

**Myocardial Injury nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation
Einfluss und Auswirkungen auf das prozedurale Ergebnis und Überleben**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Annika Neugebauer

aus Pforzheim

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Jan-Malte Sinning
2. Gutachter: Prof. Dr. Wilhelm Röhl

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.01.2015

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Kardiologie - Pneumologie - Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Übersicht.....	9
1.2 Ätiologie und Pathogenese der Aortenklappenstenose	10
1.3 Pathophysiologie.....	11
1.4 Klinik	12
1.5 Diagnostik	13
1.5.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE).....	13
1.5.2 Transösophageale Echokardiographie (TEE).....	15
1.5.3 Weitere Diagnostik	15
1.6 Therapie.....	16
1.6.1 Medikamentöse Therapie	16
1.6.2 Operative Therapie.....	17
1.7 Interventionelle Therapie.....	18
1.7.1 Ballonvalvuloplastie	18
1.7.2 Perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)	18
1.8 Myocardial Injury	29
2. Fragestellung.....	31
3. Methoden	32
3.1 Patientenkollektiv	32
3.2 Prozedur	33
3.3 Labormethoden.....	35
3.4 Statistik	36
4. Ergebnisse	37
4.1 Ausgangscharakteristika	37

4.2	Prädiktoren für myocardial injury (Definition für kardiales Troponin I).....	42
4.2.1	Baseline-Charakteristika (kardiales Troponin I).....	42
4.2.2	Prozedurbedingte Faktoren (kardiales Troponin I).....	44
4.2.3	Periprozedurale Komplikationen (kardiales Troponin I).....	47
4.2.4	Unabhängige Variablen assoziiert mit myocardial injury (kardiales Troponin I).....	47
4.3	Prädiktoren für myocardial injury (Definition für Creatinkinase-MB).....	49
4.3.1	Baseline-Charakteristika (Creatinkinase-MB).....	49
4.3.2	Prozedurbedingte Faktoren (Creatinkinase-MB).....	51
4.3.3	Periprozedurale Komplikationen (Creatinkinase-MB).....	53
4.3.4	Unabhängige Variablen assoziiert mit myocardial injury (Creatinkinase-MB)....	54
4.4	Klinisches Ergebnis.....	55
4.5	Klinisches Ergebnis bezogen auf chronische Troponin I-Erhöhung vor und nach TAVI.....	59
5.	Diskussion.....	64
6.	Limitationen.....	70
7.	Zusammenfassung.....	71
8.	Tabellenverzeichnis.....	73
9.	Abbildungsverzeichnis.....	74
10.	Literaturverzeichnis.....	75
11.	Danksagung.....	84

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortocoronarer Bypass
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
BNP	Brain natriuretic peptide
BSA	Body surface area
CK-MB	Creatin-Kinase Myocardial Banding
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
CW	continuous wave
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HR	Hazard Ratio
ICR	Interkostalraum
IVSd	Diastolische Septumdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV	linksventrikulär
LVEF	Left ventricular ejection fraction
LVF	Left Ventricular Function
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
NYHA	New York Heart Association
PAR	Paravalvular aortic regurgitation

PCI	Perkutane Koronarintervention
PW	pulse wave
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
STS	Society of Thoracic Surgeons
TA	transapikal
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	transfemoral
TTE	Thransthorakale Echokardiographie
URL	Upper Reference Limit
VARC-2	Valvular Academic Research Consortium-2
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Die Aortenklappenstenose (AS) ist mit einer Prävalenz von 2 - 7 % bei über 65-Jährigen das häufigste erworbene Herzklappenvitium (lung et al., 2003). In Europa und Nordamerika tritt sie vorwiegend als degenerative kalzifizierende AS auf (Lucas und Tribouilloy, 2000; Soler-Soler und Galve, 2000). Die Inzidenz der AS steigt mit zunehmendem Alter stark an (Nkomo et al., 2006).

