grundgerüst für die Weiterentwicklung und die Perfektionierung dieser neuen Behandlungsart für die Aortenklappe.

Die hämodynamischen Pathomechanismen der Aortenklappenstenose begünstigen die Entstehung einer Rechtsherzbelastung. Eine resultierende nicht behandelte Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) als gleichzeitige Diagnose ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität nach TAVI-Prozedur (Amat-Santos et al., 2018). Die optimale Therapie der TI ist bisweilen Gegenstand der aktuellen Forschung. Ein konservativ medikamentöser Ansatz verspricht nur limitierend Regredienz. Inwiefern eine vorbestehende TI durch die TAVI beeinflusst wird und inwieweit die herzspezifischen Biomarker mit der TI assoziiert sind, galt es als Fragestellung in dieser Arbeit zu analysieren.

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Aufgrund der demographischen Entwicklung unserer Bevölkerung, ist die Ätiologie der Aortenklappenstenose meist degenerativen Ursprungs. Weitere Ursachen können kongenital oder postrheumatisch bedingt sein, wobei die postrheumatische Genese in den letzten Jahrzehnten aufgrund der zunehmend konsequenteren Versorgung eines Streptokokkeninfektes keine Hauptursache mehr darstellt (Dare et al., 1993, Jung, 2003). Die bikuspidale Aortenklappe stellt mit einer Häufigkeit von etwa 2% in der Gesamtbevölkerung die häufigste kongenitale Fehlbildung der Aortenklappe dar und ist ein Risikofaktor für eine frühzeitige therapiebedürftige Stenosierung beim jungen Erwachsenen (Singh, 2019). Folge aller genannten Formen ist eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine Linksherzinsuffizienz. Die degenerativen Aortenklappenstenose ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung. Bei etwa einem Viertel der Bevölkerung über dem 65. Lebensjahr lässt sich eine Sklerosierung der Aortenklappe diagnostizieren. Die Prävalenz der Aortenklappenstenose liegt ab einem Alter von 75 Jahren bei 3% und steigt auf bis zu 10% bei den über 80-Jährigen an. Neben dem Alter stehen folgende Risikofaktoren in Assoziation mit einer schneller fortschreitenden Progression: Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, chronische Nierenerkrankungen, begleitende koronare Herzkrankheit (KHK) und hämodynamische Dysregulationen wie ein geringes Herzzeitvolumen (HZV) (Faggiano et al., 2006).

1.2.2 Pathogenese und Pathophysiologie

Der Entstehungsprozess der Aortenklappenstenose lässt sich mit dem der Arteriosklerose vergleichen, weshalb eine Koexistenz keine Seltenheit darstellt. In der Initialphase kommt es zur Lipidinfiltration durch das LDL-Cholesterin und das Lipoprotein(a) und zur oxidativen Modifikation. Die oxigenierten Lipoproteine verursachen als Triggerfaktoren eine Inflammation und leiten somit die spätere Kalzifikation der Klappe ein. Mit zunehmender Verkalkung sinkt die Mobilität der Klappentaschen und behindert fortschreitend den Blutfluss in die Aorta (Carità et al., 2016). Die entstehende Druckbelastung im linken Ventrikel erhöht die Wandspannung und führt zu einer konzentrischen Hypertrophie und zur Erhöhung der Nachlast (Laplace-Gesetz). Im weiteren Verlauf können Herzrhythmusstörungen auftreten, eine

Herzinsuffizienz entstehenden und im schlimmsten Fall führen die genannten Pathophysiologien zum plötzlichen Herztod (Harris et al., 2015, Marquis-Gravel et al., 2016).

1.2.3 Klinik der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist charakterisiert durch einen langen asymptomatischen Zeitraum und entwickelt erst bei einer fortgeschrittenen Stenosierung typische Symptome. Das Auftreten ist mit einer schlechten Prognose assoziiert und ist rein medikamentös nicht mehr zu therapieren (Cheitlin et al., 1979, Davies et al., 1991). Zu den drei kardinalen Symptomen gehören die Angina pectoris, das Auftreten von Synkopen und eine kardiale Dekompensation mit Belastungsdyspnoe, Lungenstauung und Unterschenkelödemen (Czarny and Resar, 2014). Durch eine Schonung im Alltag und Vermeidung von körperlicher Belastung gelingt es den Patienten, die Symptome zunächst gut zu kompensieren. Die pektangiösen Beschwerden resultieren aus einem erhöhten Sauerstoffbedarf aufgrund der linksventrikulären Hypertrophie und der erhöhten Nachlast und aus einer erniedrigten Sauerstoffbereitstellung aufgrund beeinträchtigter Koronarperfusion. Die Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn verhindert ein Steigerungsvermögen des HZV bei körperlicher Anstrengung und führt zu den Symptomen Schwindel und Synkopen. Die kardiale Dekompensation ist eine Spätmanifestation und mit einer schlechten Prognose assoziiert. Folge der durch die Hypertrophie bedingte Dehnbarkeitsstörung des Ventrikels ist ein erhöhter enddiastolischer Druck, der ursächlich für das Rückwärtsversagen und den erhöhten pulmonalarteriellen Druck (PA-Druck) ist (Czarny and Resar, 2014). Nach der New York Heart Association (NYHA) lassen sich Herzerkrankungen in ihre Schweregrade unterteilen. Die Klassifikation findet besonders Anwendung in der Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz und beruht auf vier Stadien, in die Patienten nach ihrer subjektiven Äußerung des Befindens eingeteilt werden (Caraballo et al., 2019). Die Stadieneinteilung reicht von NYHA I (keine Einschränkungen) bis NYHA IV (Patient ist bettlägerig, kaum belastbar und kurzatmig). Zusätzlich zur Stratifizierung der pektangiösen Beschwerden wird die Canadian Cardiovascular Society's classification (CCS), die ebenso wie die Einteilung nach NYHA auf subjektive Angaben beruht und in vier nach der Schwere der Symptomatik aufsteigenden Stadien eingeteilt wird.

1.2.4 Diagnostik

Zur Evaluation des subjektiven Wohlbefindens, der Risikofaktoren und der bereits durchlaufenden Operationen wird eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Bereits im Laufe der sich anschließenden körperlichen Untersuchung, können erste Hinweise auf das Vorhandensein einer Aortenklappenstenose getroffen werden. Auskultatorisch lässt sich rechts-parasternal ein crescendo-decrescendo Systolikum mit Fortleitung in die Karotiden beidseits finden. Bei einer schweren Aortenklappenstenose ist der zweite Herzton aufgrund der eingeschränkten Mobilität der Klappentaschen nur leise zu hören. Bei der Prüfung der Pulsqualität lässt sich ein schwacher Puls mit niedriger Anstiegssteilheit palpieren, der als „pulsus parvus et tardus“ bezeichnet wird (Czarny and Resar, 2014). Die Aortenklappenstenose wird nach Schweregraden graduiert und durch die Aortenöffnungsfläche (AÖF), dem mittleren systolischen Druckgradienten (MPG) und der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe definiert, die mithilfe der Echokardiographie erfasst werden. Im Folgenden sind die echokardiographisch erhobenen Parameter für eine schwere Aortenklappenstenose im Vergleich zu den physiologischen Messwerten in Tabelle 1 dargestellt (Baumgartner et al., 2017, Nishimura et al., 2014):

Tabelle 1: Echokardiographisch erfasste Messwerte bei physiologischer Aortenklappenfunktion und bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose

Variablen	Physiologische Funktion	Hochgradige Aortenstenose
Aortenöffnungsfläche	3-4 cm ²	< 1,0 cm ²
Aortenöffnungsflächenindex		< 0,6 cm ² /m ²
Mittlerer Druckgradient		> 40 mmHg
Strömungsgeschwindigkeit		> 4,0 m/sek
Geschwindigkeitsquotient		< 0,25

Können keine aussagekräftigen Ergebnisse mithilfe der nicht-invasiven Echokardiographie erhoben werden, oder weisen die erhobenen Messwerte eine deutliche Diskrepanz zu den vom Patienten geschilderten Symptomen auf, so wird ein Herzkatheter zur genaueren Evaluation des Schweregrades der Stenose durchgeführt. Die Kardio-Computertomographie dient weiterhin besonders zum Zweck der Planung eines Aortenklappenersatzes, weniger um die Schwere der Kalzifikation

zu bestimmen (Nishimura et al., 2014). Des Weiteren wird ein Elektrokardiogramm (EKG) und ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen zur weiteren Beurteilung des Herzens herangezogen. Abzugrenzen und genauer zu diagnostizieren sind die Patienten mit einer „low-flow/low-gradient“ Aortenklappenstenose. Diese zeichnet sich durch eine geringe maximale Auswurfgeschwindigkeit und einen geringen mittleren Druckgradienten relativ zur ebenfalls schmalen AÖF aus. Aufgrund einer verminderten linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion < 50%) können nicht die zur Diagnose einer hochgradigen Aortenklappenstenose benötigten Werte erreicht werden. Die standartmäßig durchgeführte Diagnostik führt unter diesen Umständen zu einem fälschlich zu gering eingeschätzten Stenosegrad und bedarf aufgrund dessen die Zuhilfenahme der Dobutamin-Stress-Echokardiographie (Nishimura et al., 2014, Salemi et al., 2020).

1.2.5 Therapie

1.2.5.1 Die medikamentöse Therapie

Die kurative Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose stellt allein der Ersatz der Klappe dar. Eine rein medikamentöse Therapie erreicht zurzeit noch keine Limitation der Progression oder eine Verbesserung der Prognose, sondern gilt größtenteils nur zur Reduktion von Risikofaktoren. Jedoch wird aufgrund der Assoziation zwischen einer systolischen Hypertonie und der fortschreitenden Kalzifikation die Therapie mit antihypertensiven Medikamenten empfohlen. Der hohe Blutdruck unterstützt additiv zur Stenose das Voranschreiten der linksventrikulären Hypertrophie aufgrund der Nachlasterrhöhung. Somit gelten Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als prädiaktive Maßnahme zur Reduktion des mechanischen Stresses der Aortenklappe. Andere medikamentöse Ansätze wie die Gabe von Statinen, Nitraten oder Bisphosphonaten haben bisher keine signifikante Auswirkung auf die fortschreitende Stenosierung oder Prognose erbracht (Marquis-Gravel et al., 2016, Tastet et al., 2017).

1.2.5.2 Der konventionelle Aortenklappenersatz

Der Aortenklappenersatz wird empfohlen bei einer symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose. Zudem profitieren Patienten mit einer asymptomatischen Stenose mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Patienten mit einer

hochgradigen Aortenklappenstenose mit einer zusätzlich indizierten Herzoperation (Nishimura et al., 2014). Beim operativen Aortenklappenersatz wird über die mediane Sternotomie der Thorax eröffnet und unter Anschluss der Herz-Lungen-Maschine das Herz in seiner Funktion umgangen. Eine kardioplegische Lösung führt zu einem künstlich erzeugten Herzstillstand und die Aorta kann am aufsteigenden Ast quer eröffnet werden. Die native Aortenklappe wird von ihrem Anulus abpräpariert und durch eine passende Prothese ersetzt. Als Material kommen hierfür biologische und mechanische Klappen zum Einsatz, wobei die Implantation einer mechanischen Herzklappe aufgrund der Gefahr von thromboembolischen Ereignissen eine lebenslange Einnahme von Antikoagulantien beansprucht (Hammond et al., 1987). Ohne das Vorhandensein zusätzlicher Komorbiditäten ist der konventionelle Aortenklappenersatz mit einer geringen Mortalität assoziiert. Mit zunehmendem Alter, abnehmender linksventrikulärer Funktion und dem Auftreten von Komorbiditäten steigt das perioperative Risiko und weniger invasive Alternativen sollten in Betracht gezogen werden (Leon et al., 2010).

1.2.5.3 Die Ballonvalvuloplastie

Die Ballonvalvuloplastie ist ein Verfahren zur Erweiterung der stenosierten Klappe mithilfe eines über einen Katheter eingeführten Ballons. Der Zugangsweg ist üblicherweise die Arteria femoralis. Der Ballon wird nach definierter Größe über der Klappe aufgepumpt und sorgt somit für eine Dilatation. Die alleinige Therapie stellt aufgrund des nicht langanhaltenden Profits keine kurative Option dar (Otto et al., 1994). Jedoch wurde der Zweck als „Bridge to TAVR/SAVR“ nachgewiesen. Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten temporär weder für den konventionellen noch für den minimalinvasiven Aortenklappenersatz zugelassen werden konnten, ist die Ballonvalvuloplastie eine profitable Möglichkeit zur Überbrückung der Zeit bis zur geplanten Operation (Ben-Dor et al., 2012).

1.3 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)

1.3.1 Geschichte und Methodik

Für therapiebedürftige Patienten stellte der konventionelle Aortenklappenersatz lange die einzig mögliche kurative Behandlung einer Aortenklappenstenose dar. Etwa ein Drittel der Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Stenose konnten aufgrund

ihres hohen perioperativen Risikos nicht behandelt werden (Bach et al., 2009). Dem französischen Kardiologen Alain Cribier gelang am 16. April 2002 die minimalinvasive Implantation einer neuen Aortenklappe. Zunächst erfolgte diese über den antegraden Zugang, das heißt die Prothese wurde über die Femoralvene bis zum rechten Vorhof vorgeschoben und nach transeptaler Punktion über die Mitralklappe bis hin zur nativen Aortenklappe vorgeführt. Heute wird üblicherweise der retrograde Zugang über die Arteria femoralis communis präferiert, wodurch die transeptale Punktion entfällt (Cribier et al., 2002). Hierbei wird die Arterie in der Leiste punktiert und der Katheter über die Aorta in die linke Herzkammer vorgeschoben. Beim Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und somit starker Verengung der für den transfemorale Weg nötigen Gefäße, wird alternativ die thorakale Aorta oder die Herzspitze über eine partielle Sternotomie beziehungsweise eine linkslaterale Minithorakotomie als Zugangswege favorisiert. Diese minimalinvasive-chirurgische Operationsmethode setzt jedoch eine Intubationsnarkose voraus, wohingegen bei Patienten mit einem transfemorale Zugang meist nur eine Lokalanästhesie im Punktionsbereich und eine Analgosedierung nötig wird. Aufgrund der geringeren Mortalitätsrate nach 30 Tagen und 1 Jahr wird die transfemorale TAVI den nicht-transfemorale Zugangswegen wenn möglich vorgezogen (Chandrasekhar et al., 2015). Unterschieden wird zwischen der ballon-expandierbaren Klappenprothese, welche mit einem Ballon während eines kurzen tachykarden Herzstillstandes in die stenosierte Aortenklappe eingebracht wird, und der selbst-expandierbaren Prothese, die sich beim Rückziehen des Katheters über der nativen Aortenklappe selbst entfaltet. Bei beiden Verfahren wird die neue biologische Aortenklappe, aus Schweine- oder Rinderperikard bestehend, über die native Klappe in den Anulus gepresst. Es kommt demnach anders als bei dem chirurgischen Aortenklappenersatz bei der TAVI-Prozedur nicht zu einem Austausch der Klappen. Um eine stabile Verankerung zu garantieren, besteht das Klappengerüst aus Metall.

Die großen randomisierten multizentrischen PARTNER I und PARTNER II Studien (Placement of Aortic Transcatheter Valves) erbrachten die Gewissheit, dass TAVI bei Patienten mit intermediärem und hohem Operationsrisiko dem operativen Aortenklappenersatz hinsichtlich der Mortalität im ersten Jahr nicht unterlegen sind (Leon et al., 2010, Leon et al., 2016). Ob Patienten ohne Risikoprofil für einen konventionellen operativen Aortenklappenersatz mit hochgradiger Aortenklappenstenose ebenfalls von einem TAVI-Eingriff profitieren, war lange Zeit

umstritten. Die PARTNER III Studie erbrachte 2019 das Ergebnis, dass die Todesrate, Schlaganfallsrate und Rehospitalisierungsrate nach einem Jahr nach TAVI-Prozedur signifikant geringer ist als in der Gruppe nach operativen Aortenklappenersatz. Langzeiterfahrungen über die Haltbarkeit der Transkatheter-Herzklappen und deren Ergebnisse jenseits der 5 Jahre fehlen aber (Mack et al., 2019). Die PARTNER-Studien wurden von einem der bedeutenden Hersteller der biologischen Klappen dem US-amerikanischen Unternehmen Edwards Lifesciences mit den Sapiens-Klappenprothesen finanziert.

1.3.2 Risikostratifizierung

Das peri- und postoperative Risiko sollte vor dem Eingriff individuell evaluiert werden. Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACT) benennen als größte Entscheidungsgewalt das Herz-Team, welches Risikofaktoren wie Komorbiditäten, Vorerkrankungen, Alter sowie Lebensqualität und Patientenwunsch in die klinische Entscheidungsfindung über die geeignete Therapiemaßnahme mit einbeziehen. Das sogenannte Herz-Team ist ein Gremium aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten und konferiert über jeden einzelnen Patienten. Es gilt eine möglichst genaue Risikostratifizierung vorzunehmen, um Komplikationen einzugrenzen und die Prognose des individuellen Patienten zu verbessern. Als Hilfsmittel können als ein zusätzlicher Faktor Risikoscores in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (Baumgartner et al., 2017). Der logistische EuroScore I (ES I), der EuroScore II (ES II) und der Society of Thoracic Surgeons' (STS) Score wurden zur Einschätzung des Risikos bei herzchirurgischen Patienten entwickelt. Aufgrund der meist überschätzten Mortalitätsrate des logistischen EuroScore I bei Hochrisikopatienten, wurde auf dessen Basis 2012 der EuroScore II veröffentlicht (Nashef et al., 2012). In den aktuellen Leitlinien dient ein STS-/ES II-Score $\geq 4\%$ oder ein ES I $\geq 10\%$ als ein Entscheidungsfaktor für eine TAVI-Prozedur, wobei der ES II dem ES I aufgrund seiner Übereinschätzung vorgezogen werden sollte (Baumgartner et al., 2017). Zu beachten ist die Limitation der Aussage der Scores aufgrund ihres chirurgischen Hintergrunds. Die Studie *Stähli et al., 2013* belegt die kritisch zu bewertenden Ergebnisse der Scores für die Verwendung bei möglichen TAVI-Patienten und bezeichnet sie als nicht ideal geeignet in Bezug auf die alleinige Abschätzung der Mortalität.

1.3.3 Indikationskriterien

Ein Aortenklappenersatz wird generell für alle Patienten mit einer symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose aufgrund der schlechten Prognose frühzeitig empfohlen. Die genaue Abwägung über die Therapiemethode unterliegt dem Herz-Team. Der Ersatz sollte möglichst nur in spezialisierten Zentren, unter der Zusammenarbeit von multidisziplinären Teams stattfinden. Die Anforderungen an die Zentren bestehen neben der nötigen Expertise darin, die diagnostischen Mittel zur Erhebung der präprozeduralen Daten zu besitzen, eine eventuelle intensivmedizinische Versorgung nach Prozedur zu gewährleisten und eigene Datenerhebungen für die Öffentlichkeit zur weiteren Auswertung zur Verfügung zu stellen. Die TAVI-Prozedur stellt die bevorzugte Therapie für Patienten mit einem hohen Risikoprofil und einer voraussichtlichen Überlebenszeit von über einem Jahr dar und sollte in diesem Fall einem konventionellem Aortenklappenersatz vorgezogen werden. Aufgrund der bislang spärlichen Datenlage ist der TAVI-Eingriff für Patienten ab dem 75. Lebensjahr empfohlen, wobei eine individuelle Entscheidung in jedem Fall angebracht ist.