Durch den fortschreitenden Anstieg der Lebenserwartung (Statistisches Bundesamt, 2009) ist mit einer deutlichen Zunahme der Prävalenz von AS zu rechnen. Zusätzlich bringt das hohe Alter der Patientenpopulation eine dementsprechende Belastung durch multiple Begleiterkrankungen mit sich, die die Therapiemöglichkeiten einschränken können (Dalrymple-Hay et al., 1999; Elayda et al., 1993; Sundt et al., 2000).

Bisher ist es durch keinen medikamentösen Therapieansatz gelungen, den Progress der AS aufzuhalten und die Prognose der Patienten zu verbessern. Daher ist diese Therapieform bei der hochgradigen AS lediglich von palliativem Charakter und dient der Symptomlinderung bzw. Vermeidung von Komplikationen (Varadarajan et al., 2006). Auch die perkutane Ballonvalvuloplastie, bei der die Aortenklappe mit Hilfe eines kathetergestützten Ballons dilatiert wird, führt nur zu einer passageren Symptomlinderung bei hohen Komplikations- und Restenosierungsraten und konnte sich daher nicht als Standardtherapie etablieren (lung et al., 2003; Otto et al., 1994; Tissot et al., 2011). Insbesondere Patienten im höheren Lebensalter mit multiplen Begleiterkrankungen haben unter konservativer Therapie eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung mit einer Ein-Jahresmortalität von bis zu 50 % (Leon, 2010).

Der operative Klappenersatz, der seit Einführung der Herz-Lungen-Maschine möglich ist, stellte bis Anfang 2003 die einzige kausale Therapiemöglichkeit dar, welche das Langzeitüberleben der Patienten entscheidend zu verbessern vermag (Schwarz et al., 1982). Die operative Behandlung ist jedoch für einen erheblichen Anteil der Patienten aufgrund von zahlreichen Komorbiditäten nicht empfohlen und wird bei ungefähr einem Drittel der Patienten abgelehnt (lung et al., 2003).

Die interventionelle kathetergesteuerte Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation = TAVI) stellt eine neue Therapieoption für inoperable Patienten und Hochrisikopatienten dar (Cribier et al., 2004; Grube et al., 2006). Seit der ersten TAVI 2002 (Cribier et al., 2002) hat sich dieses neue Therapiekonzept in Europa etabliert und zu einer mittlerweile flächendeckenden Versorgungslage in Deutschland geführt. Im Jahr 2011 wurden 7664 TAVIs an deutschen Krankenhäusern durchgeführt (GKV Spitzenverband, 2012). 2012 unterschied sich die Zahl der kathetergestützten Aortenklappenimplantationen in Deutschland kaum mehr von den chirurgisch implantierten Aortenklappen (9355 vs. 9949, AQUA-Institut 2013). Diese vergleichbar hohen Zahlen spiegeln aber auch das zusätzlich hinzugekommene Patientengut wider, welchem bislang nur ein konservativer Behandlungsansatz zugutekam.

1.2 Ätiologie und Pathogenese der Aortenklappenstenose

Die AS kann kongenital auftreten, als Folge einer rheumatischen Herzklappenerkrankung oder als erworbene, kalzifizierende Form (Horstkotte und Loogen, 1988). Bis Mitte des letzten Jahrhunderts war die AS hauptsächlich eine Folge rheumatischen Fiebers (Passik et al., 1987), welches bis heute noch immer ein großes Problem in Entwicklungsländern darstellt (WHO, 2004). Seit dem Rückgang des rheumatischen Fiebers in industrialisierten Ländern durch eine breitere Anwendung wirksamer Antibiotika, ist die kalzifizierende AS mit Abstand die häufigste Form der AS bei Erwachsenen (Iung et al., 2003). Die angeborene bikuspidale Aortenklappenmalformation führt zu deutlich früherer Kalzifizierung und Stenosierung im Vergleich zu trikuspiden Klappen und ist der häufigste Grund für einen Aortenklappenersatz bei jüngeren Erwachsenen (Roberts und Ko, 2005; Subramanian et al., 1984). Bei ca. 16 % der Patienten die an asymptomatischer Aortenklappensklerose, einer kalzifizierend sklerotischen Veränderung der Herzklappe, erkrankt sind, entwickelt sich Laufe der Zeit eine AS (Cosmi et al., 2002).

Lange Zeit vermutete man, dass die AS durch passive Kalkablagerungen im Laufe der Zeit entsteht. Neueren Studien zufolge liegt der kalzifizierenden AS ein aktiver, entzündlicher Prozess zugrunde, ähnlich dem der Arteriosklerose (Freeman und Otto, 2005).

Die Risikofaktoren für eine erworbene, kalzifizierende AS weisen eindeutige Parallelen mit denen für die Entstehung von Arteriosklerose auf: männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinkonsum (Aronow et al., 1987; Stewart et al., 1997). Auch eine Korrelation zwischen Schweregrad und hohem Serum-Kreatininwert, Hypercholesterinämie und hohen Kalziumkonzentrationen im Blut konnte gezeigt werden (Palta et al., 2000; Pohle et al., 2001).

Wie bei der Arteriosklerose finden sich bei der AS Lipoproteinablagerungen, Zeichen chronischer Entzündung und aktive Kalzifikationsprozesse an den Klappensegeln bis hin zur Verknöcherung (Olsson et al., 1994; Otto et al., 1994). Frühe Läsionen werden womöglich durch mechanischen Stress begünstigt, ähnlich wie bei arteriosklerotischen Läsionen (Freeman und Otto, 2005). Diese Vorstellung wird durch die Diskrepanz des Entstehungszeitpunktes von AS zwischen Patienten mit trikuspidaler oder bikuspidaler Aortenklappe unterstützt. Eine AS auf dem Boden einer bikuspidalen Klappe, welche größerem mechanischen Stress ausgesetzt ist, entsteht bis zu zwei Jahrzehnte früher (Beppu et al., 1993).

Trotz ähnlicher histopathologischer Charakteristika und klinischer Faktoren, die sowohl mit Arteriosklerose als auch mit AS assoziiert sind, finden sich auch Unstimmigkeiten (Freeman und Otto, 2005). Die genaue Pathogenese der AS ist noch nicht ausreichend geklärt.

1.3 Pathophysiologie

Die stenosierte Aortenklappe verursacht eine Behinderung des Blutflusses vom linken Ventrikel in die Aorta und führt somit zu einer chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels. Zu hämodynamischen Auswirkungen kommt es aber zumeist erst, wenn die Klappenöffnungsfläche (KÖF) um mehr als 50 % reduziert ist (Ross und Braunwald, 1968). Durch die allmähliche Progression der Erkrankung bleibt dem Ventrikel genügend Zeit zur kompensatorischen Adaptation, welche in einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels resultiert (Gaasch, 1994). Ein Druckgradient über der Aortenklappe kann so jahrelang bestehen, ohne dass das Herzzeitvolumen abnimmt. Durch die Hypertrophie kommt es meist noch bevor es zur systolischen Dysfunktion kommt, zu einer

diastolischen Dysfunktion (Fifer et al., 1985; Villari et al., 1992), welche sich in etwa 50 % der Fälle findet (Hess und Krayenbuehl, 1993). Bei weiterer Progredienz der Erkrankung lässt die Kompensationsfähigkeit nach und es kommt zu einem Ungleichgewicht zwischen Pumpfunktion und linksventrikulärer Nachlast. Dies führt zu einer verminderten Ejektionsfraktion (EF) sowie erniedrigtem Schlagvolumen, bei gleichzeitigem Druckerhöhung im linken Vorhof, den Pulmonalkapillaren, der Pulmonalarterie und schließlich auch im rechten Herzen (Rapaport, 1975). Folgen davon sind Leistungsmin- derung und Dyspnoe, sowie Synkopen. Die Linkshypertrophie hat einen erhöhten myo- kardialen Sauerstoffbedarf zur Folge, gleichzeitig aber auch eine Sauerstoffunterversor- gung aufgrund des verminderten koronaren Blutflusses durch die erhöhte Wandspan- nung. Dies kann ohne Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zu Myokardi- schämien und pectanginösen Beschwerden führen. Die Linksherzhypertrophie führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Verdecchia et al., 2001). Bei fortschreitender Progredienz kann es zum Übergang in eine manifeste Herzinsuffizienz kommen (Rapa- port, 1975).