Zu den weiteren Entscheidungskriterien gehören (Baumgartner et al., 2017):

1. Symptomatische Aortenklappenstenose
2. Alter \geq 75 Jahre
3. STS/EuroScore II \geq 4% (Logistischer EuroScore I \geq 10%)
4. Gebrechlichkeit
5. Vorherige Operation am Herzen
6. Zustand nach koronarer Bypass-Operation
7. Beschränkte Mobilität und Zustände, die den Rehabilitationsprozess nach Prozedur beeinflussen könnten
8. Porzellanaorta
9. Folgen nach Bestrahlung im Thorakalbereich
10. Schwere Deformationen im Thorakalbereich oder Skoliose

Zu den Kontraindikationen gehören:

1. Lebenserwartung $<$ 1 Jahr
2. Akute Endokarditis
3. Bikuspidale Aortenklappe

4. Thrombus im linken Ventrikel oder der Aorta
5. Septale Hypertrophie, die eine Myektomie erfordert
6. Aneurysma in Aorta ascendens
7. Ungünstige Morphologie der Aortenwurzel
8. Kurze Distanz zwischen Aortenklappenannulus und Ostium der Koronararterien
9. Weitere Behandlungsbedürftige Herzklappe, die ursächlich für die Symptome ist

1.3.4 Langzeitprognose und wichtige Komplikationen

Ohne die frühzeitige Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose versterben ein Drittel der symptomatischen Patienten bereits innerhalb eines Jahres (Varadarajan et al., 2006). Das Review von *Chakos et al., 2017* erfasst anhand von 31 Studien mit einer Patientenzahl von 13.857 und einem durchschnittlichen Lebensalter von 82 Jahren das Überleben nach der TAVI-Prozedur. Dieses beträgt nach einem Jahr 83%, zwei Jahren 75%, drei Jahren 65%, fünf Jahren 48% und nach sieben Jahren noch 28%. Verglichen mit dem konventionellen Aortenklappenersatz ist die Gesamtsterblichkeit nach TAVI im zwei Jahres Follow-up als geringer einzuschätzen (Siontis et al., 2019). In Bezug auf das NYHA-Stadium (2.8 ± 0.6 vs. 1.5 ± 0.7 ; $p < 0.001$) und einer präprozedural gemessenen linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ ($34.9 \pm 6\%$ vs. $43.5 \pm 14.4\%$; $p=0.006$) konnte in einem Follow-up über 16 Monate eine deutliche Verbesserung gezeigt werden. Ebenso wurde eine Steigerung der subjektiven Lebensqualität im Vergleich zum präprozeduralem Zustand abhängig vom Alter nachgewiesen (Grimaldi et al., 2013).

Die häufigste Komplikation nach dem TAVI-Eingriff stellt das Auftreten einer präprozedural nicht bekannten Linksschenkelblockade oder eine atrioventrikuläre Rhythmusstörung (AV-Block) mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation dar (Rodés-Cabau et al., 2019). Ein bereits vorherrschender Rechtsschenkelblock, die Art der Prothesenklappe und die Tiefe der Implantation sind zu berücksichtigende Risikofaktoren (Tretter et al., 2019). Die postprozeduralen Herzrhythmusstörungen sind zwar nicht der größte Prädiktor für eine hohe Mortalität, erweisen sich jedoch als großer Einflussfaktor auf die Lebensqualität und die Langzeitprognose der Patienten (Karyofyllis et al., 2018).

Ebenfalls eine nach TAVI mögliche Komplikation ist die paravalvuläre Insuffizienz, die nach einem konventionellem Aortenklappenersatz mit einer geringeren

Wahrscheinlichkeit auftritt. Ursächlich hierfür kommen eine ungenaue Positionierung der Prothese in den Aortenannulus, eine Kalzifikation der nativen Aortenklappe oder eine Prothese mit zu geringem Durchmesser in Frage (Généreux et al., 2013). Die moderate oder schwere Insuffizienz gilt als ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome nach TAVI-Prozedur (Abdel-Wahab et al., 2011). In der PARTNER I Studie konnte bei 11,8% der Patienten nach 30 Tagen eine moderate oder schwere paravalvuläre Insuffizienz nachgewiesen werden und ergab sogar einen Einfluss einer leichten paravalvulären Insuffizienz auf die Sterblichkeit (Leon et al., 2010, Kodali et al., 2012), welche sich jedoch in weiteren Studien nicht bestätigte (Abdel-Wahab et al., 2011).

Das Auftreten von vaskulären Komplikationen konnte aufgrund der Weiterentwicklung und somit Verkleinerung des Zugangsweges, besseren Verschlussysteme und der zunehmenden Erfahrung deutlich reduziert werden. Die Valve Academic Research Consortium Kriterien (VARC-Kriterien) wurden zur standardisierten Erfassung des klinischen Outcomes nach TAVI-Prozedur geschaffen. Die 2011 veröffentlichten VARC-1 Kriterien unterscheiden vaskuläre Major Komplikationen von Minor Komplikationen, wohingegen die Ruptur, eine Dissektion oder Stenose/Okklusion der Femoral Gefäße zu den schwerwiegenderen Komplikationen gezählt werden (Erlebach et al., 2016). Deren Vorkommen ist assoziiert mit einer erhöhten 30-Tage Mortalität und einer prolongierten Hospitalisierung, während dieser Zusammenhang bei Minor Komplikationen nicht nachgewiesen wurde (Hayashida et al., 2011). Die Implementation der VARC-2 Kriterien (2012) ergab aufgrund der Inklusion der schwerwiegenden Blutungen zu den Major Komplikationen einen prozentualen Anstieg der schweren Komplikationen. Eine Assoziation zwischen einer erhöhten Mortalität und dessen Auftreten konnte nur bedingt belegt werden (Steinvil et al., 2015).

Zu den gefürchtetsten und verheerendsten Komplikationen zählt der Schlaganfall. Das Auftreten impliziert eine hohe Mortalität und führt zu schweren Beeinträchtigungen der Patienten (Muralidharan et al., 2016). In der PARTNER III Studie konnte eine 30-Tage Mortalität nach TAVI-Prozedur von nur einem Viertel der Mortalitätsrate nach einem konventionellem Aortenklappenersatz belegt werden (0,6% vs. 2,4%; $p=0,02$) (Mack et al., 2019). Ähnlich geringe Komplikationsraten wurden zuvor in dem German Aortic Valve Registry (GARY-Register) erfasst. Hier trat bei 1,7% der transfemorale operierten Patienten postprozedural ein Schlaganfallereignis auf (Hamm et al., 2014).

Der Einsatz von Kontrastmittel während der TAVI-Prozedur birgt aufgrund der nephrotoxischen Eigenschaft die Gefahr einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen. Die Multimorbidität der TAVI-Patienten stellt einen Risikofaktor für eine Verschlechterung der Nierenaktivität dar. Eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion gilt als Haupteinflussfaktor, weshalb eine genaue Einschätzung präprozedural vonnöten ist (Schermer and Wahlers, 2015).

1.4 Trikuspidalklappeninsuffizienz

1.4.1 Anatomie der Trikuspidalklappe

Die Trikuspidalklappe bildet das Ventil zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel und sorgt für den physiologischen Blutfluss in der Diastole und verhindert während der Kammerkontraktion den Rückfluss des Blutes in den Vorhof. Der Funktionsapparat besteht aus vier Komponenten: den drei Segelklappen (anterior, septal, posterior), den Sehnenfäden (Chorda tendineae), den Papillarmuskeln und dem morphologisch wenig ausgeprägten Anulus. Das anteriore Segel ist das größte und mobilste, während das Septale Segel aufgrund der starren Fixierung am Anulus und Septum nur eine eingeschränkte Bewegung aufweist. Dieser Bereich des Klappenrings dilatiert bei Herzaktion oder pathologischer Volumenbelastung kaum, sondern hauptsächlich nur dort wo das anteriore und posteriore Segel inserieren. Die Kommissuren erreichen anders als bei der Mitralklappe nicht den Anulus und separieren die Segel nicht vollständig voneinander. Zur Fixierung der Sehnenfäden, die das systolische Durchschlagen der Segel in den Vorhof verhindern, existieren üblicherweise drei Papillarmuskeln. Vergleichend mit den Segeln ist der der anteriore Muskel der größte, wohingegen der variable septale Papillarmuskel unterschiedliche Struktur annehmen kann und in 20% nicht ausgebildet ist. Die Trikuspidalklappe öffnet in der Diastole normalerweise kurz vor der Mitralklappe und schließt kurz nach dem Mitralklappenschluss, womit sie eine längere Offenphase hat (Dahou et al., 2019).

1.4.2 Epidemiologie und Ätiologie

Unterschieden wird zwischen einer primären und sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI). Ätiologisch beruht die selten vorkommende primäre TI auf angeborene oder erworbene direkte Klappenfunktionsstörungen verursacht durch Endokarditis, Trauma, Karzinoidsyndrom oder rheumatischer

Genese. Bedeutender und deutlich häufiger ist die sekundäre TI. Ursächlich ist eine Dilatation des rechten Ventrikels mit progressiver Malfunktion der normalen Klappe. Diese beruht nicht selten auf einer Funktionsstörung des linken Herzens, wie einer Herzklappendysfunktion oder einer myokardialen Beeinträchtigung. Somit kommt es zur pulmonalarteriellen Hypertension bis hin zum Rückstau des Blutes in das rechte Herz mit zunehmender Volumen- und Druckbelastung (Mangieri et al., 2017). Eine isolierte moderate oder hochgradige TI ohne das Vorhandensein einer Linksherzbelastung konnte bei älteren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern beschrieben werden. Die Ausprägung der TI ist abhängig von der Art des Vorhofflimmerns und dem Alter sowie von echokardiographisch ermittelten Parametern wie der Fläche des rechten Ventrikels und dem Volumen des linken Atriums (Park et al., 2015). Die Koexistenz von Aortenklappenstenose und Einschränkungen der Trikuspidalklappenfunktion ist in Studien mehrfach beschrieben worden. Eine kombinierte schwere Aortenklappenstenose mit einer schweren TI ist mit einer über 80% Mortalität nach 4 Jahren unter konservativer Therapie assoziiert (Rozenbaum et al., 2018). Die Framingham Heart Studie zeigt eine Präsenz der TI von 82% der untersuchten Männer und 85,7% der untersuchten Frauen, wobei eine Progression abhängig vom Alter ist. Zudem beschreibt die Studie einen inversen Zusammenhang von niedrigem BMI und höhergradiger TI (Singh et al., 1999). Dieser konnte sich in weiteren Studien bestätigen (Neuhold et al., 2013, Lindman et al., 2015).

1.4.3 Klinik der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Aufgrund einer entwickelten Funktionsschwäche des rechten Herzens kann ein Rückstau des Blutes in die vorgeschalteten venösen Gefäße resultieren. Das Korrelat sind Aszitis, Ödeme, Hepatomegalie und prominente Jugularvenen. Nicht unüblich ist ein völlig symptomloser Verlauf, sodass eine TI als Zufallsbefund diagnostiziert wird. Die Patienten äußern ein abdominelles Völlegefühl sowie Luftnot bei leichter körperlicher Belastung (Arsalan et al., 2015).

1.4.4 Diagnostik

Auskultatorisch ist an der unteren Sternumgrenze beim sitzenden oder stehenden Patienten ein holosystolisches Geräusch üblich, jedoch nicht zwangsläufig nachweisbar. Dieses variiert mit der Atmung und wird mit zunehmender Inspiration

prominenter (Rivero-Carvalho-Zeichen). Dieses Phänomen ist zurückzuführen auf das bei Inspiration größere Füllungsvolumen des rechten Herzens und somit folglich größere Regurgitationsvolumen über der Klappe (Topilsky et al., 2010). Die Echokardiographie stellt als bildgebende Diagnostik den Goldstandard zur initialen Diagnosestellung dar. Determiniert wird die Druck- und/ oder Volumenbelastung des rechten Herzens mithilfe der Flächenausmessung des Vorhofs und des Ventrikels, der Anulus-Dilatation und der Vena contracta. Die nicht vollständige Koaptation der Segel kann quantifiziert und das Regurgitationsvolumen erfasst werden (Lancellotti et al., 2010). Die rechtsventrikuläre Funktion kann mittels „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“ (TAPSE) gemessen werden. Es handelt sich dabei um den gemessenen Abstand der Bewegung des Anulus von der Enddiastole bis zum Ende der Systole als Maß für die Kontraktilität des rechten Ventrikels, die bei der TI kleiner als der Normwert ist (Hsiao et al., 2006). Weitere infrage kommende zusätzliche diagnostische Mittel sind Thorax-Röntgen, kardio MRT/CT und Rechtsherzkatheter (Muraru et al., 2016). Die Klassifikation beruht auf echokardiographisch ermittelten Daten und unterscheidet eine leichte, moderate und schwere TI (Tabelle 2). Die SCOUT- Studie von *Hahn et al., 2017* ergab jedoch durchschnittlich deutlich höhere Werte als es die richtliniengemäße Einteilung vorsieht, weshalb eine Überarbeitung der Graduierung angestrebt wird (Hahn and Zamorano, 2017).

Tabelle 2: Echokardiographisch erfasste Messwerte bei einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (Zoghbi et al., 2017)

Variablen	Hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz
Vena contracta	≥ 0,7 cm
EROA (effective regurgitant orifice area)	≥ 0,4 cm ²
Regurgitationsvolumen	≥ 45 ml

1.4.5 Therapie

Obwohl eine höhere Mortalität und schlechte prognostische Zukunft bei Patienten mit hochgradiger TI bewiesen ist (Nath et al., 2004, Neuhold et al., 2013), bleibt die Frage nach der optimalen Therapie noch immer offen. Konservative medikamentöse Möglichkeiten gelten als limitiert und werden hauptsächlich zur Symptomkontrolle eingesetzt. Für eine Entlastung des rechten Herzens können Vorlast-senkende

Medikamente wie Diuretika verschrieben werden. Bei pulmonaler Hypertonie sind Vasodilatoren zur Senkung des Druckes empfohlen (Nishimura et al., 2014). Der Zeitpunkt der operativen Intervention ist umstritten. Bei Patienten mit hochgradiger TI und ursächlicher therapiebedürftiger valvulären Linksherzerkrankung, ist eine simultane Behandlung beider Herzklappen empfohlen. Eine rechtzeitige Intervention bei voraussichtlicher Progression der TI soll eine irreversible Rechtsherzinsuffizienz präventiv unterbinden, weshalb die simultane Behandlung bei selbst asymptomatischer TI diskutiert werden sollte (Baumgartner et al., 2017). Die zusätzliche Therapie der TI ist nicht mit einem erhöhten Risiko der postoperativen Morbidität, Mortalität oder Schrittmacherimplantation verbunden, sondern ist assoziiert mit einer verbesserten echokardiographisch gemessenen Trikuspidalklappenfunktion und erniedrigter kardial bedingter Mortalität (Pagnesi et al., 2017). Interventionelle Verfahren sind der Klappenersatz und die Klappenrekonstruktion, wobei eine Rekonstruktion dem Ersatz in der Regel vorgezogen werden sollte (Baumgartner et al., 2017). Zu den rekonstruktiven Verfahren gehört die Anuloplastie und die Augmentation der Segelfläche. Bei der Anuloplastie wird der erweiterte Anulus auf eine normale Größe reduziert. Angewendet werden können Nähte sowie starre nicht geschlossene Ringsysteme. Dabei wird der Bereich des septalen Segels aufgrund der Nähe zum Herzleitungssystem ausgespart und somit das postoperative Risiko einer nötigen Schrittmacherimplantation gesenkt. Ein Vorteil der starren Ringsysteme gegenüber den flexiblen Bändern und den Nähten ist die bessere Stabilisation des septalen Bereichs und verspricht somit eine längere progressionsfreie Zeit (Mangieri et al., 2017). Studien beschreiben ein besseres Langzeit-Outcome und ein längeres Ereignis-freies Überleben nach Ringanuloplastie als nach dem Einsatz von Nahtmaterial, weshalb die Ringanuloplastie als Goldstandard bezeichnet wird (Tang, 2006). Perkutane Interventionsverfahren, wie sie als Therapieoptionen bei Aorten- und Mitralklappenerkrankungen bekannt sind, sind bei der Trikuspidalklappeninsuffizienz noch Gegenstand der aktuellen Forschung und somit noch nicht als Empfehlung in den Richtlinien zu finden. Als Hindernis stellt sich die anatomische Struktur der Trikuspidalklappe heraus. Dabei ist die Nähe des Anulus zur Einmündung der rechten Koronarvene zu beachten, die das venöse Blut aus dem Myokard in den rechten Vorhof drainiert. Diese befindet sich unmittelbar vorhofseitig des posterioren Segels. Ebenso erweist sich die Größe der Klappe und die der dilatierter Anulus als ein Problem. Die Entwicklung einer künstlichen ausdehnbaren Klappe der Größe, die über

geeignete Kathetersysteme über die Femoralvene bis zur nativen Trikuspidalklappe vorgeschoben werden kann, ist komplex. Verschiedenste Verfahren wurden in den letzten Jahren zur perkutanen Versorgung einer therapiebedürftigen TI erforscht, wobei entweder eine Minimierung der Öffnungsfläche oder der Ersatz durch eine künstliche Klappe, ähnlich der TAVI-Prozedur, angestrebt wurde (Mangieri et al., 2017). Diskutiert wird unter anderem analog zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz die Effizienz des MitraClips in Trikuspidalklappenposition. Bei der Edge-to-Edge-Reparatur werden zwei Clips entweder in der anterior-septalen Kommissur oder zwischen posteriorem und septalem, und anterorem und septalem Segel gesetzt. Somit wird eine Koaptation der Segelklappen ermöglicht und das Regurgitationsvolumen verringert (Braun et al., 2018). Der Insuffizienzgrad kann somit minimiert und eine Verbesserung des NYHA-Stadiums erreicht werden. Die Studie von *Nickenig et al., 2017* berichtet von einer Reduzierung der Insuffizienz um einen Grad bei 91% der Patienten.

1.5 Arbeitshypothese

Aufgrund der bereits beschriebenen Pathomechanismen ist die Insuffizienz der Trikuspidalklappe und die Aortenklappenstenose häufig miteinander vergesellschaftet und mit erhöhter Co-Morbidität, höherer 30-Tage und Langzeit Sterblichkeit verbunden. Unsere Hypothese ist, dass durch die alleinige Behandlung der Aortenklappenstenose der Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf und weiter in das rechte Herz aufgehoben und der Druckanstieg in den vorgeschalteten Gefäßen gesenkt und damit die Trikuspidalklappeninsuffizienz gebessert wird. Es soll daher untersucht werden, ob eine alleinige Therapie der Aortenklappenstenose mit der kathetergestützten Klappenimplantation (TAVI) einen Einfluss auf die Trikuspidalklappeninsuffizienz und das Gesamtüberleben hat. In der Dissertationsschrift soll die Veränderung der periprozedural echokardiographisch ermittelten Trikuspidalklappeninsuffizienz innerhalb der ersten 30 Tage nach einer TAVI-Prozedur bei 774 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel von 2009 bis 2018 untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der monozentrischen retrospektiven klinischen Studie konnten innerhalb vom 10. März 2009 bis zum 25. Januar 2018 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel 774 Patienten für die hier zugrunde liegende Analyse eingeschlossen werden. Alle Patienten hatten eine therapiebedürftige Aortenklappenstenose, die mithilfe der minimalinvasiven TAVI-Prozedur behandelt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt und gemäß den ethischen Richtlinien der medizinischen Forschung am Menschen, genannt in der Deklaration von Helsinki, durchgeführt.

Eingeschlossen wurden nur Patienten, die einer Zustimmung zur Studie nach ausführlicher Aufklärung schriftlich zugesagt haben und die eine durch das Herz-Team gestellte Indikation zum minimalinvasiven Aortenklappenersatz hatten. Das sogenannte Herz-Team besteht aus einem Gremium aus Herzchirurgen, Kardiologen und Anästhesisten, die über die geeignete Therapie jedes Patienten diskutieren und abwägen. Zur Diskussion stehen die konventionelle Versorgung, die Ballonvalvuloplastik, die konventionelle operative Versorgung oder der minimalinvasive Aortenklappenersatz. Bei jeder individuellen Entscheidungsfindung wurde der persönliche Behandlungswunsch des Patienten, das Alter als auch die eventuelle Multimorbidität berücksichtigt sowie das perioperative Risiko anhand von Scores errechnet.

Bei allen hier eingeschlossenen Patienten wurde vor der TAVI-Prozedur und sieben Tage im Anschluss daran mithilfe der Echokardiographie der Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz von 0 (keine) bis 3 (hochgradig) bestimmt sowie Laborabnahmen getätigt.

Ausgeschlossen werden mussten Patienten ohne schriftliche Zustimmung zur Studie, ohne Indikation zur TAVI-Prozedur und Patienten ohne ausreichende Angaben zu diagnostischen Maßnahmen vor als auch nach Aortenklappenersatz. Ein Follow-up erfolgte 30 Tage, und ein Jahr nach dem Eingriff. Hierzu kamen die Patienten zur Verlaufskontrolle termingebunden in die kardiologische Ambulanz des UKSH's. Zu Beginn jedes Jahres erfolgte die Lebendabfrage aller sich in der Datei befindenden Patienten anhand von Informationen vom Hausarzt oder durch den direkten telefonischen Kontakt zu den Patienten oder den Angehörigen. Die Entscheidung über den Verbleib in der Studie, stand jedem Patienten frei und

konnte ohne das Nennen von Gründen jederzeit aufgehoben werden.

2.2 Indikationsstellung

Für die Stellung der Indikation zur TAVI ist ein individuelles Abwägen und Einschätzen des Risikos jedes Patienten durch das interdisziplinäre Herz-Team dringend erforderlich. Somit stellt die präprozedurale apparative Diagnostik als auch das intensive Anamnesegespräch und die körperliche Untersuchung ein unumgängliches Prozedere dar, welches jegliche Faktoren für die Einschätzung des perioperativen Risikos bestmöglich genauestens erfasst und zur Entscheidungsfindung beiträgt. Eine Übersicht über die Indikationskriterien liefert das Kapitel 1.3.3.

2.3 Erfassung der präprozeduralen Daten

Die Patienten stellten sich in den meisten Fällen aufgrund von zunehmenden Symptomen im Alltag und auf Rat des Hausarztes zur weiteren Abklärung und Terminvergabe vor. Nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten wurde notfallmäßig ohne vorherige Terminvereinbarung operiert. Schlussfolgernd aus den Voruntersuchungen ergab sich der geeignetste Zugangsweg für die Prozedur. Patienten, die über den transfemorale Zugangsweg operiert wurden, wurden auf einer kardiologischen Station aufgenommen und voruntersucht, diejenigen mit einem geplanten transapikalen oder transaortalen Eingriff auf einer chirurgischen Station.

Wenige Tage vor dem geplanten Eingriff wurden die Patienten bereits stationär aufgenommen, um erste Blutabnahmen zu tätigen und weiteren Voruntersuchungen stattfinden zu lassen.

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Das Anamnesegespräch wurde von einem zuständigen Kardiologen oder Herzchirurgen durchgeführt. Gefragt wurde explizit nach vergangenen operativen Eingriffen und Vorerkrankungen wie eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, COPD, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Koronargefäßerkrankungen (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Malignomen sowie nach einem bekannten Vorhofflimmern/bzw. -flattern. Ein aktueller oder vergangener Nikotin- und/oder Alkoholabusus wurden anamnestisch erfragt. In diesem Rahmen galt es auch, die Symptome wie Dyspnoe, Belastbarkeit, Brustenge, Schwindel oder Ödeme zu

erfassen und diese in einen zeitlichen Zusammenhang zu bringen. Anhand der alltäglichen Belastbarkeit und Dyspnoe wurde der Grad einer möglichen Herzinsuffizienz mithilfe der Einteilung nach NYHA (New York Heart Association) annähernd ermittelt. Die CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) graduiert die belastungsabhängige Angina Pectoris und wird ebenfalls erhoben. Beide Klassifikationen dienen als Kontrollparameter im Follow-up. Es folgte die allgemeine körperliche Untersuchung mit Errechnung des Body Mass Index (BMI) anhand der BMI-Formel ($(\text{Körpergewicht in kg}) / (\text{Körpergröße in cm}^2)$).

2.3.2 Elektrokardiogramm und Lungenfunktionstest

Ein 12-Kanal-EKG wurde standardmäßig bei der Aufnahme und Voruntersuchung des Patienten durchgeführt. Bei pneumologischen Vorerkrankungen wie eine COPD wurde zudem ein Lungenfunktionstest veranlasst.

2.3.3 Abnahme Labor

Die Blutabnahmen wurden einen Tag vor der Prozedur bei der Aufnahme sowie bei Entlassung des Patienten und im Follow-up getätigt. Hierzu gehörten neben den standardmäßig erfassten Parametern wie ein kleines Blutbild, Elektrolyte und Gerinnungsparameter auch die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), das Kreatinin, das C-reaktive Protein (CRP) und herzspezifische Blutwerte wie das N-terminale pro-brain natriuretische Peptid (NT-proBNP) und das hochsensitive Troponin T (hs-TnT).

2.3.4 Echokardiographie

Zur primären, nicht-invasiven Diagnostik einer Aortenklappenstenose und einer Trikuspidalklappeninsuffizienz gehört die transthorakale Echokardiographie (TTE). Ultraschallgestützt konnte über die Größe und Funktion der Ventrikel und Atrien als auch über die Morphologie und Funktion der Herzklappen eine Aussage getroffen werden. Zur Bestimmung der Aortenöffnungsfläche wurden mithilfe der Kontinuitätsgleichung Angaben zum linksventrikulären Ausflusstrakt und Geschwindigkeiten des transvalvulären Blutflusses miteinander verrechnet. Der pulmonalarterielle Druck (PA-Druck) lieferte ebenso wie die gemessene Ejektionsfraktion (EF) Auskünfte über die hämodynamische Stabilität. Zusätzlich zur Klassifizierung der Aortenklappenstenose wurde der mittlere Druckgradient (MPG =

„mean pressure gradient“) angegeben, der sich aus dem Druckunterschied zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ergibt. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass der Gradient von dem linksventrikulären Auswurf abhängig ist und somit ein stark reduziertes Auswurfvolumen zu einem falsch negativen Druckgradienten oder eine zusätzliche Aortenklappeninsuffizienz aufgrund des Pendelvolumens zu einem falsch hohen MPG führen kann. Eine hochgradige Aortenklappenstenose lässt sich wie folgt auf der Basis von echokardiographisch erhobenen Daten definieren: eine transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit von $\geq 4\text{m/s}$, einem mittleren Druckgradient $\geq 40\text{ mmHg}$ oder einer Aortenöffnungsfläche $\leq 1\text{cm}^2$.

Die Schwere einer Trikuspidalklappeninsuffizienz wird durch die Bestimmung des Regurgitationsvolumens, der Breite der Vena contracta und der EROA (Größe der Regurgitationsöffnung) definiert. Die PISA-Methode (proximale Flusskonvergenzmethode) ist ein echokardiographisches Verfahren zur Verbesserung der Quantifizierung von Insuffizienzen und erlaubt die Berechnung des Regurgitationsvolumens und der EROA. Der klassische Schnitt zur Darstellung der PISA ist der apikale Vierkammerblick. Die Vena contracta wird mittels Farbdoppler gemessen und repräsentiert den kleinsten Durchmesser an dem engsten Punkt des Regurgitationsjets auf der Ebene der Trikuspidalklappe.

Konnten aufgrund morphologischer Gegebenheiten des Patienten keine adäquaten Ergebnisse mittels TTE erzielt werden oder besteht der Verdacht auf eine Endokarditis oder Thromben, so musste eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt werden. Hierfür wurde eine Sonde am Ende eines Endoskops über die Speiseröhre bis zur Höhe des Herzens eingeführt. Diese Diagnostik erlaubte zwar deutlichere Aufnahmen, ist jedoch mit größerem Aufwand als das TTE verbunden und bedurfte in manchen Fällen eine Sedierung des Patienten.

2.3.5 Herzkatheter

Ein Herzkatheter ist ein invasives Verfahren, welches sowohl diagnostische als auch therapeutische Zwecke erfüllt. Über einen arteriellen Zugangsweg wurde ein Katheter über die Aorta bis zum linken Ventrikel vorgeschoben. Mithilfe von jodhaltiger Kontrastmittelgabe ließen sich die Herzkranzgefäße, welche mittels nicht-invasiven Verfahren nur ungenau zu beurteilen sind, darstellen und eine eventuelle Verengung diagnostizieren. Da sich die Prädiktoren für eine Aortenklappenstenose und für eine KHK überschneiden, ist ein gleichzeitiges Auftreten nicht unwahrscheinlich.

Eine simultane Behandlung wurde nur nach individuellem Beschluss veranlasst. In der Regel wurden Patienten mit therapiebedürftiger KHK 30 Tage vor dem geplanten TAVI-Eingriff mittels einer perkutanen Koronarintervention (PCI) therapiert. Zur Beantwortung der Frage, ob eine simultane Behandlung oder ein zweizeitiges Vorgehen ein besseres Outcome aufweist, veröffentlichte ein chinesisches Forschungsteam 2017 eine Metaanalyse aus vier geeigneten Studien. Diese ergab, dass es nach 30 Tagen keinerlei Mortalitätsunterschiede zwischen den beiden betrachteten Gruppen gibt (Yang et al., 2017).

Des Weiteren wurden die Drücke in den Atrien, den Ventrikeln, den Pulmonalarterien und der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe erfasst, sowie das linksventrikuläre Auswurfvolumen als auch die Aortenöffnungsfläche wurden berechnet. Die Lävokardiographie erlaubte eine Darstellung der Morphologie und Funktion des linken Ventrikels und der Herzklappen. Um Sicherheit über den korrekten Zugangsweg zu gewinnen, wurden die Beinarterien und die Aorta auf eventuelle Engstellen überprüft.

2.3.6 Computertomographie-Angiographie

Um eine Aussage über die Brust-, Bauch- und Beckengefäße treffen zu können, wurde dem Patienten über die Armvene jodhaltiges Kontrastmittel verabreicht. Dieses Verfahren ermöglicht eine detailgetreue Darstellung der Morphologie der Aortenwurzel und der Dimensionen im Ausflusstrakt, sodass der Aortenannulus vermessen und eine Planung der Prothesengröße begonnen werden konnte. Zudem lieferten die Ergebnisse Auskünfte über die Kalzifikation und Größe der femoralen und iliakalen Gefäße, um einen möglichen transfemorale Zugang beurteilen und die Punktionsstelle definieren zu können.

2.3.7 Risikoscores

Zur peri- und postoperativen Risikostratifizierung und zur Identifikation der Gesamtbewertung wurden vor dem Eingriff Score-Systeme zur Hilfe genommen. Hierzu zählten der Logistische EuroScore I (Log ES), der EuroScore II (ES II) und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons). Das Ergebnis dieser wurde lediglich als eine Komponente eines Gesamtkonzeptes für die Risikoidentifikation herangezogen, so wie es die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorsieht (Kuck et al.,

2016). In dieses Gesamtkonzept eingeschlossen wurde die fachliche Einschätzung des Herz-Teams.

2.4 Zur TAVI-Prozedur

Anfangs fanden die TAVI-Prozeduren noch in einem modifizierten Herzkatheterlabor statt. Mit dem Bau eines Hybrid-Operationssaals 2013 konnte dieser für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation genutzt werden. Dieser Saal zeichnet sich durch das Vorhandensein von bildgebenden Modalitäten und einem multifunktionalen Operationstisch aus und kann somit diagnostische und gleichzeitig therapeutische Schritte miteinander verbinden und erlaubt bei Komplikationen eine sofortige operative Versorgung.

2.4.1 Verwendete Transkatheter - Herzklappen

Seit der Einführung der TAVI im Jahr 2002 haben sich die Klappensysteme stetig weiterentwickelt. Die am Universitätsklinikum in Kiel meist verwendeten Transkatheter-Aortenklappen stammen von den beiden Medizintechnikunternehmen Medtronic und Edwards Lifescience. Zu unterscheiden sind die Klappen an ihrem Aufbau und der zu verwendenden Implantationstechnik. Die aus Schweine- oder Rinderperikard bestehenden biologischen Klappen werden von einem Stützgerüst aus Metall umgeben, welches die Stabilisierung auf der Ebene der nativen Aortenklappe gewährleistet. Die jeweiligen Bioprothesen variieren in ihrem Durchmesser und können somit patientenindividuell implantiert werden. Am Universitätsklinikum in Kiel fanden über die Zeit der Studie die CoreValve Evolute R von Medtronic sowie die Edwards SAPIEN-3 und Edwards SAPIEN-XT von Edwards Lifescience die zahlreichste Verwendung.

2.5 Follow-up

Nach dem Eingriff erhielten die Patienten einen Termin für die postinterventionelle Nachsorge in der Ambulanz. Dieser fand in der Regel 30 Tage im Anschluss der Prozedur statt. Inhalt dieses Termins war die Evaluation des körperlichen Zustandes anhand der Erhebung des NYHA-Stadiums und der CCS-Klassifikation. Im Arztgespräch galt es, die Leistungsfähigkeit und den subjektiven Gesundheitszustand anamnestisch möglichst genau zu erfassen. Zusätzlich wurde eine Blutabnahme

einschließlich der herzspezifischen Parameter, als auch eine Echokardiographiebefundung getätigt. Ziel der Echokardiographie war es, eine erneute Stenosierung oder Regurgitationen zu detektieren. Bereits milde Formen von Regurgitationen der Prothese gehen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher (Stähli et al., 2013). Die Nachsorge konnte jedoch ebenso bei einem niedergelassenen Kardiologen durchgeführt werden.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics (Version 25) und Microsoft Excel (Version 16.34). Die Diagramme wurden mit Microsoft Word (Version 16.34) erstellt.

Die in dieser Arbeit analysierten Variablen setzten sich aus den absoluten Einschlusskriterien sowie herzspezifischen Parametern, Risikofaktoren, präprozedural erfassten Daten und dem Outcome zusammen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die absoluten Einschlusskriterien, das Vorhandensein von präprozedural und sieben Tage postprozedural erhobenen Trikuspidalklappeninsuffizienz-Graden, vollständig erfasst wurden, während fehlende Werte bis 30% bei den übrigen Variablen im Sinne eines paarweisen Fallausschlusses toleriert wurden.

2.6.1 Deskriptive Statistik

Die Beschreibung des Gesamtkollektivs hinsichtlich der präprozedural erhobenen Werte und Angaben, der Risikostratifizierung, der prozeduralen Daten und des Outcomes (Tabelle 3-6) ist nach dem Zugangsweg bei TAVI (transfemorale, transaortale, transapikale) stratifiziert. Zudem beschreibt Tabelle 7 die Baseline-Charakteristika, die präprozeduralen Werte und die Risikobewertung in Abhängigkeit von den erstellten TI-Gruppen 1 und 2 (2.6.2). Zunächst wurden die quantitativen Variablen auf Normalverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests getestet. Es folgte die Testung, ob ein signifikanter Unterschied der prä-, intra- und postoperativen Variablen zwischen den Zugangswegen auftritt. Bei Annahme der Nullhypothese wurde bei stetigen Daten die einfaktorische Varianzanalyse nach ANOVA durchgeführt. Wurde die Nullhypothese im Rahmen der Prüfung auf Normalverteilung abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen folgte der Kruskal-Wallis-Test. Kategoriale

Variablen wie die EF, die GFR oder das NYHA-Stadium wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf eine mögliche Assoziation mit den Zugangswegen überprüft. Ergaben die Testungen eine signifikante Assoziation, so konnte mithilfe des Mann-Whitney-U-Test herausgefunden werden, zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Zusammenhang bezogen auf die Variable besteht.

Die kategorialen Variablen wurden in Prozent und ihren absoluten Zahlen angegeben. Die stetigen normalverteilten Daten wurden als Mittelwerte und mit Standardabweichungen zusammengefasst und die stetigen nicht-normalverteilten Daten als Median mit den Interquartilsabständen.

2.6.2 Identifikation der Cross-Over-Patienten

Um aussagekräftigere und strukturiertere Ergebnisse zu erzielen, wurden die vier Grade der Trikuspidalklappeninsuffizienz (keine, leichte, mittelgradige, hochgradige) in zwei Gruppen zusammengefasst. Der ersten Gruppe zugehörig sind Patienten ohne TI und einer leichtgradigen TI (n=686), der zweiten Gruppe diejenigen mit einer mittelgradigen und hochgradigen TI (n=89). Somit wurden jeweils zwei Gruppen hinsichtlich der präinterventionellen und die postinterventionellen Daten verglichen. Zur Evaluierung der TI wurden diejenigen Patienten herausgefiltert, für die anhand des Entlassungsechokardiographiebefundes ein Wechsel in die jeweils andere Gruppe festgestellt werden konnte. Der Vergleich der Trikuspidalklappeninsuffizienz prä- und post-TAVI wurde graphisch in Abbildung 1 dargestellt.

2.6.3 Überlebenszeitanalysen

Das Überleben nach TAVI wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem Log-Rank-Test auf Unterschiede postinterventionell in Bezug auf die Trikuspidalklappeninsuffizienz zwischen den Gruppen analysiert.

2.6.4 Assoziation der Trikuspidalklappeninsuffizienz mit Laborparametern

Das hochsensitive Troponin T findet seine Anwendung in der Diagnostik des Myokardinfarktes als Biomarker für eine Myokardschädigung (Roffi et al., 2016) und ist bei einem präprozedural gemessenen hohen Wert als ein limitierender Faktor der Mortalität nach TAVI anzusehen (Frank et al., 2013). Das biologisch inaktive Signalpeptid NT-proBNP gilt als Herzinsuffizienzmarker und wird bei zunehmender

Wandspannung von den Kardiomyozyten der Ventrikel freigesetzt. Zusammen mit weiteren Parametern findet er Anwendung bei der Diagnosestellung einer Herzschwäche bei Patienten mit Luftnot (Maisel et al., 2002). Die beiden genannten Biomarker wurden in dieser Arbeit auf eine mögliche Assoziation mit der Trikuspidalklappeninsuffizienz vor und nach der TAVI-Prozedur überprüft. Die Zusammenhänge der einzelnen untersuchten Gruppen wurden zunächst in den Abbildungen 2 bis 5 graphisch dargestellt. Es folgte eine statistische Auswertung mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test bei abhängigen Stichproben. Er testet, ob signifikante Unterschiede der abhängigen Variablen zwischen beiden Stichproben bestehen.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten 774 Patienten, die am Universitätsklinikum in Kiel in dem Zeitraum von 2009 bis 2018 interveniert wurden, in die Studie eingeschlossen werden. In der Tabelle 3 sind die Baseline-Charakteristika mit zusätzlicher Unterteilung nach Art der Prozedur aufgeführt. Etwa zwei Drittel der Patienten wurden über den transfemorale Zugangsweg behandelt. Das mittlere Alter betrug 81,4 Jahre ($\pm 6,0$ Jahre). Von den insgesamt 774 Patienten waren etwa 44% männlich und der mediane BMI lag bei 26,0 kg/m² (Q1-Q3: 23,5-29,4). Zu den Vorerkrankungen mit der höchsten Prävalenz zählten die Hypertonie (91%), die Dyslipidämie (53%), das Vorhofflimmern (44,5%) und der Diabetes mellitus (etwa 32%). Knapp 19% der Patienten hatten sich bereits einer herzchirurgischen Operation unterzogen, die durch die Eröffnung des Sternums definiert ist. Eine pAVK konnte bei 17% und eine zerebro-vaskuläre Erkrankung bei knapp 20% aller Patienten entweder nachgewiesen oder anamnestisch erhoben werden. Das Stadium 3 der NYHA-Klassifikation wurde in allen Gruppen bei über 50% detektiert, wohingegen nur 3,8% aller Patienten dem Stadium 1 zugeordnet wurden. Hierbei gilt zu bedenken, dass bei Schonung und Belastungsmeidung im Alltag aufgrund der Aortenklappenstenose und/oder weiteren Erkrankungen häufig keine subjektive Einschränkung bemerkt wird. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz konnte bei knapp 70% der Patienten nachgewiesen werden, wobei etwa 58% eine leichtgradige Insuffizienz und nur knapp über 1% eine hochgradige Insuffizienz zeigten. Die Verteilung der Schwere der TI war in allen aufgeführten Gruppen etwa gleich.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika | aller eingeschlossenen Patienten und nach TAVI-Zugangsweg