1.4 Klinik

Die AS ist eine chronisch progrediente Erkrankung, mit einer langen symptomfreien La- tenzzeit (Pellikka et al., 2005; Rosenhek et al., 2000). Die KÖF reduziert sich pro Jahr um etwa 0,1 cm² (Otto et al., 1997). Symptome entwickeln sich individuell und in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, hängen jedoch nicht notwendigerweise von einer bestimmten Größe der KÖF ab (Otto et al., 1997). Vielmehr hängt die Symptomatik von der Beziehung zwischen Schweregrad der Stenose, LV- Funktion und peripherer Durchblutung ab (Kelly et al., 1991; Otto et al., 1997). Die klas- sischen Symptome einer AS sind eingeschränkte Belastbarkeit, Dyspnoe, Angina pecto- ris und Schwindel bzw. Synkopen (Daniel et al., 2006). Das Eintreten der Beschwerden ist mit einer rapiden Verschlechterung der Prognose der Patienten assoziiert, die durch- schnittliche Überlebenszeit beträgt ab diesem Zeitpunkt zwei bis drei Jahre (Munt et al., 1999; Pellikka et al., 2005)

Die Klassifikation des Schweregrades der AS nach den aktuellen ESC/EACTS guidelines bezieht sich auf Patienten mit normalem Herzminutenvolumen und transvalvulären Flussbedingungen (Vahanian et al., 2012):

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach Definition der European Society of Cardiology (ESC)

Schweregrad	leicht	mittel	schwer
Ausstromgeschwindigkeit V_{\max} (m/s)	< 3,0	3,0 - 4,0	> 4,0
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 25	25 - 50	> 40
KÖF (cm²)	> 1,5	1,0 - 1,5	< 1,0
KÖF/BSA (cm²/m²)	> 1,0	0,6 - 1,0	< 0,6

1.5 Diagnostik

Neben der Anamnese gilt die kardiale Auskultation als wegweisend in der Diagnostik der AS (Roldan et al., 1996). Leitbefund ist ein spindelförmiges rauhes Systolikum mit punctum maximum im zweiten Interkostalraum rechts parasternal, welches sich in die Karotiden fortleitet (Leatham, 1951). Mittel der Wahl zur Bestätigung des Diagnoseverdachts ist die Echokardiographie (Baumgartner et al., 2009).

1.5.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die Doppler-Echokardiographie ist in der Diagnostik die bevorzugte Technik eine AS zu bestätigen (Baumgartner et al., 2009). Sie dient dazu deren Ausmaß zu erfassen und Aussagen über die Funktion des linken Ventrikels (LVF) und die Wanddicke zu treffen. Mittels TTE können außerdem weitere mögliche koexistente Klappenvitien entdeckt werden. Mit dem breiten Spektrum an erfassbaren Messwerten bei geringer Belastung für den Patienten, ist die TTE als nichtinvasive Diagnostik von großer Bedeutung (Baumgartner et al., 2009).

Leitbefunde in der Echokardiographie sind Verkalkungen der Aortenklappe, welche zu einer eingeschränkten Separierung der Klappensegel führen. Um die anatomischen Ge-

gebenheiten der Aortenklappe zu beschreiben werden Aufnahmen in der parasternalen langen und kurzen Achse benötigt. Bei guter Schallqualität kann die Anzahl der Klap-pensegel, deren Mobilität, Dicke und auch der Kalzifizierungsgrad evaluiert werden. Der Kalzifizierungsgrad der Klappe hat großen Einfluss auf die klinische Prognose (Rosenhek et al., 2000).

Die primären hämodynamischen Parameter zur Evaluation der AS sind die Jet-Geschwindigkeit über der Stenose, der transaortale Druckgradient und die KÖF der Aortenklappe (Baumgartner et al., 2009).