	Alle Patienten (n=774)	Transfemorale (n=518)	Transaortal (n=156)	Transapikal (n=100)	P-Wert
Alter (Jahre)	81.4 ± 6.0	81.6 ± 6.0	81.7 ± 6.1	79.6 ± 5.7	0,002 TA-TF: 0,002 TA-TAO: 0,005
Männliches Geschlecht (%)	44,6 (n=346)	42,9 (n=222)	39,7 (n=62)	61,0 (n=61)	0,001 TF-TA: 0,001 TAO-TA: 0,001
Vorerkrankungen					
BMI (kg/m ²)	26,0 (23.5-29.4)	26,0 (23.5-29.4)	25,8 (23.8-29.6)	26,0 (23.5-28.6)	0,687
COPD (%)	16,6 (n=129)	14,7 (n=75)	20,5 (n=32)	22,0 (n=22)	0,068
Diabetes (%)	31,5 (n=244)	29,5 (n=153)	34,6 (n=54)	37,0 (n=37)	0,221
Dyslipidämie (%)	53,0 (n=411)	53,1 (n=275)	40,4 (n=63)	72,0 (n=72)	0,000 TF-TAO: 0,005 TF-TA: 0,000 TAO-TA: 0,000
Cerebrovaskuläre Erkrankung (%)	19,5 (n=151)	18,7 (n=97)	25,0 (n=39)	15,0 (n=15)	0,930
Chronisches Vorhofflimmern/ flattern (%)	44,5 (n=345)	45,4 (n=235)	40,4 (n=63)	46,0 (n=46)	0,534
Stattgefundene herzchirurgische Operation (%)	18,5 (n=143)	15,6 (n=81)	2,5 (n=4)	58,0 (n=58)	0,000 TF-TAO: 0,000 TF-TA: 0,000 TAO-TA: 0,000
Hypertonie (%)	91,0 (n=705)	90,2 (n=467)	92,3 (n=144)	93,0 (n=93)	0,534

pAVK (%)	17,0 (n=132)	12,7 (n=66)	25,6 (n=40)	26,0 (n=26)	0,000
					TF-TAO: 0,000
					TF-TA: 0,001
Trikuspidalklappen- insuffizienz (%)					0,070
Keine	31,0 (n=240)	27,8 (n=144)	40,4 (n=63)	33,0 (n=33)	
Leichtgradig	57,6 (n=446)	61,0 (n=316)	47,4 (n=74)	56,0 (n=56)	
Mittelgradig	9,8 (n=76)	9,5 (n=49)	10,9 (n=17)	10,0 (n=10)	
Hochgradig	1,2 (n=12)	1,7 (n=9)	1,3 (n=2)	1,0 (n=1)	
NYHA-Stadium (%)	(n=771)	(n=517)	(n=155)	(n=99)	0,248
I	3,8 (n=29)	3,5 (n=18)	3,9 (n=6)	5,1 (n=5)	
II	23,9 (n=184)	25,2 (n=130)	18,7 (n=29)	25,3 (n=25)	
III	57,6 (n=444)	58,5 (n=302)	57,4 (n=89)	52,5 (n=52)	
IV	14,8 (n=114)	12,8 (n=66)	20,0 (n=31)	17,2 (n=17)	

Legende: TAVI, transcatheter aortic valve implantation; BMI, Body-Mass-Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; pAVK, Peripheral Artery Disease; NYHA, New York Heart Association

3.2 Risikostratifizierung der Patienten

Die vor der TAVI-Prozedur errechneten Risikoscores sind in der Tabelle 4 aufgeführt. Zur Risikostratifizierung wurden der STS-Score, der logistische EuroScore I und der EuroScore II unterstützend zur Hilfe genommen. Die Patienten präsentieren sich als Gesamtkollektiv ebenso wie in den Gruppen nach Zugangsweg als Kollektive mit einem hohen Operationsrisiko. Die Berechnung des Medians zeigt jeweils ein Überschreiten der in den Indikationskriterien für die Durchführung einer TAVI genannten Werte. Der Median für das Gesamtkollektiv betrug beim STS-Score 4,7% (Q1-Q3: 3,1-7,0), beim logistischen EuroScore 17,4% (Q1-Q3: 10,7-26,3) und beim EuroScore II 4,8% (Q1-Q3: 3,1-8,1). Innerhalb der nach dem Zugangsweg stratifizierten Gruppen zeigten die zentralen Tendenzen signifikante Unterschiede auf. Die über die Herzspitze operierten Patienten hatten im Vergleich deutlich höhere errechnete Operationsrisiken in allen drei Risikoscores.

Tabelle 4: Risikostratifizierung

	Alle Patienten (n=774)	Transfemoral (n=518)	Transaortal (n=156)	Transapikal (n=100)	P-Wert
Risikoscores					
STS score	4.7% (3.1-7.0)	4.5 (2.9-6.7)	4.9 (3.3-7.7)	5.1 (3.0-8.5)	0,020 TF-TA: 0,024
STS - Kategorie (%)					
≤10%	89,3 (n=691)	90,7 (n=470)	87,2 (n=136)	85,0 (n=85)	
>10%	10,7 (n=83)	9,3 (n=48)	12,8 (n=20)	15 (n=15)	
Log ES I	17.4% (10.7-26.3)	16.1 (9.7-24.6)	19.2 (11.9-26.6)	20.5 (12.8-32.1)	0,000 TF-TAO: 0,013 TF-TA: 0,000
ES I - Kategorie (%)					
≤20%	58,8 (n=456)	63,1 (n=327)	52,6 (n=82)	47,0 (n=47)	
>20%	41,2 (n=318)	36,9 (n=191)	47,4 (n=74)	53,0 (n=53)	
ES II	4.8% (3.1-8.1)	4.7 (2.8-7.7)	4.7 (3.4-7.5)	7.5 (4.0-12.1)	0,000 TF-TA: 0,000 TAO-TA: 0,002
ES II - Kategorie (%)					
≤10.3%	83,9 (n=650)	86,5 (n=448)	85,3 (n=133)	68,0 (n=68)	
>10.3%	16,1 (n=125)	13,5 (n=70)	14,7 (n=23)	32,0 (n=32)	

Legende: STS, Society of Thoracic Surgeons; Log ES I, Logistischer Euroscore; ES II, EuroScore II

3.3 Präprozedural gemessene Werte

Vor der TAVI-Prozedur wurden die entsprechenden Voruntersuchungen zur Evaluation der Schwere der Aortenklappenstenose und des gesundheitlichen Zustandes des Patienten getätigt. Die erhobenen Laborwerte und hämodynamischen Messwerte sind in der Tabelle 5 dargestellt. Die echokardiographisch ermittelte Ejektionsfraktion lag bei über der Hälfte der Patientenpopulation im Normbereich bei ≥55% Auswurfleistung und konnte bei weniger als 10% der Patienten als hochgradig eingeschränkt (<35%) detektiert werden. Die Werte für den Biomarker NT-proBNP betragen im Median 1931 pg/ml (Q1-Q3: 708-4114) und für das hsTnT 25,5 ng/l (Q1-Q3: 16,7-48,5). Der Normalwert des NT-proBNP für Patienten ab dem 75. Lebensjahr liegt für Frauen bei <738 pg/ml und für Männer bei <486 pg/ml. Das hsTnT wird bei einem Messwert von <14 ng/L als normwertig definiert. Die in der Studienpopulation

gemessenen Indexe liegen deutlich über den Referenzwerten, welches aufgrund der kardialen Belastung nicht verwunderlich ist. 12,5% der Patienten hatten eine schwere funktionelle Nierenschädigung, die ab einer GFR von <30 ml/min als eine solche definiert wird. Knapp über 30% hatten mit einer gemessenen GFR von >60 ml/min eine normale Nierenfunktion. Die Öffnungsfläche der Aortenklappe gilt als einer der für die Einschätzung der Schwere der Stenose wichtigsten Parameter. Die mediane Aortenöffnungsfläche betrug 0,7 cm². Bei Messwerten kleiner als der Referenzwert von 1cm² wird die Stenose als hochgradig eingestuft.

Tabelle 5: Präprozedural gemessene Werte

	Alle Patienten (n=774)	Transfemorale (n=518)	Transaortal (n=156)	Transapikal (n=100)	P-Wert
Hämodynamik	(n=723)	(n=482)	(n=149)	(n=92)	
EF (%)					0,254
<35%	9,4 (n=68)	10,0 (n=48)	8,1 (n=12)	8,8 (n=8)	
35-45%	14,7 (n=106)	13,3 (n=64)	14,8 (n=22)	22,0 (n=20)	
46-54%	20,6 (n=149)	19,1 (n=92)	24,8 (n=37)	20,9 (n=19)	
≥55%	55,3 (n=400)	57,7 (n=278)	52,3 (n=78)	48,4 (n=44)	
Laborparameter	(n=651)	(n=458)	(n=117)	(n=76)	
NTproBNP (pg/ml)	1931.0 (708-4114)	1900.0 (717.2-4011)	2183.0 (695.8-4526.0)	1808.0 (604.2-4119.8)	0,670
hsTnT (ng/l)	(n=669) 25.5 (16.7-48.5)	(n=471) 26.0 (16.0-48.0)	(n=121) 25.5 (17.2-54.0)	(n=77) 24.3 (16.8-41.6)	0,559
GFR (%)	(n=771)	(n=514)	(n=156)	(n=100)	0,086
<30 ml/min	12,5 (n=96)	11,3 (n=58)	16,0 (n=25)	13,0 (n=13)	
30-45 ml/min	22,0 (n=170)	23,2 (n=119)	23,7 (n=37)	14,0 (n=14)	
45-60 ml/min	35,4 (n=273)	37,5 (n=193)	28,2 (n=44)	36,0 (n=36)	
>60 ml/min	30,1 (n=232)	28,0 (n=144)	32,1 (n=50)	37,0 (n=37)	
Kreatinin (mg/dl)	(n=773) 1.2 (0.9-1.5)	(n=517) 1.2 (0.9-1.5)	(n=156) 1.2 (0.9-1.6)	(n=100) 1.1 (0.9-1.5)	0,767
Aortenklappe	(n=765)	(n=514)	(n=153)	(n=98)	0,002
Öffnungsfläche (cm ²)	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.5-0.8)	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.6-0.9)	TF-TAO: 0,021 TF-TA: 0,002

Legende: EF, Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N- terminales pro brain natriuretisches Peptid;

hsTnT, hochsensitives Troponin T; GFR, Glomeruläre Filtrationsrate

3.4 Prozedurspezifische Parameter und Outcome

Die prozedurspezifischen Parameter beinhalten die Größe der eingesetzten Aortenklappe und die Prozedurdauer. Zur Evaluation des Outcomes wurden die VARC-2 Kriterien zur Hilfe genommen. Dargestellt ist dies in Tabelle 6. Eingesetzte Klappen mit dem geringsten Durchmesser betragen 20 mm und wurden insgesamt nur zweimal implantiert. Die am häufigsten verwendeten Klappendurchmesser waren 23 mm (21,7%), 26 mm (48,6%) und 29 mm (27,4%). Die mediane Prozedurdauer betrug 67 min (Q1-Q3: 50,0-96,3), wobei diese mit nur 56 min bei dem transfemorale Zugangsweg signifikant geringer war als bei der Durchführung der minimalinvasiven Operationsmethoden. Das Outcome wurde mithilfe der Valve Academic Research Consortium 2 Kriterien (VARC-2-Kriterien) analysiert. Blutungen traten in insgesamt 15,2% auf, wobei diese zusätzlich in leichte und schwere Blutungen unterteilt wurden. Das Auftreten für Blutungen war bei transfemorale und transaortal versorgten Patienten eine signifikant häufigere Komplikation als beim transapikalen Zugangsweg ($P = 0,015$). Schwere Blutungen zeigten eine höhere Prävalenz in der transaortal versorgten Patientenpopulation ($P = 0,038$). Die Schlaganfallrate lag bei 1,8%. Vaskuläre Komplikationen traten bei 10,2% der Patienten auf, wohingegen die Mehrzahl der Fälle in der transfemorale versorgten Patientengruppe zu finden waren ($P = 0,000$). Eine Schrittmacherimplantation war bei 7,2% der Patienten aufgrund von nach der Prozedur auftretenden Erregungsleitungsstörungen (28,6%) von Nöten. Dabei wurde mit 8,9% in der transfemorale versorgten Patientenpopulation deutlich mehr Schrittmacher implantiert als in den anderen Gruppen.

Tabelle 6: Prozedurdaten und Outcome I

	Alle Patienten (n=774)	Transfemorale (n=518)	Transaortale (n=156)	Transapikale (n=100)	P-Wert
Prozedurdaten					
Klappengröße (%)					0,104
20 mm	0,3 (n=2)	0,4 (n=2)	0	0	
23 mm	21,7 (n=168)	24,2 (n=127)	16,7 (n=26)	15,0 (n=15)	
26 mm	48,6 (n=376)	47,0 (n=243)	49,4 (n=77)	56,0 (n=56)	
27 mm	0,3 (n=2)	0	0	2,0 (n=2)	
29 mm	27,4 (n=212)	26,1 (n=135)	32,1 (n=50)	27,0 (n=27)	
34 mm	1,8 (n=14)	2,1 (n=11)	1,9 (n=3)	0	
Dauer (min)	67.0 (50.0-96.3)	56.0 (44.0-81.0)	91.5 (73.3-121.8)	89.0 (70.0-106.0)	0,000 TF-TA: 0,000 TF-TAO: 0,000
Outcome					
VARC-2 Kriterien (%)					
Blutungen	15,2 (n=118)	15,4 (n=80)	19,2 (n=30)	8,0 (n=8)	0,015 TF-TA: 0,004 TAO-TA: 0,013
Leichte Blutungen	4,9 (n=38)	5,8 (n=30)	3,8 (n=6)	2,0 (n=2)	0,213
Schwere Blutungen	10,3 (n=80)	9,7 (n=50)	15,4 (n=24)	6,0 (n=6)	0,038 TF-TAO: 0,045 TAO-TA: 0,023
Schlaganfall	1,8 (n=14)	2,1 (n=11)	1,9 (n=3)	0	0,343
Akute	6,6 (n=51)	7,3 (n=38)	6,4 (n=10)	3,0 (n=3)	0,277
Niereninsuffizienz					
Akute	2,3 (n=18)	2,1 (n=11)	3,2 (n=5)	2,0 (n=2)	0,751
Niereninsuffizienz Stadium 3					
Vaskuläre Komplikationen	10,2 (n=79)	13,9 (n=72)	2,6 (n=4)	3,0 (n=3)	0,000 TF-TA: 0,000 TF-TAO: 0,002
Schwere vaskuläre Komplikationen	1,8 (n=14)	2,5 (n=13)	0	1,0 (n=1)	0,077
Erregungsleitungsstörung	28,6 (n=221)	30,0 (n=155)	28,8 (n=45)	21,0 (n=21)	0,194
Notwendige Schrittmacherimplantation	7,2 (n=56)	8,9 (n=46)	3,8 (n=6)	4,0 (n=4)	0,043 TF-TAO: 0,039
Myokardinfarkt	1,3 (n=10)	1,2 (n=6)	0,6 (n=1)	4,0 (n=4)	0,854

TAVI assoziierte Komplikationen	4,7 (n=37)	4,2 (n=22)	3,8 (n=6)	9,0 (n=9)	0,104
Device Success	85,9 (n=665)	82,4 (n=427)	94,9 (n=148)	89,0 (n=89)	0,000
					TF-TAO: 0,000

Legende: VARC, Valve Academic Research Consortium II (Kappetein et al., 2013)

3.5 Assoziation mit präprozeduralen TI-Gruppen 1 und 2

Die vor der TAVI-Prozedur echokardiographisch ermittelten TI-Grade wurden zwei Gruppen zugeordnet und in der Tabelle 7 mit den Baseline-Charakteristika und den ebenfalls präprozedural ermittelten Werten verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten der TI Gruppe 2 prozentual häufiger als einem bereits diagnostizierten chronischen Vorhofflimmern/-flattern litten ($P < 0,001$). Signifikant häufiger wurde eine Zuordnung zu dem NYHA-Stadium IV in der Gruppe 2 getätigt (13,8% vs 21,3%). Da eine höhergradige TI mit einer verstärkten Symptomatik einhergeht, ist dieser Befund der subjektiv evaluierten NYHA-Klassifikation nachvollziehbar. Eine ähnliche Tendenz zeigt sich bei den errechneten Risikoscores. Patienten der Gruppe 2 zugehörig sind prozentual einem höheren perioperativen Risiko ausgesetzt als diejenigen in der Gruppe 1. Dies ergibt sich aus der Verteilung der Patientenpopulation in allen drei erhobenen Scores (STS-Score, $P = 0,025$; log ES I, $P = 0,005$; ES II, $P = 0,001$). Ebenfalls ist eine signifikante Assoziation zwischen der Gruppe 2 und einer geringeren Ejektionsfraktion zu finden. Während in der Gruppe 1 über die Hälfte der Patienten eine Auswurffraktion von $\geq 55\%$ aufweisen, sind es in der Gruppe 2 gerade einmal 36%.

Tabelle 7: Assoziation der TI-Gruppen mit Baseline-Charakteristika und präprozedural erfassten Werten

	TI Gruppe 1 (n=685)	TI Gruppe 2 (n=89)	P-Wert
TAVI-Zugangsweg (%)			0,877
Transfemoral	67,1 (n=459)	65,9 (n=59)	
Transaortal	20,0 (n=137)	21,6 (n=19)	
Transapikal	13,0 (n=89)	12,5 (n=11)	
Alter (Jahren)	81,3 ± 6,0	81,7 ± 6,4	0,431
Männliches	45,5 (n=312)	38,2 (n=34)	0,194
Geschlecht (%)			
Vorerkrankungen			
BMI (kg/m ²)	26.0 (23.5-29.4)	25.7 (22.9-29.1)	0,268
COPD (%)	16,6 (n=114)	16,9 (n=15)	0,955
Diabetes (%)	32,1 (n=220)	27,0 (n=24)	0,330
Dyslipidämie (%)	53,2 (n=365)	51,7 (n=46)	0,787
Cerebrovaskuläre Erkrankungen (%)	19,9 (n=136)	16,9 (n=15)	0,506
Chronisches Vorhofflimmern/ flattern (%)	40,2 (n=276)	77,5 (n=69)	0,000
Stattgefundenene herzchirurgische Operation (%)	18,9 (n=130)	14,6 (n=13)	0,264
Hypertonie (%)	91,0 (n=624)	91,0 (n=81)	0,988
pAVK (%)	17,8 (n=122)	11,2 (n=10)	0,122
NYHA-Stadium (%)	(n=681)	(n=89)	0,003
I	4,1 (n=28)	1,1 (n=1)	
II	24,9 (n=171)	14,6 (n=13)	
III	56,6 (n=388)	62,9 (n=56)	
IV	13,8 (n=95)	21,3 (n=19)	
Risikoscores			
STS-Score	4.6 (2.9-7.0)	5.1 (3.8-7.9)	0,025
Kategorie (%)			
≤10%	89,5 (n=613)	87,5 (n=78)	
>10%	10,5 (n=72)	12,5 (n=11)	
Log ES I	16.9 (10.3-25.5)	21.5 (12.9-30.4)	0,005
Kategorie (%)			
≤20%	60,7 (n=416)	45,0 (n=40)	
>20%	39,3 (n=269)	55,0 (n=49)	
ES II	4.7 (3.0-7.8)	6.5 (4.0-9.7)	0,001
Kategorie (%)			
≤10,3%	84,2 (n=577)	80,9 (n=72)	
>10,3%	15,8 (n=108)	19,1 (n=17)	

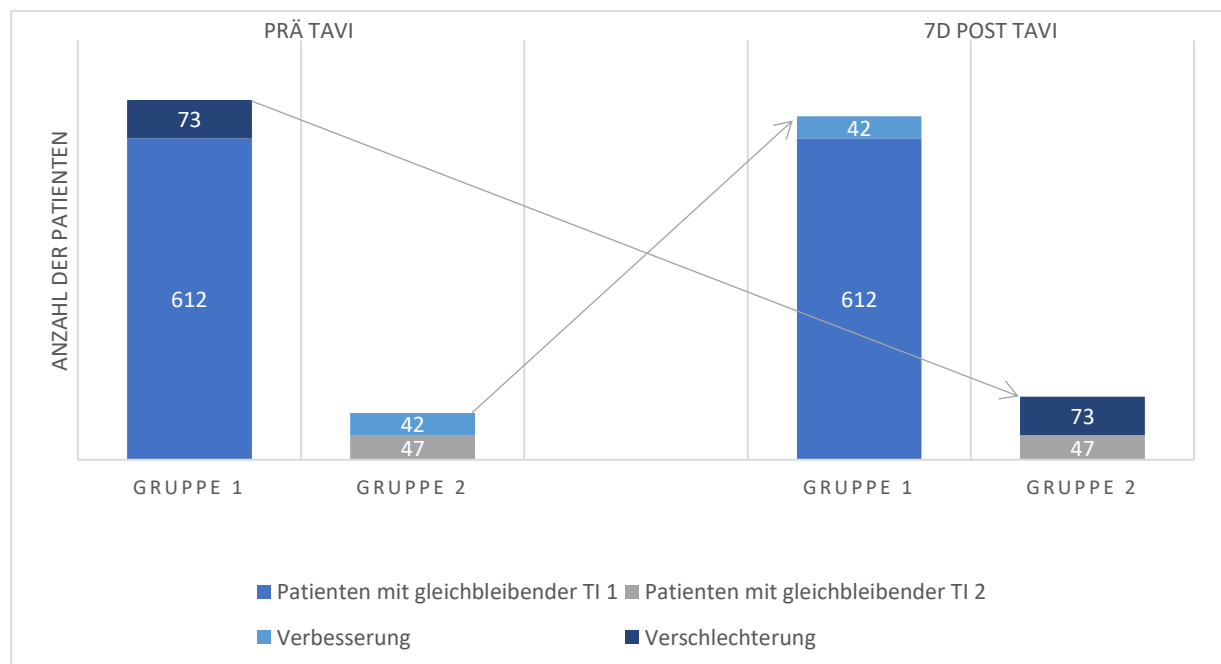
Hämodynamik			
EF (%)	(n=636)	(n=87)	0,003
<35%	8,6 (n=59)	10,1 (n=9)	
35-45%	13,3 (n=91)	16,9 (n=15)	
46-54%	17,2 (n=118)	34,8 (n=31)	
≥55%	53,6 (n=368)	36,0 (n=32)	
Laborparameter			
GFR (%)	(n=682)	(n=89)	0,313
<30 ml/min	12,1 (n=83)	14,6 (n=13)	
30-45 ml/min	21,6 (n=148)	24,7 (n=22)	
45-60 ml/min	35,4 (n=243)	33,7 (n=30)	
>60 ml/min	30,3 (n=208)	27,0 (n=24)	
Kreatinin (mg/dl)	(n=684)	(n=89)	0,409
	101.6 (79.7-130.1)	104.4 (82.2-133.5)	

Legende: TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; BMI, Body-Mass-Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; pAVK, Peripheral Artery Disease; NYHA, New York Heart Association, STS, Society of Thoracic Surgeons; Log ES I, Logistischer Euroscore; ES II, EuroScore II; EF, Ejektionsfraktion; GFR, Glomeruläre Filtrationsrate

3.6 Cross-over in den TI-Gruppen

Es galt zu detektieren, wie viele Patienten präprozedural und postprozedural welcher der beiden TI-Gruppen angehören und wie hoch die Anzahl der Patienten ist, die postprozedural einen Gruppenwechsel unternommen haben. Dargestellt sind die Ergebnisse dieser Analyse in der Abbildung 1. Verglichen wurden die echokardiographisch ermittelten TI-Grade in den beiden Gruppen vor der TAVI-Prozedur und 7 Tage nach dem Eingriff. Präprozedural zählten 685 Patienten zu der TI-Gruppe 1. Diese Patienten hatten entweder keine oder eine leichtgradig nachweisbare TI. Die TI-Gruppe 2 umfasste 89 Patienten mit einer mittelgradigen oder einer hochgradigen gemessenen TI. Zur Entlassung der Patienten wurde abermals die TI erfasst. Zur Gruppe 1 zählten postprozedural 654 Patienten und zur Gruppe 2 120 Patienten. 73 Patienten, 10,7% der Kollektivs der Gruppe 1, hatten nach der TAVI-Prozedur eine mittelgradige oder hochgradige TI und wurden demnach postprozedural zu der Gruppe 2 zugeordnet. 42 Patienten von den präprozedural der Gruppe 2 angehörigen Patienten konnten nach der Prozedur in die Gruppe 1 mit einer geringeren TI eingestuft werden. Dies zeigt eine Besserung der TI von 47,2% postprozedural.

Abbildung 1: Gruppenwechsel der Patienten



Legende: TAVI, transcatheter aortic valve implantation; Bei 47,2% der Patienten mit einer prä-TAVI erhobenen mittel- oder hochgradigen Trikuspidalklappen-Insuffizienz, konnte postprozedural ein niedrigerer Insuffizienzgrad ermittelt werden. In 10,7% wurde eine Verschlechterung der TI verzeichnet.

3.7 Assoziation mit den Biomarkern Nt-proBNP und hsTnT

Genauer betrachtet wurde die Assoziation zwischen den TI-Gruppen mit den errechneten Mittelwerten der herzspezifischen Biomarkern Nt-proBNP und hsTnT. Hierbei sind die präprozeduralen als auch die postprozeduralen Werte angegeben und in Tabelle 8 und graphisch mithilfe von Liniendiagrammen in den Abbildungen 2 bis 5 dargestellt. Dabei stellte sich heraus, dass ein höherer Grad einer TI mit einem ebenfalls höheren Wert des NT-proBNP's assoziiert ist ($P < 0,001$). Somit beträgt das arithmetische Mittel in der Gruppe 1 präprozedural 3761,6 pg/ml wohingegen der durchschnittlich gemessene Wert in der Gruppe 2 bei 7523,9 pg/ml liegt. Ein ähnliches Verhältnis ist postprozedural zu beobachten. Das hsTnT unterscheidet sich hinsichtlich der prä- und postprozeduralen erhobenen Werte. Vor der TAVI-Prozedur lagen die Messwerte in beiden Gruppen unter 80 ng/l, wohingegen diese in ebenfalls beiden Gruppen postprozedural deutlich angestiegen sind. Ein solcher Anstieg bezüglich des zeitlichen Aspektes der Blutabnahme ist bei den NT-proBNP-Werten zwischen den beiden Messzeitpunkten nicht zu beobachten (Tabelle 8; Abbildung 2,3).

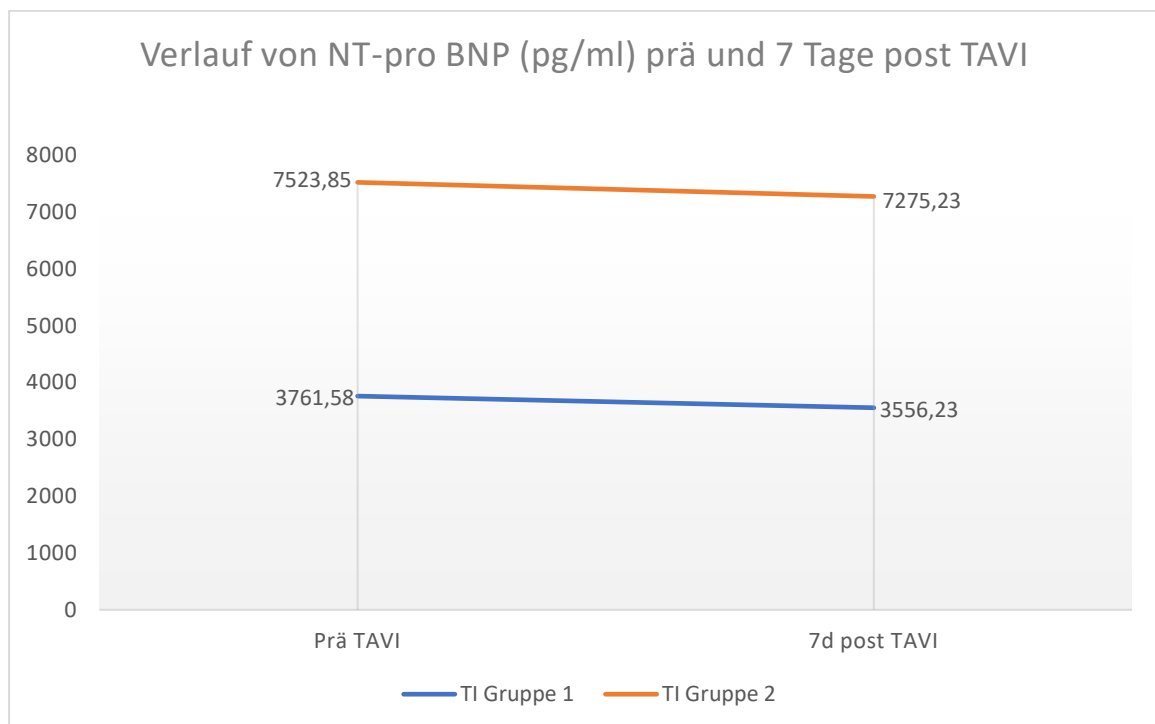
Tabelle 8: Assoziation mit den herzspezifischen Biomarkern

	TI Gruppe 1 (n=686)	TI Gruppe 2 (n=89)	P-Wert
Biomarker			
Prä TAVI Nt-proBNP (pg/ml)	(n=576) 3761,6	(n=75) 7523,9	0,000
Prä TAVI hsTnT (ng/l)	(n=596) 76,5	(n=74) 69,2	0,002
	TI Gruppe 1 (n=654)	TI Gruppe 2 (n=120)	
7d post TAVI Nt- proBNP (pg/ml)	(n=440) 3556,2	(n=74) 7275,2	0,000
7d post TAVI hsTnT (ng/l)	(n=465) 165,7	(n=78) 195,2	0,488

Legende: TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; TAVI, transcatheter aortiv valve implantation; NT-proBNP, N-terminales pro brain natriuretisches Peptid; hsTnT, hochsensitives Troponin T; d, Tage

In der Abbildung 2 sind die prä- sowie postprozedural deutlich höheren gemessenen NT-proBNP-Werte in der TI-Gruppe 2 gegenüber denen in der TI-Gruppe 1 zu erkennen. Beide zeigen jedoch einen ähnlichen Verlauf mit nur einem geringen Abfall des arithmetischen Mittels 7-Tage nach der TAVI-Prozedur auf. Der getestete Unterschied zwischen den beiden Messwerten innerhalb der jeweiligen TI-Gruppe ist in beiden nicht signifikant (TI-Gruppe 1: $P = 0,367$; TI-Gruppe 2: $P = 0,279$).

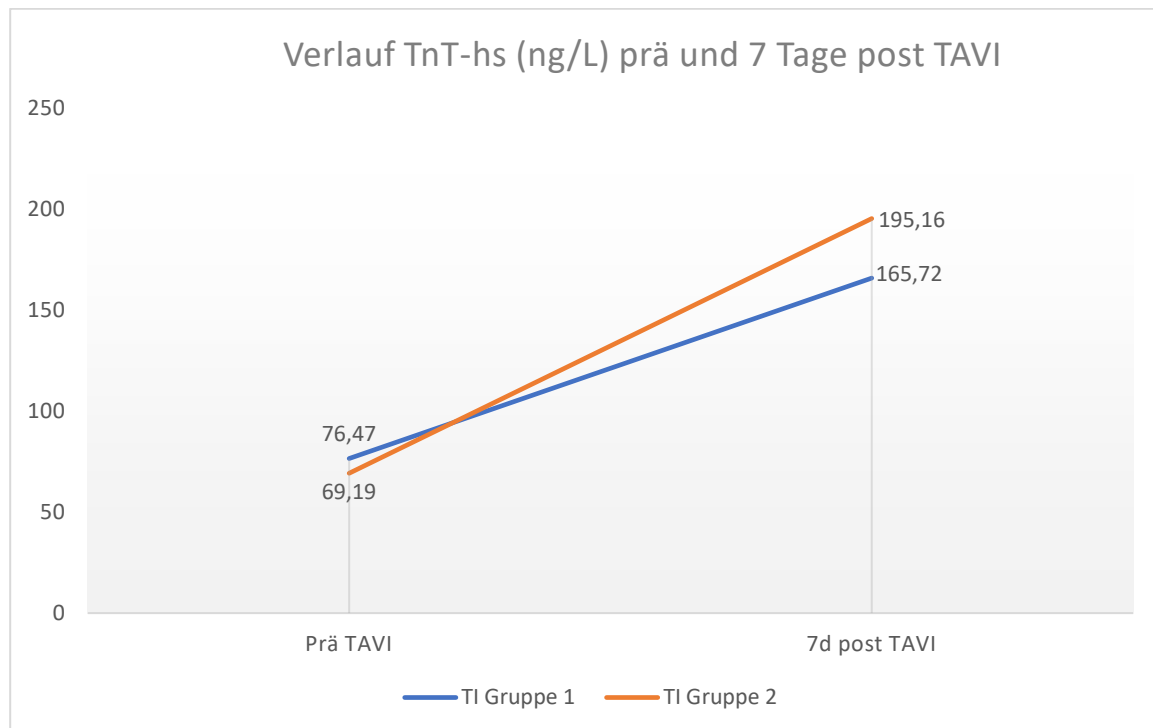
Abbildung 2: Verlauf von NT-proBNP innerhalb der TI-Gruppen prä- und 7 Tage postprozedural



Legende: NT-proBNP, N-terminales pro brain natriuretisches Peptid; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; d, Tage; Sowohl bei Patienten mit keiner oder nur leichtgradigen Trikuspidalklappen-Insuffizienz (TI-Gruppe 1), als auch bei denjenigen mit einer mittel- oder hochgradigen Insuffizienz (TI-Gruppe 2), konnte im Mittel ein nicht signifikanter geringfügiger Abfall des NT-pro BNP-Werts postprozedural erhoben werden (TI-Gruppe 1: $P=0,367$; TI-Gruppe 2: $P=0,279$).

In der Abbildung 3 sind die in beiden Gruppen postprozedural erhobenen hsTnT-Werte im Gegensatz zu den vor der TAVI-Prozedur ermittelten arithmetischen Mittelwerte deutlich höher. Die beiden TI-Gruppen zeigen hinsichtlich des prä- und post-TAVI erhobenen Laborparameters hsTnT einen hochsignifikanten Unterschied (TI-Gruppe 1: $P < 0,001$; TI-Gruppe 2: $P < 0,001$).

Abbildung 3: Verlauf von hsTnT innerhalb der TI-Gruppen prä- und 7 Tage postprozedural

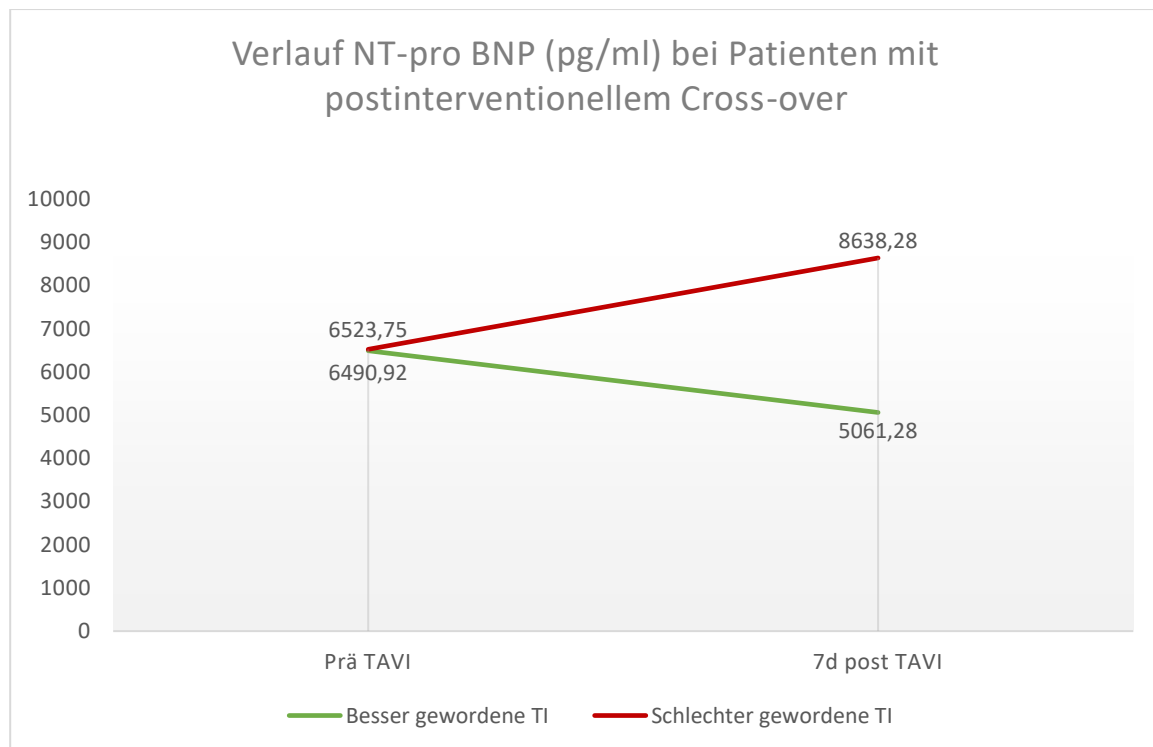


Legende: hsTnT, hochsensitives Troponin T; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; d, Tage; In beiden Trikuspidalklappen-Insuffizienz-Gruppen konnte nach 7 Tagen ein signifikanter Anstieg des hsTnT-verzeichnet werden (TI-Gruppe 1: $P < 0,001$; TI-Gruppe 2: $P < 0,001$).

Weiterhin wurde der Verlauf der beiden Biomarker innerhalb der Patienten untersucht, bei denen ein Gruppenwechsel nach der TAVI-Prozedur festgestellt werden konnte. In der Abbildung 4 sind die Mittelwerte des NT-proBNP's der Patienten, die post-TAVI eine bessere TI verglichen mit denjenigen, die eine schlechter gewordene TI aufwiesen, graphisch dargestellt. Hierbei erkennt man, dass die Patienten unabhängig von ihrer präprozedural gemessenen TI, ähnlich hohe NT-proBNP-Werte vor der Prozedur haben. Im Verlauf zeigt sich jedoch eine deutliche Erhöhung der Werte bei den Patienten, bei denen postprozedural eine schlechter gewordene TI nachgewiesen werden konnte. Der Mittelwert liegt hier bei 8638,3 pg/ml. Bei den Patienten mit einem

Wechsel in die TI-Gruppe 1 ist der berechnete Mittelwert mit 5061,3 pg/ml sogar niedriger als der ermittelte Wert vor der Prozedur. Die TI-Gruppe 1 zeigt hinsichtlich des prä- und postprozedural gemessenen NT-proBNP-Wertes keinen signifikanten Unterschied auf ($P = 0,669$) wohingegen in der TI-Gruppe 2 hinsichtlich beider Messzeitpunkte ein signifikanten Unterschied berechnet werden konnte ($P = 0,051$).