Die Jet-Geschwindigkeit kann im apikalen Fünfkammerblick mittels continuous-wave (CW) Doppler berechnet werden (Smith et al., 1986). Aus der ermittelten Geschwindigkeit v_2 kann mithilfe der modifizierten Bernoulli-Gleichung ($\Delta P = 4 \times v_2^2$) der Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta berechnet werden (Taylor, 1990). Der Druckgradient ist eine Standardmessung, um den Schweregrad der Stenose zu bewerten (Smith et al., 1986). Für die Berechnung der Klappenöffnungsfläche wird die Kontinuitätsgleichung zu Hilfe gezogen (Zoghbi et al., 1986).

Benötigt werden drei Messungen: die Jet-Geschwindigkeit in der AS (v_{max}), der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und die Flussgeschwindigkeit im LVOT (v_{LVOT}) durch Pulsed-Wave (PW) Doppler bestimmt (Baumgartner et al., 2009). Die KÖF berechnet sich dann nach der Kontinuitätsgleichung:

$$KÖF = \pi \times \left(\frac{LVOT \text{ Durchmesser}}{2} \right)^2 \times \frac{v_{LVOT}}{v_{max}}$$

Alternativ zur Kontinuitätsgleichung wird die planimetrische Messung der anatomischen KÖF eingesetzt, welche vor allem in der Kombination nützlich ist (Okura et al., 1997). Bei starker Verkalkung kann es jedoch zu Verschattungen und somit Ungenauigkeiten kommen, die bei dieser Methode berücksichtigt werden müssen (Baumgartner et al., 2009).

Die transthorakale Dobutamin-Stress-Echokardiographie kann zusätzlich diagnostisch hilfreich sein bei Patienten mit niedrigem Druckgradienten, bei eingeschränkter KÖF und schwerer systolischer LV-Dysfunktion, sog. "low flow/low gradient-AS" (Grayburn, 2006).

1.5.2 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Bei schlechten transthorakalen Schallbedingungen kann die TEE eine weiterführende Option darstellen (Baumgartner et al., 2009). Zusätzlich zur TTE wird die TEE vor allem vor therapeutischen Entscheidungen empfohlen (Baumgartner et al., 2009; Zamerano et al., 2011). Die TEE ermöglicht eine genauere morphologische Darstellung der Aortenklappe und des LVOT, so dass insbesondere die Aortenklappen besser planimetriert werden kann (Naqvi und Siegel, 2011). Sie liefert Informationen bei Unsicherheiten bezüglich der Anatomie der Aortenwurzel, der Annulusgröße und der Anzahl der Klappen-segel (Moss et al., 2008; Zamerano et al., 2011). Die TEE wird sowohl als Screening-Instrument vor Eingriffen an der Aortenklappe als auch als zur periprozeduralen Bildgebung eingesetzt (Zamorano et al., 2011).

1.5.3 Weitere Diagnostik

Die Herzkatheteruntersuchung kann als invasive diagnostische Maßnahme den Schweregrad einer AS quantifizieren (Vahanian et al., 2012). Sie ermöglicht durch invasive hämodynamische Messungen prinzipiell die gleichen Werte zur Schweregradbeurteilung der AS wie die Echokardiographie. Der sogenannte Rückzugsgradient aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens kann hierbei mittels invasiver Druckmessung bestimmt werden und die KÖF mit Hilfe der Gorlin-Formel berechnet werden (Tardif et al., 1997). Neben den prinzipiellen Risiken eines invasiven Eingriffes kann es bei der Passage des Katheters durch die verkalkte Aortenklappe zu einer Kalkembolisation mit konsekutiver cerebraler Embolisation kommen, was eine bedeutsame Komplikation der Klappenpassage darstellt (Omran et al., 2003).

Die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) bietet die Möglichkeit Aussagen über die KÖF, den Kalzifizierungs- und auch Schweregrad der AS zu machen und ist somit als Zusatzdiagnostikum in schwer diagnostizierbaren Fällen und speziell bei Patienten

mit geringer Ejektionsfraktion geeignet (Cueff et al., 2011). Außerdem können der Durchmesser des Aortenklappenannulus und der peripheren Zugangswege, eine bestehende PAVK, Kinking der Gefäße und mögliche weitere anatomische Anomalien beschrieben werden, so dass sie v.a. als Screening-Prozedur bei TAVI-Patienten derzeit als Goldstandard gilt.