Abbildung 4: Verlauf des NT-proBNP bei Patienten mit postinterventionellem Cross-over

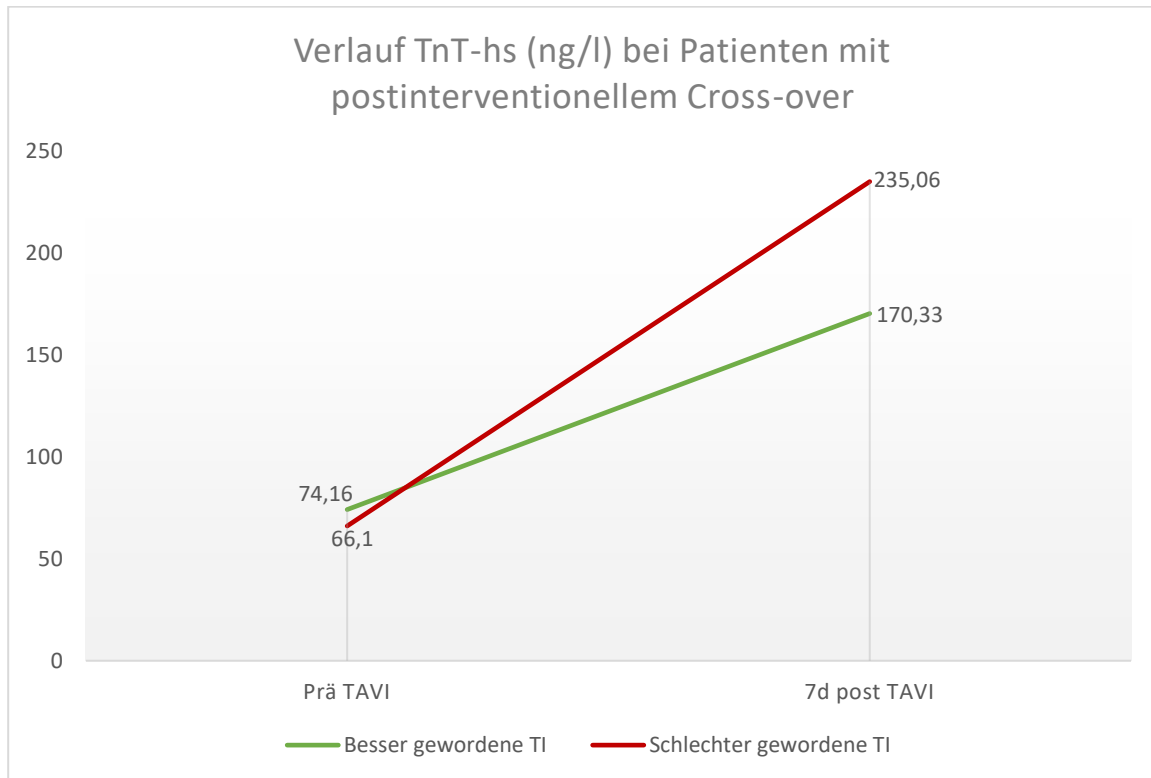


Legende: NT-proBNP, N-terminales pro brain natriuretisches Peptid; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; Patienten mit einer postprozedural schlechter gewordenen Trikuspidalklappen-Insuffizienz zeigen einen signifikanten Anstieg des NT-pro BNP-Wertes 7 Tage nach dem TAVI-Eingriff ($P=0,051$), wohingegen bei Patienten mit einer postprozedural niedrigeren Insuffizienzgraduierung ein nicht signifikanten Abfall beobachtet werden konnte ($P=0,669$).

In der Abbildung 5 sind ebenfalls die Patientengruppen aufgeführt, die eine bessere oder eine schlechtere TI post TAVI aufweisen, jedoch hier in Bezug zu den Mittelwerten des hsTnT's. Ähnlich der präprozedural gemessenen Nt-proBNP-Werte, ist auch beim hsTnT in beiden Patientengruppen der vor der TAVI-Prozedur erfasste Mittelwert vergleichbar (74,2 ng/l vs 66,1 ng/l). Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Laborwertes zwischen den beiden Messzeitpunkten in beiden TI-Gruppen, wobei in der Patientengruppe mit einer schlechter gewordenen TI der hs TnT-Wert von

durchschnittlich 66,1 ng/l auf mehr als das Dreifache ansteigt (235,1 ng/l). In der Patientengruppe mit einer besser gewordenen TI postprozedural hat sich der erhobene Mittelwert von 74,2 ng/l auf 170,3 ng/l erhöht. In beiden Gruppen zeigt sich hinsichtlich der beiden Messzeitpunkte ein hochsignifikanter Unterschied (TI-Gruppe 1: $P < 0,001$; TI-Gruppe 2: $P < 0,001$).

Abbildung 5: Verlauf des hsTnT bei Patienten mit postinterventionellem Cross-over



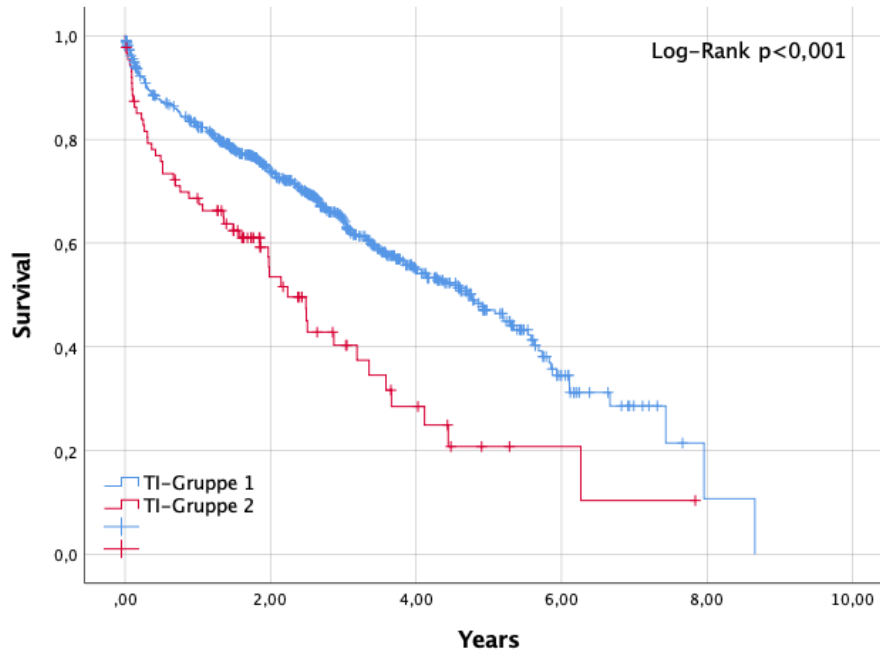
Legende: hsTnT, hochsensitives Troponin T; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; d, Tage; Es konnte sowohl bei Patienten mit postprozedural besser gewordener Trikuspidalklappen-Insuffizienz als auch bei denjenigen mit höher graduierter Insuffizienz nach TAVI-Prozedur ein hochsignifikanter Unterschied beim TnT-hs 7 Tage nach der Prozedur ermittelt werden (Besser gewordene TI: $P < 0,001$; Schlechter gewordene TI: $P < 0,001$).

3.8 Überlebenszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI, stratifiziert nach der TI-Gruppe, nach den Patienten mit einem Gruppenwechsel nach TAVI, und nach denjenigen Patienten mit einer schlechter gewordenen TI im Vergleich zum Gesamtkollektiv, sind in den Abbildungen 6 bis 8 dargestellt. Ebenfalls aufgezeigt sind die P-Werte berechnet mithilfe des Log-Rank-Tests.

In der Abbildung 6 sind die Überlebenszeiten der beiden TI-Gruppen miteinander verglichen worden. Man erkennt einen steileren Abfall der TI-Gruppe-2-Kurve innerhalb der ersten vier Jahre postoperativ. Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen der TI-Gruppe 1 und der TI-Gruppe 2 ($P < 0,001$). Nach zwei Jahren waren in der TI-Gruppe 1 noch etwa die Hälfte der Patienten unter Risiko, in der TI-Gruppe 2 waren es zu dem Zeitpunkt nur noch knapp ein Drittel der Patienten.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI basierend auf den TI-Gruppe

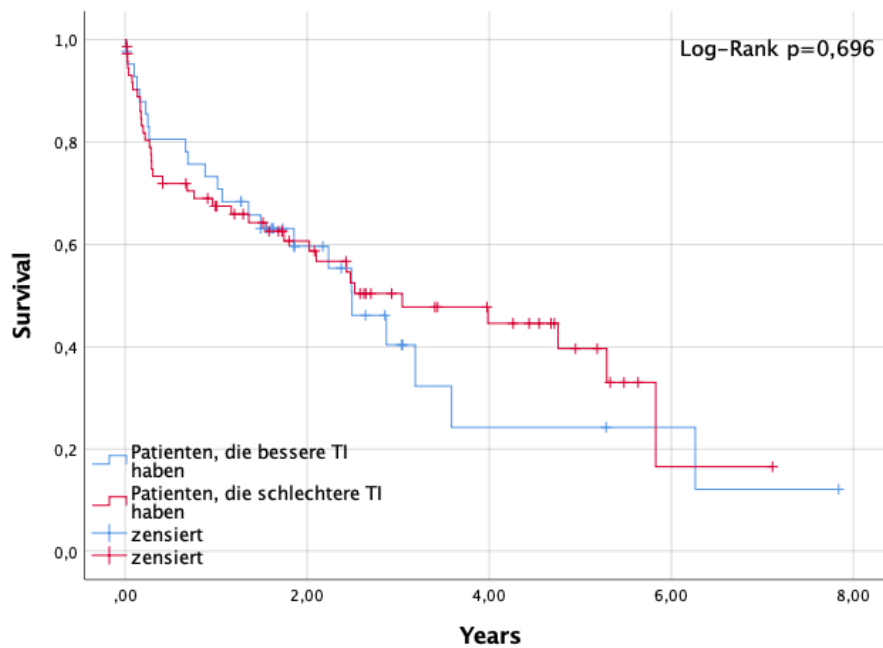


Zeit (Jahre)	1	2	3	5	8
TI-Gruppe 1 (n=683)					
N unter Risiko	480,0	332,0	202,0	52,0	1,0
Überleben	0,83	0,74	0,65	0,47	0,18
TI-Gruppe 2 (n=88)					
N unter Risiko	47,5	25,0	14,5	2,5	
Überleben	0,69	0,54	0,41	0,21	0,11

Legende: TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen den beiden dargestellten Gruppen ($P < 0,001$). Patienten der TI-Gruppe 1 (< mittelgradige TI) zugehörig zeigen ein besseres Überleben.

Die Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI-Prozedur von denjenigen Patienten, bei denen postprozedural nachweislich eine bessere oder eine schlechtere TI diagnostiziert wurde. Der aus dem Log-Rank-Test ermittelte P-Wert zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden dargestellten Patientengruppen ($P = 0,696$).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI basierend auf den Patienten mit postprozeduralem TI-Gruppenwechsel



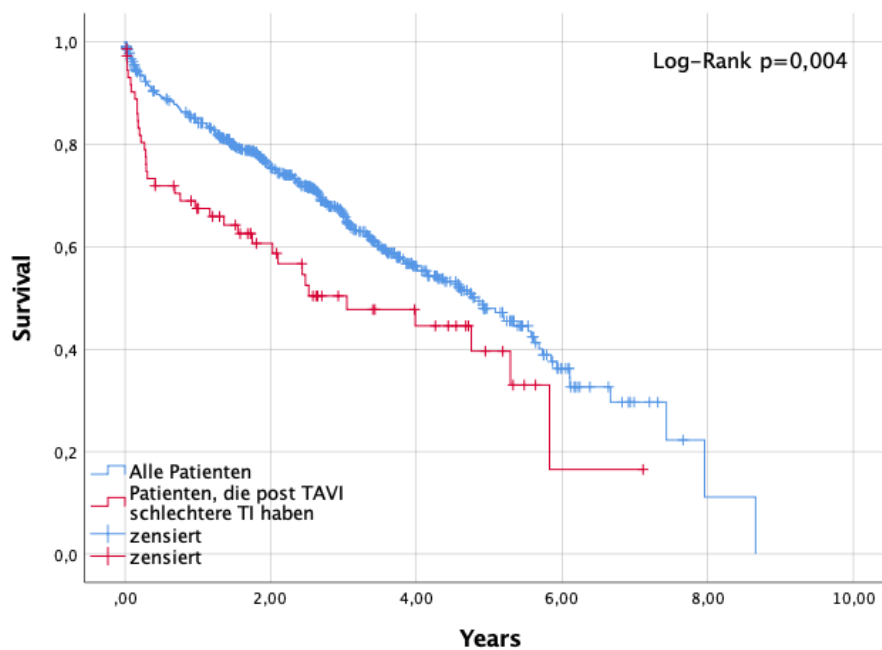
Zeit (Jahre)	1	2	3	5	7
Patienten, die bessere TI haben (n=42)					
N unter Risiko	25,0	13,0	6,0	2,5	0
Überleben	0,73	0,59	0,41	0,27	0,14
Patienten, die schlechtere TI haben (n=73)					
N unter Risiko	39,5	27,5	17,5	5,0	0,5
Überleben	0,67	0,60	0,49	0,24	0,11

Legende: TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; Hinsichtlich der Überlebenszeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die post-TAVI eine bessere TI haben und denjenigen, bei denen nach TAVI-Prozedur eine schlechtere TI erhoben werden konnte, ermittelt werden (P=696).

In der Abbildung 8 sind die postprozeduralen Überlebenszeiten des Gesamtkollektivs und der Patienten, die postoperativ eine nachweislich schlechtere TI aufwiesen, mithilfe der Kaplan-Meier-Methode miteinander verglichen worden. Graphisch zeigt sich ein steiler Abfall der post-TAVI schlechteren TI-Patienten innerhalb des ersten

Jahres verglichen mit dem Patientengesamtkollektiv. Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen beiden dargestellten Patientengruppen ($P = 0,004$).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben nach TAVI basierend auf dem Gesamtkollektiv und den Patienten mit einer postprozedural schlechteren TI



Zeit (Jahre)	1	2	3	5	7
Alle Patienten (n=771)					
N unter Risiko	527,5	357,0	216,5	54,5	5,5
Überleben	0,81	0,72	0,62	0,45	0,27
Patienten, die post TAVI schlechtere TI haben (n=73)					
N unter Risiko	39,5	27,5	17,5	5,0	0,5
Überleben	0,67	0,60	0,49	0,24	0,11

Legende: TAVI, transcatheter aortic valve implantation; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen dem Gesamtkollektiv und den Patienten, die post-TAVI einen Wechsel in die höhergraduierte TI-Gruppe erlitten haben ($P=0,004$).

4 Diskussion

In die klinische, retrospektive Studie konnten insgesamt 774 Patienten eingeschlossen werden. Ziel der Dissertation war es, den Einfluss der TAVI auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit präoperativ diagnostiziertem Trikuspidalklappen-Insuffizienz-Schweregrad zu erfassen und mögliche therapeutische Auswirkungen der TAVI-Prozedur auf die Trikuspidalklappen-Insuffizienz zu analysieren. Zudem wurde eine eventuelle Assoziation zwischen TI-Schweregrad und Höhe der herzspezifischen Biomarker NT-pro BNP und hsTnT untersucht. Die TAVI-Prozedur fand im Zeitraum von März 2009 bis Januar 2018 an dem Universitätsklinikum in Kiel statt. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen separiert, die sich hinsichtlich des präprozedural ermittelten TI-Schweregrades unterschieden (TI-Gruppe 1 = keine und leichtgradige TI; TI-Gruppe 2 = mittel- und hochgradige TI).

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Patientenkollektiv und prozedurale Daten

Das für diese Arbeit eingeschlossene Patientenkollektiv ist mit dem anderer TAVI-Studien bezüglich der Baseline-Charakteristika vergleichbar (Leon et al., 2010). Aufgrund der Indikationskriterien und der bisherigen Ungewissheit, ob Patienten ohne Risikoprofil von einer TAVI profitieren, liegt das durchschnittliche Patientenalter bei 81,4 Jahren. Mit der 2019 veröffentlichten PARTNER III- Studie könnte ein Sinken des Durchschnittsalters in zukünftigen Arbeiten angenommen werden. Wie aus den Baseline-Charakteristika und den Risiko-Scores entnommen werden kann, ist das Patientenkollektiv insgesamt als multimorbide und risikobehaftet zu beschreiben. Aufgrund des erst im Jahr 2012 veröffentlichten ES II findet dieser bei einer Vielzahl der hier verwendeten Studien noch keine Anwendung.

4.1.2 Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass Patienten der TI-Gruppe 2 ein hochsignifikant kürzeres Überleben nach TAVI aufweisen als Patienten mit keiner oder nur leichtgradigen TI ($P < 0,001$). Konnte postoperativ eine Verschlechterung der TI im Vergleich zum präoperativ erhobenen Schweregrad festgestellt werden, so wurde eine kürzere Überlebenszeit portprozedural im Gegensatz zum Gesamtkollektiv nachgewiesen ($P = 0,004$). Der Vergleich von Patienten mit postoperativ

höhergradiger TI und Patienten mit einer postoperativ geringeren TI erbrachte langfristig gesehen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit ($P = 0,696$). Insgesamt konnte bei 47,2% der Patienten mit einer präoperativen mittel- und hochgradigen TI eine diagnostisch erhobene Besserung des Schweregrades der Insuffizienz erreicht werden. 10,7% der Patienten mit zuvor keiner relevanten oder leichtgradigen TI hatten post-TAVI eine nachgewiesene mittel- oder hochgradige Insuffizienz. Die Resultate zeigen, dass die alleinige Therapie der Aortenklappenstenose mittels TAVI-Verfahren eine bestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz zwar beeinflussen vermag, jedoch nicht als kurative Option ohne additive Herz-Insuffizienztherapie betitelt werden kann. Bei bestehender mittel- und hochgradiger TI ist von einer kürzeren Überlebenszeit auszugehen. Diese Untersuchungsergebnisse können von bereits durchgeführten Studien belegt werden (Barbanti et al., 2015, Lindman et al., 2015, Amat-Santos et al., 2018).

Lindman et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 das Outcome von 542 Patienten, die aus der PARTNER II-Studie eingeschlossen wurden, auf den Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz und einer rechtsventrikulären Dysfunktion untersucht. Die Ergebnisse der Studie ergaben eine mit steigendem Schweregrad der TI erhöhte 1-Jahres Mortalität, analog zu den Resultaten der hier dargestellten Untersuchung. Eine Assoziation zwischen TI und Tod wurde jedoch nur bei Patienten mit koexistierender minimalen Mitralklappeninsuffizienz nachgewiesen. Einen ähnlichen Zusammenhang erbrachte auch die Studie einer spanischen Arbeitsgruppe 2018 (Amat-Santos et al., 2018). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Größenzunahme des rechten Atriums und eine rechtsventrikuläre Dysfunktion mit einer erhöhten Mortalität bei bestehender TI assoziiert sind. Vergleichend mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Dissertation haben ein Drittel der Patienten mit einer mittel- und hochgradigen TI nach der TAVI-Prozedur eine bessere TI aufgewiesen, wohingegen bei einem deutlich kleineren Prozentsatz ein schwerer TI-Grad festgestellt werden konnte. Bei der Studie von Lindman et al. wurde die Kontrollechokardiographie zur Feststellung einer Re- oder Progredienz der TI post-TAVI 30 Tage postoperativ durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgte in der hier vorliegenden Arbeit bereits 7 Tage nach der Prozedur. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven mit niedriggradiger oder höhergradiger postprozeduraler TI konnte hinsichtlich der Überlebenszeit, übereinstimmend zu dem Ergebnis in dieser Arbeit, nicht erwiesen werden. Lindman et al. evaluierten in ihrer

Studie ausschließlich Patienten, die über den transfemorale Zugangsweg operiert wurden. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit konnten trotz zusätzlichem Einschluss von Patienten nach transaortalen und transapikalen Zugangsweg in der hier aufgeführten Arbeit erzielt werden.

Barbanti et al. beschreiben 2015 in ihrer kanadischen Studie ebenfalls das Outcome von 518 evaluierten Patienten hinsichtlich der Trikuspidalklappeninsuffizienz nach einer TAVI-Prozedur. Von den 79 Patienten mit präoperativ diagnostizierter mittel- und hochgradigen TI wurde 30 Tage postoperativ echokardiographisch bei 15,2% ein niedrigerer TI-Schweregrad gemessen. Von den 518 Patienten mit präoperativ keiner oder leichtgradiger TI hatten 7,9% nach der TAVI-Prozedur eine höhergradige TI. Im Gegensatz zu unserer Arbeit ist der Prozentsatz an Patienten mit postoperativ niedriggradigerer TI deutlich geringer (15,2% vs 47,2%), trotz des ähnlichen Patientenkollektivs. Anders als in unserer Untersuchung erfolgte die echokardiographische Kontrollmessung nach 30 Tagen. Es konnte zudem eine signifikante Interaktion bei Patienten mit mittel- und hochgradiger TI und zusätzlicher linksventrikulären Pumpfunktion von > 40% und der Mortalität nachgewiesen werden. Der Einfluss der rechtsventrikulären Funktion wurde nicht untersucht.

Die Anfang 2019 veröffentlichte Metaanalyse von *Fan et al.* inkludierte 6466 Patienten aus insgesamt 9 Studien zur analytischen Untersuchung der folgenden Hypothese: Eine vorbestehende rechtsventrikuläre Dysfunktion und eine TI haben einen negativen Einfluss auf das Outcome nach TAVI. Eingeschlossen wurden zudem die beiden zuvor erläuterten Studien. Die Arbeitsgruppe kam zu dem eindeutigen Ergebnis, dass Patienten mit einer präoperativ diagnostizierter mittel- und hochgradigen TI eine signifikant höhere Mortalität nach TAVI aufweisen, als Patienten mit keiner oder nur leichtgradigen TI. Zudem konnte eine Assoziation zwischen rechtsventrikulärer Dysfunktion und einer höheren Mortalität nachgewiesen werden. Eine Untersuchung hinsichtlich der Re- und Progredienz der TI post-TAVI war nicht Gegenstand der Metaanalyse.

Zusammenfassend decken sich die bereits in anderen Studien erhobenen Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens nach TAVI bei Patienten mit vorbestehender Trikuspidalklappeninsuffizienz mit den in dieser Arbeit präsentierten Resultate. Die Ergebnisse bezüglich der post-TAVI erhobenen Veränderungen der TI und dessen Bezug auf das Überleben variierten und erlauben demzufolge keine eindeutige Aussage. Der Tatbestand veranlasst die Überlegung, dass nicht analysierte

Kofaktoren für die variablen Resultate verantwortlich sind. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass die Patientenzahl in der Gruppe mit höhergradiger TI im Vergleich zu der Patientengruppe mit keiner oder leichtgradigen TI in allen hier aufgeführten Studien deutlich geringer ist.

4.1.3 Ergebnisse in Bezug auf die Biomarker

4.1.3.1 NT-proBNP

Das NT-proBNP ist Gegenstand des diagnostischen Verfahrens der Herzinsuffizienz und liegt einer erhöhten Wandspannung bei progredienter Druck- und/ oder Volumenbelastung zugrunde. Studien bewiesen die Assoziation zwischen der Höhe des NT-proBNP's und des Schweregrades der Aortenklappenstenose. Zudem kann der Biomarker als Prädiktor für die Progression von Symptomen genutzt werden und erlaubt eine Vorhersage der Notwendigkeit einer Aortenklappenersatztherapie besonders bei bewegungseingeschränkten Patienten, die ein Beginn der Symptome oft nicht wahrnehmen (Bergler-Klein, 2009). Die Studie von *Seoudy et al., 2019* untersuchte den Zusammenhang von prä- und postprozedural erhobenen NT-proBNP-Werten hinsichtlich des Überlebens nach TAVI. Die Resultate ergaben, dass Patienten mit postprozedural höheren NT-proBNP-Werten als vor der TAVI-Prozedur eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten Mortalität nach TAVI aufwiesen. Aufgrund der erläuterten Aussagekräftigkeit des Biomarkers wurde in dieser Arbeit der NT-proBNP-Wert in Bezug auf die Trikuspidalklappeninsuffizienz untersucht. Wie aus der Tabelle 8 und der Abbildung 2 zu entnehmen, sind die sowohl prä- als auch 7-Tage postprozedural erhobenen Werte in der TI-Gruppe 2 vergleichend zu den der Gruppe 1 höher. Eine stetige Regredienz aufgrund des beginnenden Abfalls der Werte zwischen den beiden Messzeitpunkten ist anzunehmen. Die Abbildung 4 zeigt einen deutlichen Anstieg des Biomarkers postprozedural bei der Patientengruppe mit einer schlechteren TI. Patienten mit einer post-TAVI besseren TI haben gleichermaßen niedrigere gemessene NT-proBNP-Werte. Die aufgeführten Ergebnisse sind mit der zunehmenden Wandspannung bei schlechter werdender TI und einer abnehmenden Wandspannung bei besser werdender TI nach TAVI zu erklären. Der nur geringfügig abfallende NT-proBNP-Wert der Gruppe 1 und 2 in der Abbildung 2 lässt eine beginnende Regression vermuten, da die Aortenklappenstenose als eine Komponente für die erhöhte Wandspannung mit der TAVI-Prozedur behoben ist. Nach TAVI-

Prozedur ist zunächst mit einem Anstieg in den ersten drei Tagen zu rechnen bevor der NT-proBNP-Wert stetig abnimmt (Liebetau et al., 2018). Dieser Tatbestand lässt die nur geringe Regression 7-Tage postprozedural erklären. Da wie in der oben genannten Studie von *Seoudy et al., 2019* erläutert mit einer erhöhten Mortalität bei steigendem NT-proBNP-Wert nach TAVI auszugehen ist, ist demzufolge bei den Patienten mit einer schlechteren TI postprozedural hinsichtlich des NT-proBNP-Wertes ein kürzeres Überleben zu erwarten und in der Abbildung 7 bis 2 Jahre nach TAVI ersichtlich.

4.1.3.2 *hochsensitives Troponin T*

Das hsTnT ist als diagnostischer Biomarker einer Myokardschädigung bei Verdacht auf Myokardinfarkt anerkannt. Die Studien von *Frank et al.* aus dem Jahr 2013 und von *Köhler et al.* aus dem Jahr 2016 beschreiben beide eine signifikante Assoziation zwischen hohem prä-TAVI gemessenem hsTnT-Wert und einem kürzeren Überleben. Die Resultate veranlassten die Überlegung, den präprozedural erhobenen hsTnT-Wert als zusätzliche Komponente zur Risikostratifizierung von TAVI-Patienten einzubeziehen. Auf Basis solcher bisherigen Erkenntnisse wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen der Trikuspidalklappeninsuffizienz und dem hsTnT-Wert untersucht. Wie aus der Tabelle 8 und der Abbildung 3 zu entnehmen ist, ist sowohl in der TI-Gruppe 1 als auch in der TI-Gruppe 2 ein Anstieg des Wertes von prä- zu postprozedural nachzuvollziehen, wohingegen die Zunahme des hsTnT's in der Gruppe 2 größer ist. Die Abbildung 5 vergleicht die Progredienz der hsTnT-Werte der beiden Patientengruppen mit einer post-TAVI besser gewordenen TI und einer schlechter gewordenen TI. Hierbei wird ersichtlich, dass die Patienten mit einer postprozedural höhergradigen TI auch einen postprozedural höheren Wert des Biomarkers aufweisen. Der in allen untersuchten Gruppen postoperativ höhere hsTnT-Wert ist durch die Operation entstandene Myokardschädigung und dem Missverhältnis zwischen kardialem Sauerstoffangebot und -bedarf während des Eingriffs bedingt (Writing Committee for the VISION Study Investigators et al., 2017). Die präprozeduralen Werte in den beiden TI-Gruppen unterschieden sich in dieser Arbeit kaum, sodass hier die ausschließliche Betrachtung des hsTnT-Wertes keine Aussage auf das Überleben nach TAVI, anders als in den anfangs erläuterten Studien beschrieben, erlaubt.

4.2 Limitationen der Arbeit

Bei den Limitationen der hier aufgeführten Arbeit ist zum einen der Einschluss von ausschließlich am Universitätsklinikum in Kiel operierten Patienten zu nennen. Eine monozentrische Studie birgt die Gefahr, dass systematische Fehler im Verlauf unentdeckt bleiben. Zum anderen handelt es sich um eine retrospektive Analyse, welche keine Aussage über eine eventuelle Beeinflussung von Störfaktoren erlaubt. Die Erfassung des TI-Stadiums erfolgte echokardiographisch. Die per se nicht vollumfänglich objektivierbare Methode wurde von wechselnden Untersuchern durchgeführt, was mit einem erhöhten Maß an Messungenauigkeiten verbunden ist.

5 Zusammenfassung

Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) hat sich nach einem Jahr als eine gleichwertige Alternative zum konventionellen chirurgischen Klappenersatz für Patienten mit einem hohen operativen Risiko innerhalb von 5 Jahren etabliert. Die Aortenklappenstenose ist eine fortschreitende degenerative Erkrankung und stellt das häufigste Klappenvitium der älteren Bevölkerung dar. Mit dem Auftreten von Symptomen steigt das Mortalitätsrisiko und bedarf demzufolge einer zeitnahen therapeutischen Intervention. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters und der pathophysiologischen Hämodynamik der Aortenklappenstenose ist eine koexistierende zusätzliche Herzklappenerkrankung als Nebenbefund keine Seltenheit. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung der TAVI-Prozedur auf eine koexistierenden Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) zu evaluieren und die Einflussnahme der Insuffizienz auf das Überleben nach TAVI zu analysieren. Zudem wurden die herzspezifischen Biomarker, das NT-proBNP und das hsTnT, auf eine mögliche Assoziation mit der Trikuspidalklappeninsuffizienz vor und nach der TAVI-Prozedur überprüft.

Ausgewertet wurden dafür retrospektiv 774 Patienten, die im Zeitraum von März 2009 bis Januar 2018 an dem Universitätsklinikum in Kiel eine gestentete Aortenklappenprothese mithilfe der TAVI-Prozedur implantiert bekamen. Das Gesamtpatientenkollektiv wurde basierend auf den präprozedural echokardiographisch ermittelten TI-Schweregrad in zwei Gruppen separiert. In die TI-Gruppe 1 wurden Patienten mit keiner oder leichtgradigen TI, in die TI-Gruppe 2 Patienten mit einer mittel- oder hochgradigen TI eingeschlossen. Die 7 Tage postprozedural erhobenen Echokardiographieergebnisse wurden mit den präprozeduralen Werten verglichen. Die Auswertung ergab eine Regredienz der TI bei etwa der Hälfte der Patienten der TI-Gruppe 2 (47,2%). Hinsichtlich der Überlebenszeitanalyse konnten bisherige Studienergebnisse bestätigt werden: eine präprozedural diagnostizierte mittel- oder hochgradige TI ist mit einer signifikant höheren Mortalität nach TAVI-Prozedur assoziiert als keine oder eine leichtgradige TI ($p < 0,001$). Eine Aussage über eine Unterscheidung der Überlebenszeit bei Re- oder Progredienz der TI nach TAVI, kann aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse nicht getätigt werden ($p = 0,696$). Die Untersuchung der Assoziation von TI-Schweregrad und herzspezifischen Biomarkern ergab, dass Patienten der TI-Gruppe 2 einen prä-

als auch 7 Tage post-TAVI deutlich höheren NT-proBNP-Wert aufwiesen. Das hsTnT hingegen war präprozedural in beiden Gruppen in etwa gleichwertig, stieg jedoch in der TI-Gruppe 2 bis zum siebten Tag nach TAVI stärker an als bei Patienten der Gruppe 1. Patienten, die postprozedural eine schlechtere TI hatten, hatten sowohl höhere NT-proBNP- als auch hsTnT-Werte als Patienten, die eine postprozedural bessere TI aufwiesen. Zusammenfassend konnte anhand dieser Analyse gezeigt werden, dass Patienten der TI-Gruppe 2, die im Mittel höhere NT-proBNP-Werten prä-TAVI aufweisen, eine höhere Mortalität nach TAVI-Eingriff haben. Dieses Resultat bestätigen Studien, die eine Assoziation zwischen prä-TAVI hohen NT-proBNP-Werten und höherer Mortalität nach TAVI dokumentieren und unterstützt die Empfehlung, den präprozeduralen NT-proBNP-Wert als Parameter in die Risikostratifizierung mit einzubeziehen.

Eine Tendenz, inwieweit die TAVI-Prozedur eine bereits bestehende TI verbessert, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden. Die variierenden Ergebnisse der wenigen existierenden Studien bestätigen die notwendige weiterführende Forschung mit größeren Fallzahlen, insbesondere der Patientengruppe mit einer mittel- und hochgradigen TI, und einem multizentrischen Ansatz.

6 Literaturverzeichnis

- Abdel-Wahab, M., Zahn, R., Horack, M., Gerckens, U., Schuler, G., Sievert, H., Eggebrecht, H., Senges, J., Richardt, G., for the German transcatheter aortic valve interventions registry investigators, 2011. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 97, 899–906.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217158>
- Amat-Santos, I.J., Castrodeza, J., Nombela-Franco, L., Muñoz-García, A.J., Gutiérrez-Ibanes, E., de la Torre Hernández, J.M., Córdoba-Soriano, J.G., Jiménez-Quevedo, P., Hernández-García, J.M., González-Mansilla, A., Ruano, J., Tobar, J., Del Trigo, M., Vera, S., Puri, R., Hernández-Luis, C., Carrasco-Moraleja, M., Gómez, I., Rodés-Cabau, J., San Román, J.A., 2018a. Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients With Nonsevere Mitral Regurgitation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 71, 357–364.
<https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.08.019>
- Amat-Santos, I.J., Castrodeza, J., Nombela-Franco, L., Muñoz-García, A.J., Gutiérrez-Ibanes, E., de la Torre Hernández, J.M., Córdoba-Soriano, J.G., Jiménez-Quevedo, P., Hernández-García, J.M., González-Mansilla, A., Ruano, J., Tobar, J., Del Trigo, M., Vera, S., Puri, R., Hernández-Luis, C., Carrasco-Moraleja, M., Gómez, I., Rodés-Cabau, J., San Román, J.A., 2018b. Tricuspid but not Mitral Regurgitation Determines Mortality After TAVI in Patients With Nonsevere Mitral Regurgitation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 71, 357–364.
<https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.08.019>
- Arsalan, M., Walther, T., Smith, R.L., Grayburn, P.A., 2015. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J* ehv487. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv487>
- Bach, D.S., Siao, D., Girard, S.E., Duvernoy, C., McCallister, B.D., Gualano, S.K., 2009. Evaluation of Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Who Do Not Undergo Aortic Valve Replacement: The Potential Role of Subjectively Overestimated Operative Risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2, 533–539.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.848259>
- Barbanti, M., Binder, R.K., Dvir, D., Tan, J., Freeman, M., Thompson, C.R., Cheung, A., Wood, D.A., Leipsic, J., Webb, J.G., 2015. Prevalence and impact of preoperative moderate/severe tricuspid regurgitation on patients undergoing transcatheter aortic

valve replacement: Tricuspid Regurgitation and TAVR. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 85, 677–684. <https://doi.org/10.1002/ccd.25512>

- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J.J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P.J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Rodriguez Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J.L., ESC Scientific Document Group, Roffi, M., Alfieri, O., Agewall, S., Ahlsson, A., Barbato, E., Bueno, H., Collet, J.-P., Coman, I.M., Czerny, M., Delgado, V., Fitzsimons, D., Folliguet, T., Gaemperli, O., Habib, G., Harringer, W., Haude, M., Hindricks, G., Katus, H.A., Knuuti, J., Kolh, P., Leclercq, C., McDonagh, T.A., Piepoli, M.F., Pierard, L.A., Ponikowski, P., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Sousa-Uva, M., Stepinska, J., Tarantini, G., Tchétché, D., Aboyans, V., Windecker, S., Aboyans, V., Agewall, S., Barbato, E., Bueno, H., Coca, A., Collet, J.-P., Coman, I.M., Dean, V., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H.A., Knuuti, J., Lancellotti, P., Leclercq, C., McDonagh, T., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Richter, D.J., Roffi, M., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Zamorano, J.L., Kzhdryan, H.K., Mascherbauer, J., Samadov, F., Shumavets, V., Camp, G.V., Lončar, D., Lovric, D., Georgiou, G.M., Linhartova, K., Ihlemann, N., Abdelhamid, M., Pern, T., Turpeinen, A., Srbínovska-Kostovska, E., Cohen, A., Bakhtashvili, Z., Ince, H., Vavuranakis, M., Temesvári, A., Gudnason, T., Mylotte, D., Kuperstein, R., Indolfi, C., Pya, Y., Bajraktari, G., Kerimkulova, A., Rudzitis, A., Mizariene, V., Lebrun, F., Demarco, D.C., Oukerraj, L., Bouma, B.J., Steigen, T.K., Komar, M., De Moura Branco, L.M., Popescu, B.A., Uspenskiy, V., Foscoli, M., Jovovic, L., Simkova, I., Bunc, M., de Prada, J.A.V., Stagmo, M., Kaufmann, B.A., Mahdhaoui, A., Bozkurt, E., Nesukay, E., Brecker, S.J.D., 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 38, 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Ben-Dor, I., Maluenda, G., Dvir, D., Barbash, I.M., Okubagzi, P., Torguson, R., Lindsay, J., Satler, L.F., Pichard, A.D., Waksman, R., 2012. Balloon aortic valvuloplasty for severe aortic stenosis as a bridge to transcatheter/surgical aortic valve replacement. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/ccd.24682>
- Bergler-Klein, J., 2009. Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep* 11, 85–93. <https://doi.org/10.1007/s11886-009-0014-z>
- Braun, D., Orban, Mathias, Orban, Martin, Hagl, C., Massberg, S., Nabauer, M., Hausleiter, J., 2018. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation Using

- the Triple-Orifice Technique Versus the Bicuspidalization Technique. *JACC: Cardiovascular Interventions* 11, 1790–1792.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.049>
- Caraballo, C., Desai, N.R., Mulder, H., Alhanti, B., Wilson, F.P., Fiuzat, M., Felker, G.M., Piña, I.L., O'Connor, C.M., Lindenfeld, J., Januzzi, J.L., Cohen, L.S., Ahmad, T., 2019. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *JAHA* 8. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>
- Carità, P., Coppola, G., Novo, G., Caccamo, G., Guglielmo, M., Balasus, F., Novo, S., Castrovinci, S., Moscarelli, M., Fattouch, K., Corrado, E., 2016. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol* 13, 489–498.
<https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001>
- Chakos, A., Wilson-Smith, A., Arora, S., Nguyen, T.C., Dhoble, A., Tarantini, G., Thielmann, M., Vavalle, J.P., Wendt, D., D. Yan, T., Tian, D.H., 2017. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 6, 432–443.
<https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.10>
- Chandrasekhar, J., Hibbert, B., Ruel, M., Lam, B.-K., Labinaz, M., Glover, C., 2015. Transfemoral vs Non-transfemoral Access for Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology* 31, 1427–1438. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.04.023>
- Cheitlin, M.D., Gertz, E.W., Brundage, B.H., Carlson, C.J., Quash, J.A., Bode, R.S., 1979. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *American Heart Journal* 98, 689–700. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(79\)90465-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(79)90465-4)
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., Leon, M.B., 2002. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 106, 3006–3008.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8>
- Czarny, M.J., Resar, J.R., 2014. Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* 8s1, CMC.S15716. <https://doi.org/10.4137/CMC.S15716>
- Dahou, A., Levin, D., Reisman, M., Hahn, R.T., 2019. Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve. *JACC: Cardiovascular Imaging* 12, 458–468.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.032>
- Dare, A.J., Veinot, J.P., Edwards, W.D., Tazelaar, H.D., Schaff, H.V., 1993. New

- observations on the etiology of aortic valve disease: A surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human Pathology* 24, 1330–1338. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(93\)90267-K](https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90267-K)
- Davies, S.W., Gershlick, A.H., Balcon, R., 1991. Progression of valvar aortic stenosis: a long-term retrospective study. *European Heart Journal* 12, 10–14. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059815>
- Erlebach, M., Head, S.J., Mylotte, D., Leon, M.B., Serruys, P.W., Kappetein, A.P., Martucci, G., Genereux, P., Windecker, S., Lange, R., Piazza, N., 2016. VARC endpoint definition compliance rates in contemporary transcatheter aortic valve implantation studies. *EuroIntervention* 12, 375–380. <https://doi.org/10.4244/EIJV12I3A60>
- Faggiano, P., Antonini-Canterin, F., Baldessin, F., Lorusso, R., D'Aloia, A., Cas, L.D., 2006. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 4, 27. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-4-27>
- Fan, J., Liu, X., Yu, L., Sun, Y., Jaiswal, S., Zhu, Q., Chen, H., He, Y., Wang, L., Ren, K., Wang, J., 2019. Impact of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 42, 206–212. <https://doi.org/10.1002/clc.23126>
- Frank, D., Stark, S., Lutz, M., Weissbrodt, A., Freitag-Wolf, S., Petzina, R., Rosenberg, M., Lutter, G., Frey, N., 2013. Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *International Journal of Cardiology* 169, e38–e39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.108>
- Généreux, P., Head, S.J., Hahn, R., Daneault, B., Kodali, S., Williams, M.R., van Mieghem, N.M., Alu, M.C., Serruys, P.W., Kappetein, A.P., Leon, M.B., 2013. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 61, 1125–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1039>
- Grimaldi, A., Figini, F., Maisano, F., Montorfano, M., Chieffo, A., Latib, A., Pappalardo, F., Spagnolo, P., Cioni, M., Vermi, A.C., Ferrarello, S., Piraino, D., Cammalleri, V., Ammirati, E., Sacco, F.M., Arendar, I., Collu, E., La Canna, G., Alfieri, O., Colombo, A., 2013. Clinical outcome and quality of life in octogenarians following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for symptomatic aortic stenosis. *International Journal of Cardiology* 168, 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.079>
- Hahn, R.T., Meduri, C.U., Davidson, C.J., Lim, S., Nazif, T.M., Ricciardi, M.J., Rajagopal, V., Ailawadi, G., Vannan, M.A., Thomas, J.D., Fowler, D., Rich, S., Martin, R., Ong, G., Groothuis, A., Kodali, S., 2017. Early Feasibility Study of a Transcatheter