Auch mit der Magnetresonanztomographie des Herzens (Kardio-MRT) lässt sich eine gute Darstellung der Anatomie der Aortenklappe erzielen und es kann eine planimetrische Messung der KÖF durchgeführt werden (Friedrich et al., 2002). Jedoch fordert die Kardio-MRT ein hohes Maß an Mitarbeit von Seiten des Patienten und ist mitunter nicht überall verfügbar.

Bei grenzwertigen Ergebnissen kann die Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP („brain natriuretic peptide“ oder „b-type natriuretic peptide“) und NT-proBNP (N-terminales BNP) im Serum hilfreich sein (Weber et al., 2005). NT-proBNP-Werte können wichtige prognostische Informationen bieten, welche die klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren komplettieren und als Vorhersagewert für das symptomfreie Überleben dienen (Bergler-Klein et al., 2004; Steadman et al.; 2010). Von Bedeutung können natriuretische Peptide daher auch bei der Festlegung eines optimalen Zeitpunktes für therapeutische Maßnahmen bei asymptomatischer, hochgradiger AS sein (Bergler-Klein et al., 2004).

1.6 Therapie

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Trotz der pathogenetischen Ähnlichkeiten der AS und Arteriosklerose hat die medikamentöse Therapie mit Statinen und ACE-Hemmern, welche bei der Arteriosklerose angewandt wird, in der AS-Therapie nicht den gewünschten Erfolg erbracht, das Fortschreiten der Erkrankung zu vermindern (Chan et al., 2010; Rosenhek et al., 2004; Rossebø et al., 2008). Medikamentös gibt es bisher keine Möglichkeit, die Prognose zu verbessern. Dennoch sollten Patienten, für die keine andere Therapieoption besteht, bei den ersten Anzeichen von Herzinsuffizienz medikamentös behandelt werden (Vahanian et al., 2012). Bei symptomatischer AS liegt die Ein-Jahresmortalität bei bis zu 50 % (Le-

on et al., 2010). Die medikamentöse Therapie entspricht der Therapie der Herzinsuffizienz nach leitliniengerechtem Stufenschema der ESC (McMurray et al.; 2012) entsprechend des NYHA-Stadiums und umfasst ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten (mittlerweile auch bei Patienten mit hochgradiger AS), β -Blocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten und Herzglykoside.

1.6.2 Operative Therapie

Der operative Aortenklappenersatz (AKE) ist der Goldstandard in der Therapie der hochgradigen, symptomatischen AS mit einer 30-Tagesmortalität von etwa 3 % (Iung et al., 2003). Verschiedene biologische und mechanische Prothesentypen stehen zur Verfügung, die alle mit Vor- und Nachteilen behaftet sind. Bei den mechanischen Prothesen besteht die Notwendigkeit der oralen Antikoagulation, einschließlich intensiven Monitorings und den damit verbundenen Blutungskomplikationen. Bei biologischen Prothesen stellt die begrenzte Haltbarkeit einen Nachteil dar (Möllmann et al., 2013). Da die Re-Operation die Mortalität nur wenig erhöht (Potter et al., 2005), entscheiden sich heute auch jüngere Patienten für eine biologische Klappe, um eine Antikoagulation zu vermeiden. Der Ablauf des operativen AKE ist weitgehend standardisiert und erfolgt nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine. In kardioplegischem Zustand werden die verkalkten Aortenklappensegel vollständig entfernt, daraufhin wird die Prothesengröße durch direktes „sizing“ ermittelt und eingesetzt (Möllmann et al., 2013).

Der Erfolg des operativen Eingriffes hängt unter anderem von der Anzahl und dem Schweregrad der Komorbiditäten der Patienten ab. Hohes Lebensalter, Vorhofflimmern, höherer New York Heart Association (NYHA)-Klasse, gleichzeitige Bypass-Operation, vorherige Herzoperationen und reduzierte linksventrikuläre Funktion sind wichtige Prädiktoren, die die operative Mortalität erhöhen (Culliford et al., 1991; Kvidal et al., 2000). Bei bis zu einem Drittel der Patienten, die von einem AKE profitieren würden, wird aufgrund des hohen operativen Risikos daher von einer Operation abgeraten (Iung et al., 2003).

1.7 Interventionelle Therapie

1.7.1 Ballonvalvuloplastie

Die Ballonvalvuloplastie, welche früher die einzige Option zur Behandlung inoperabler Patienten darstellte, wird heute nur noch als Überbrückungsmaßnahme bei hämodynamisch instabilen Patienten vor operativem oder interventionellem Klappenersatz empfohlen, oder bei Patienten die eine dringende Operation vor dem AKE benötigen (Roth et al., 1989; Tissot et al., 2011; Vahanian et al., 2012). Des Weiteren kann sie als palliative Maßnahme in Betracht gezogen werden, in Fällen bei denen weder interventionell noch operativ agiert werden kann (Vahanian et al., 2012).

Bei der Ballonvalvuloplastie wird die stenosierte Aortenklappe mit einem Ballonkatheter gedehnt bzw. "gesprengt". Das Langzeitüberleben nach Ballonvalvuloplastie weist jedoch eine Ein-Jahresmortalität von 35 - 45 % auf und ist somit nur zur Symptomlinderung geeignet (Otto et al., 1994).

1.7.2 Perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die eingeschränkten medikamentösen Therapieoptionen, welche das Überleben von Patienten mit hochgradiger AS nicht verbessern können, sowie die hohe Anzahl von Patienten, die einer kausalen Therapie in Form eines operativen Klappenersatzes Jahr für Jahr nicht zugeführt werden können, führten zu intensiven Bestrebungen bei der Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten.

Grundgedanke hierbei war es, den Aortenklappenersatz als minimalinvasiven Eingriff ohne die operativen Risiken zu ermöglichen, was durch die Weiterentwicklung der Katheter- und Stenttechnologie begünstigt wurde. Andersen et al. veröffentlichten 1992 erste Tierversuche, die eine technische Machbarkeit mit hämodynamischem Erfolg zeigten (Andersen et al., 1992).

Nach weiteren Tierversuchen gelang es Cribier et al. 2002, die erste Aortenklappe kathetergestützt über den antegraden, transvenös-transseptalen Weg zu implantieren (Cribier et al., 2002). Dieser relativ komplizierte antegrade Weg wurde durch die Einführung des retrograden, transarteriellen Zugangsweges über die Femoralarterie entgegen

dem Blutfluss, abgelöst und das Verfahren dadurch deutlich vereinfacht (Hanzel et al., 2005; Webb et al., 2006). Die damals schon vielversprechende neue Methode (Cribier et al., 2004; Grube et al., 2006; Webb et al., 2006) ist heute in 99 Zentren in Deutschland flächendeckend verfügbar (GKV-Spitzenverband, 2012).