- Tricuspid Valve Annuloplasty. *Journal of the American College of Cardiology* 69, 1795–1806. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.054>
- Hahn, R.T., Zamorano, J.L., 2017. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 18, 1342–1343. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex139>
- Hamm, C.W., Mollmann, H., Holzhey, D., Beckmann, A., Veit, C., Figulla, H.-R., Cremer, J., Kuck, K.-H., Lange, R., Zahn, R., Sack, S., Schuler, G., Walther, T., Beyersdorf, F., Bohm, M., Heusch, G., Funkat, A.-K., Meinertz, T., Neumann, T., Papoutsis, K., Schneider, S., Welz, A., Mohr, F.W., for the GARY-Executive Board, 2014a. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European Heart Journal* 35, 1588–1598. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh381>
- Hamm, C.W., Mollmann, H., Holzhey, D., Beckmann, A., Veit, C., Figulla, H.-R., Cremer, J., Kuck, K.-H., Lange, R., Zahn, R., Sack, S., Schuler, G., Walther, T., Beyersdorf, F., Bohm, M., Heusch, G., Funkat, A.-K., Meinertz, T., Neumann, T., Papoutsis, K., Schneider, S., Welz, A., Mohr, F.W., for the GARY-Executive Board, 2014b. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European Heart Journal* 35, 1588–1598. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh381>
- Hammond, G.L., Geha, A.S., Kopf, G.S., Hashim, S.W., 1987. Biological versus mechanical valves. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 93, 182–198. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36440-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36440-2)
- Harris, C., Croce, B., Phan, K., 2015. Aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg* 4, 99. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.12.11>
- Hayashida, K., Lefèvre, T., Chevalier, B., Hovasse, T., Romano, M., Garot, P., Mylotte, D., Uribe, J., Farge, A., Donzeau-Gouge, P., Bouvier, E., Cormier, B., Morice, M.-C., 2011. Transfemoral Aortic Valve Implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions* 4, 851–858. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.03.019>
- Hsiao, S.-H., Lin, S.-K., Wang, W.-C., Yang, S.-H., Gin, P.-L., Liu, C.-P., 2006. Severe Tricuspid Regurgitation Shows Significant Impact in the Relationship Among Peak Systolic Tricuspid Annular Velocity, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, and Right Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 19, 902–910. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.01.014>
- Iung, B., 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 24, 1231–1243. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)

- Kappetein, A.P., Head, S.J., Généreux, P., Piazza, N., van Mieghem, N.M., Blackstone, E.H., Brott, T.G., Cohen, D.J., Cutlip, D.E., van Es, G.-A., Hahn, R.T., Kirtane, A.J., Krucoff, M.W., Kodali, S., Mack, M.J., Mehran, R., Rod s-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J.G., Windecker, S., Serruys, P.W., Leon, M.B., 2013. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 145, 6–23. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.002>
- Karyofyllis, P., Kostopoulou, A., Thomopoulou, S., Habibi, M., Livanis, E., Karavolias, G., Voudris, V., 2018. Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol* 15, 105–112. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.004>
- Kodali, S.K., Williams, M.R., Smith, C.R., Svensson, L.G., Webb, J.G., Makkar, R.R., Fontana, G.P., Dewey, T.M., Thourani, V.H., Pichard, A.D., Fischbein, M., Szeto, W.Y., Lim, S., Greason, K.L., Teirstein, P.S., Malaisrie, S.C., Douglas, P.S., Hahn, R.T., Whisenant, B., Zajarias, A., Wang, D., Akin, J.J., Anderson, W.N., Leon, M.B., 2012. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 366, 1686–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200384>
- K hler, W.M., Freitag-Wolf, S., Lambers, M., Lutz, M., Niemann, P.M., Petzina, R., Lutter, G., Bramlage, P., Frey, N., Frank, D., 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>
- Kuck, K.-H., Eggebrecht, H., Elsässer, A., Hamm, C., Haude, M., Ince, H., Katus, H., M llmann, H., Naber, C.K., Schunkert, H., Thiele, H., Werner, N., 2016. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergest tzten Aortenklappenimplantation (TAVI): Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft f r Kardiologie. *Kardiologie* 10, 282–300. <https://doi.org/10.1007/s12181-016-0082-4>
- Lancellotti, P., Moura, L., Pierard, L.A., Agricola, E., Popescu, B.A., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Monin, J.L., Badano, L., Zamorano, J.L., on behalf of the European Association of Echocardiography, Document Reviewers:, Sicari, R., Vahanian, A., Roelandt, J.R.T.C., 2010. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography* 11, 307–332. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq031>

- Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Brown, D.L., Block, P.C., Guyton, R.A., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C., Douglas, P.S., Petersen, J.L., Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S., 2010. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 363, 1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
- Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M.J., Makkar, R.R., Svensson, L.G., Kodali, S.K., Thourani, V.H., Tuzcu, E.M., Miller, D.C., Herrmann, H.C., Doshi, D., Cohen, D.J., Pichard, A.D., Kapadia, S., Dewey, T., Babaliaros, V., Szeto, W.Y., Williams, M.R., Kereiakes, D., Zajarias, A., Greason, K.L., Whisenant, B.K., Hodson, R.W., Moses, J.W., Trento, A., Brown, D.L., Fearon, W.F., Pibarot, P., Hahn, R.T., Jaber, W.A., Anderson, W.N., Alu, M.C., Webb, J.G., 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 374, 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
- Liebetrau, C., Gaede, L., Kim, W.K., Arsalan, M., Blumenstein, J.M., Fischer-Rasokat, U., Wolter, J.S., Kriechbaum, S., Huber, M.T., van Linden, A., Berkowitsch, A., Dörr, O., Nef, H., Hamm, C.W., Walther, T., Möllmann, H., 2018. Early changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels after transcatheter aortic valve replacement and its impact on long-term mortality. *International Journal of Cardiology* 265, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.037>
- Lindman, B.R., Maniar, H.S., Jaber, W.A., Lerakis, S., Mack, M.J., Suri, R.M., Thourani, V.H., Babaliaros, V., Kereiakes, D.J., Whisenant, B., Miller, D.C., Tuzcu, E.M., Svensson, L.G., Xu, K., Doshi, D., Leon, M.B., Zajarias, A., 2015a. Effect of Tricuspid Regurgitation and the Right Heart on Survival After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Placement of Aortic Transcatheter Valves II Inoperable Cohort. *Circ Cardiovasc Interv* 8. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073>
- Lindman, B.R., Maniar, H.S., Jaber, W.A., Lerakis, S., Mack, M.J., Suri, R.M., Thourani, V.H., Babaliaros, V., Kereiakes, D.J., Whisenant, B., Miller, D.C., Tuzcu, E.M., Svensson, L.G., Xu, K., Doshi, D., Leon, M.B., Zajarias, A., 2015b. Effect of Tricuspid Regurgitation and the Right Heart on Survival After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Placement of Aortic Transcatheter Valves II Inoperable Cohort. *Circ Cardiovasc Interv* 8. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073>

- Mack, M.J., Leon, M.B., Thourani, V.H., Makkar, R., Kodali, S.K., Russo, M., Kapadia, S.R., Malaisrie, S.C., Cohen, D.J., Pibarot, P., Leipsic, J., Hahn, R.T., Blanke, P., Williams, M.R., McCabe, J.M., Brown, D.L., Babaliaros, V., Goldman, S., Szeto, W.Y., Genereux, P., Pershad, A., Pocock, S.J., Alu, M.C., Webb, J.G., Smith, C.R., 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>
- Mahmaljy, H., Tawney, A., Young, M., 2020. Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR/TAVI, Percutaneous Replacement), in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Maisel, A.S., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., McCord, J., Hollander, J.E., Duc, P., Omland, T., Storrow, A.B., Abraham, W.T., Wu, A.H.B., Clopton, P., Steg, P.G., Westheim, A., Knudsen, C.W., Perez, A., Kazanegra, R., Herrmann, H.C., McCullough, P.A., 2002. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med* 347, 161–167. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020233>
- Mangieri, A., Montalto, C., Pagnesi, M., Jabbour, R.J., Rodés-Cabau, J., Moat, N., Colombo, A., Latib, A., 2017. Mechanism and Implications of the Tricuspid Regurgitation: From the Pathophysiology to the Current and Future Therapeutic Options. *Circ Cardiovasc Interv* 10. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005043>
- Marquis-Gravel, G., Redfors, B., Leon, M.B., Généreux, P., 2016. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* 134, 1766–1784. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997>
- Muralidharan, A., Thiagarajan, K., Van Ham, R., Gleason, T.G., Mulukutla, S., Schindler, J.T., Jeevanantham, V., Thirumala, P.D., 2016. Meta-Analysis of Perioperative Stroke and Mortality in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology* 118, 1031–1045. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.07.011>
- Muraru, D., Surkova, E., Badano, L.P., 2016. Revisit of Functional Tricuspid Regurgitation; Current Trends in the Diagnosis and Management. *Korean Circ J* 46, 443. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.4.443>
- Nashef, S.A.M., Roques, F., Sharples, L.D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A.R., Lockowandt, U., 2012. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 41, 734–745. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
- Nath, J., Foster, E., Heidenreich, P.A., 2004. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 405–409.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.036>
- Neuhold, S., Huelsmann, M., Pernicka, E., Graf, A., Bonderman, D., Adlbrecht, C., Binder, T., Maurer, G., Pacher, R., Mascherbauer, J., 2013. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with chronic heart failure: unexpected findings of a long-term observational study. *European Heart Journal* 34, 844–852.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs465>
- Nickenig, G., Kowalski, M., Hausleiter, J., Braun, D., Schofer, J., Yzeiraj, E., Rudolph, V., Friedrichs, K., Maisano, F., Taramasso, M., Fam, N., Bianchi, G., Bedogni, F., Denti, P., Alfieri, O., Latib, A., Colombo, A., Hammerstingl, C., Schueler, R., 2017. Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique. *Circulation* 135, 1802–1814.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024848>
- Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Guyton, R.A., O’Gara, P.T., Ruiz, C.E., Skubas, N.J., Sorajja, P., Sundt, T.M., Thomas, J.D., 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 63, e57–e185.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.536>
- Otto, C.M., Mickel, M.C., Kennedy, J.W., Alderman, E.L., Bashore, T.M., Block, P.C., Brinker, J.A., Diver, D., Ferguson, J., Holmes, D.R., 1994. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 89, 642–650. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.2.642>
- Pagnesi, M., Montalto, C., Mangieri, A., Agricola, E., Puri, R., Chiarito, M., Ancona, M.B., Regazzoli, D., Testa, L., De Bonis, M., Moat, N.E., Rodés-Cabau, J., Colombo, A., Latib, A., 2017. Tricuspid annuloplasty versus a conservative approach in patients with functional tricuspid regurgitation undergoing left-sided heart valve surgery: A study-level meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 240, 138–144.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.014>
- Park, J.-H., Shin, S.-H., Lee, M.-J., Lee, M.-D., Shim, H.-I., Yoon, J., Oh, S., Kim, D.-H., Park, S.-D., Kwon, S.-W., Woo, S.-I., Park, K.-S., Kwan, J., 2015. Clinical and Echocardiographic Factors Affecting Tricuspid Regurgitation Severity in the Patients with Lone Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound* 23, 136.
<https://doi.org/10.4250/jcu.2015.23.3.136>
- Patrick, P.H., 2012. TAVR and SAVR: Current Treatment of Aortic Stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* 6, CMC.S7540. <https://doi.org/10.4137/CMC.S7540>

- Rodés-Cabau, J., Ellenbogen, K.A., Krahn, A.D., Latib, A., Mack, M., Mittal, S., Muntané-Carol, G., Nazif, T.M., Sondergaard, L., Urena, M., Windecker, S., Philippon, F., 2019. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 74, 1086–1106. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.014>
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J.J., Borger, M.A., Brotons, C., Chew, D.P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R.F., Windecker, S., 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37, 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Rozenbaum, Z., Granot, Y., Steinvil, A., Banai, S., Finkelstein, A., Ben-Gal, Y., Keren, G., Topilsky, Y., 2018. Aortic Stenosis with Severe Tricuspid Regurgitation: Comparative Study between Conservative Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement Combined With Tricuspid Repair. *Journal of the American Society of Echocardiography* 31, 1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.07.002>
- Salemi, A., Hameed, I., Khan, F.M., Gaudino, M., 2020. Diagnosis and management of low-flow, low-gradient aortic stenosis: Current Opinion in Cardiology 35, 87–94. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000707>
- Schnerer, M., Wahlers, T., 2015. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis* 7, 1527–1535. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.14>
- Seoudy, H., Frank, J., Neu, M., Güßefeld, N., Klaus, Y., Freitag-Wolf, S., Lambers, M., Lutter, G., Dempfle, A., Rangrez, A.Y., Kuhn, C., Frey, N., Frank, D., 2019. Periprocedural Changes of NT-proBNP Are Associated With Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JAHA* 8. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010876>
- Singh, G.K., 2019. Congenital Aortic Valve Stenosis. *Children* 6, 69. <https://doi.org/10.3390/children6050069>
- Singh, J.P., Evans, J.C., Levy, D., Larson, M.G., Freed, L.A., Fuller, D.L., Lehman, B., Benjamin, E.J., 1999. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and

- aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology* 83, 897–902. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)01064-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)01064-9)
- Siontis, G.C.M., Overtchouk, P., Cahill, T.J., Modine, T., Prendergast, B., Praz, F., Pilgrim, T., Petrinic, T., Nikolakopoulou, A., Salanti, G., Søndergaard, L., Verma, S., Jüni, P., Windecker, S., 2019. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *European Heart Journal* 40, 3143–3153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz275>
- Stähli, B.E., Maier, W., Corti, R., Lüscher, T.F., Jenni, R., Tanner, F.C., 2013a. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther* 3, 15–22. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2013.02.01>
- Stähli, B.E., Tasnady, H., Lüscher, T.F., Gebhard, C., Mikulicic, F., Erhart, L., Bühler, I., Landmesser, U., Altwegg, L., Wischnowsky, M.B., Grünenfelder, J., Falk, V., Corti, R., Maier, W., 2013b. Early and Late Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparison of the Novel EuroScore II with Established Risk Scores. *Cardiology* 126, 15–23. <https://doi.org/10.1159/000351438>
- Steinvil, A., Leshem-Rubinow, E., Halkin, A., Abramowitz, Y., Ben-Assa, E., Shacham, Y., Bar-Dayan, A., Keren, G., Banai, S., Finkelstein, A., 2015. Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Implantation and Their Association With Mortality Reevaluated by the Valve Academic Research Consortium Definitions. *The American Journal of Cardiology* 115, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.047>
- Tang, G.H.L., 2006. Tricuspid Valve Repair With an Annuloplasty Ring Results in Improved Long-Term Outcomes. *Circulation* 114, I-577-I-581. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001263>
- Tastet, L., Capoulade, R., Clavel, M.-A., Larose, É., Shen, M., Dahou, A., Arsenault, M., Mathieu, P., Bédard, É., Dumesnil, J.G., Tremblay, A., Bossé, Y., Després, J.-P., Pibarot, P., 2017. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18, 70–78. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew013>
- Thaden, J.J., Nkomo, V.T., Enriquez-Sarano, M., 2014. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases* 56, 565–571. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.02.006>
- Topilsky, Y., Tribouilloy, C., Michelena, H.I., Pislaru, S., Mahoney, D.W., Enriquez-Sarano,

- M., 2010. Pathophysiology of Tricuspid Regurgitation: Quantitative Doppler Echocardiographic Assessment of Respiratory Dependence. *Circulation* 122, 1505–1513. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.941310>
- Tretter, J.T., Mori, S., Anderson, R.H., Taylor, M.D., Ollberding, N., Truong, V., Choo, J., Kereiakes, D., Mazur, W., 2019. Anatomical predictors of conduction damage after transcatheter implantation of the aortic valve. *Open Heart* 6, e000972. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000972>
- Varadarajan, P., Kapoor, N., Bansal, R.C., Pai, R.G., 2006. Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery* 82, 2111–2115. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.048>
- Writing Committee for the VISION Study Investigators, Devereaux, P.J., Biccard, B.M., Sigamani, A., Xavier, D., Chan, M.T.V., Srinathan, S.K., Walsh, M., Abraham, V., Pearse, R., Wang, C.Y., Sessler, D.I., Kurz, A., Szczeklik, W., Berwanger, O., Villar, J.C., Malaga, G., Garg, A.X., Chow, C.K., Ackland, G., Patel, A., Borges, F.K., Belley-Cote, E.P., Duceppe, E., Spence, J., Tandon, V., Williams, C., Sapsford, R.J., Polanczyk, C.A., Tiboni, M., Alonso-Coello, P., Faruqui, A., Heels-Ansdell, D., Lamy, A., Whitlock, R., LeManach, Y., Roshanov, P.S., McGillion, M., Kavsak, P., McQueen, M.J., Thabane, L., Rodseth, R.N., Buse, G.A.L., Bhandari, M., Garutti, I., Jacka, M.J., Schünemann, H.J., Cortes, O.L., Coriat, P., Dvirnik, N., Botto, F., Pettit, S., Jaffe, A.S., Guyatt, G.H., 2017. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 317, 1642. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4360>
- Yang, Y., Huang, F.-Y., Huang, B.-T., Xiong, T.-Y., Pu, X.-B., Chen, S.-J., Chen, M., Feng, Y., 2017. The safety of concomitant transcatheter aortic valve replacement and percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 96, e8919. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008919>
- Zoghbi, W.A., Adams, D., Bonow, R.O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P.A., Hahn, R.T., Han, Y., Hung, J., Lang, R.M., Little, S.H., Shah, D.J., Shernan, S., Thavendiranathan, P., Thomas, J.D., Weissman, N.J., 2017. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. *Journal of the American Society of Echocardiography* 30, 303–371. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Hat die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) bei hochgradiger Aortenklappenstenose einen Einfluss auf die präprozedurale Trikuspidalklappeninsuffizienz?“ selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden von mir ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen.

Kiel, 19.12.2020

Danksagung

Die hier vorliegende Dissertation wurde in dem Zeitraum von Oktober 2017 bis November 2020 in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie an dem Universitätsklinikum in Kiel angefertigt.

An vorrangiger Stelle gilt mein Dank **Herrn PD Dr. med. Thomas Pühler**. Die sehr gute Betreuung und die jederzeitige Erreichbarkeit hat mir das Anfertigen der Dissertation sehr erleichtert. Ohne seine ständige Unterstützung und förderlichen Ratschläge hätte ich die Dissertation nicht in dem genannten Zeitraum beenden können.

Herrn Prof. Dr. med. Derk Frank möchte ich für die Bereitstellung des sehr interessanten Themas und den mir zur Verfügung gestandenen Daten danken. Auch für den Arbeitsplatz für die Zusammenstellung der Daten und für die Einstellung als studentische Hilfskraft möchte ich mich an dieser Stelle herzlichst bedanken.

Des Weiteren danke ich **Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer** für die Möglichkeit, in der Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum in Kiel meine

Bei **Frau Dr. Christine Friedrich** möchte ich mich von Herzen für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung bedanken. Ihre Hilfsbereitschaft ist bemerkenswert. Dank ihr habe ich sogar Spaß mit dem Umgang von SPSS entwickelt was ich im Voraus nicht für möglich gehalten habe.

Mein ausdrücklicher Dank gilt **meinen Kieler Freundinnen, meiner Familie und der Familie Wulff** für das geduldige Zuhören und der jederzeitigen Hilfe bei Belangen jeglicher Art.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist aus Datenschutzgründen nicht aufgeführt.