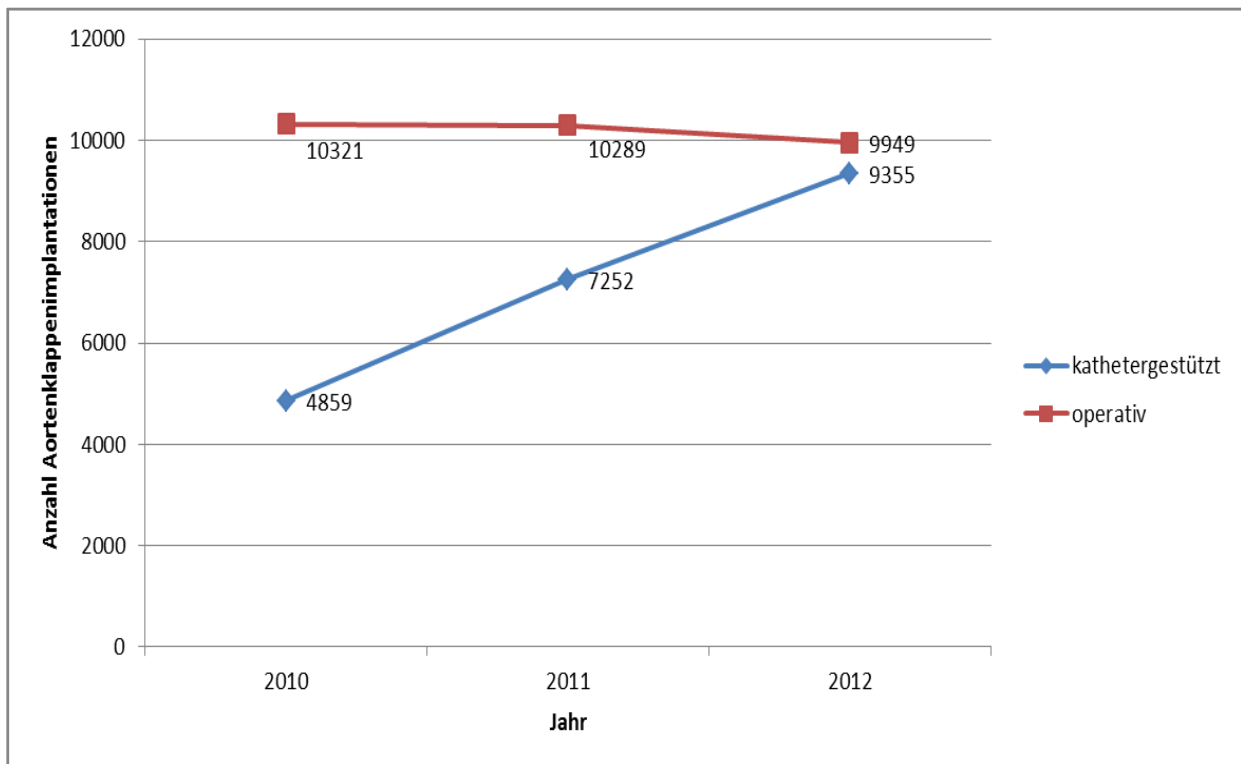


Abb. 1: Entwicklung kathetergestützter Aortenklappenimplanationen (TAVI) von 2010 bis 2012 (Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2012, AQUA-Institut)

Die Ergebnisse der PARTNER-Studie (Placement of Aortic Transcatheter Valves), die am 3. April 2011 anlässlich der Jahrestagung der American College of Cardiology (ACC) in New Orleans vorgestellt wurden, konnten zeigen, dass es sich bei TAVI um eine ebenbürtige Therapiealternative zum operativen AKE handelt, was Hochrisikopatienten betrifft. Bei der PARTNER-Studie handelt es sich um die erste industriegesponsorte, randomisierte Studie mit Vergleich TAVI (Edwards-Sapien-System) gegen operativen AKE (Kohorte A) bzw. der medikamentösen Standardtherapie (Kohorte B) bei inoperablen Patienten.

Die Ergebnisse der Kohorte B wurden bereits 2010 veröffentlicht und zeigten mit 30 % eine um 20 % geringere Ein-Jahres-Letalität nach TAVI als bei alleiniger medikamentöser Therapie (Leon et al., 2010).

Die Kohorte A umfasste 699 Risikopatienten mit einer hochgradigen AS, die trotz Vorerkrankungen und hohem Alter als geeignet für einen operativen Eingriff eingestuft wurden. Ziel der Teilstudie war es, anhand der Ein-Jahres-Sterberate die "Nicht-Unterlegenheit" der minimal-invasiven Methode zu beweisen. Nach 30 Tagen waren zwar weniger TAVI-Patienten verstorben, allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant. Nach einem Jahr aber glichen sich die Mortalitätsraten an (24,2 % nach TAVI und 26,8 % nach Operation). Damit war der definierte Endpunkt der Nichtunterlegenheit von TAVI im Vergleich zu operativem AKE erreicht.

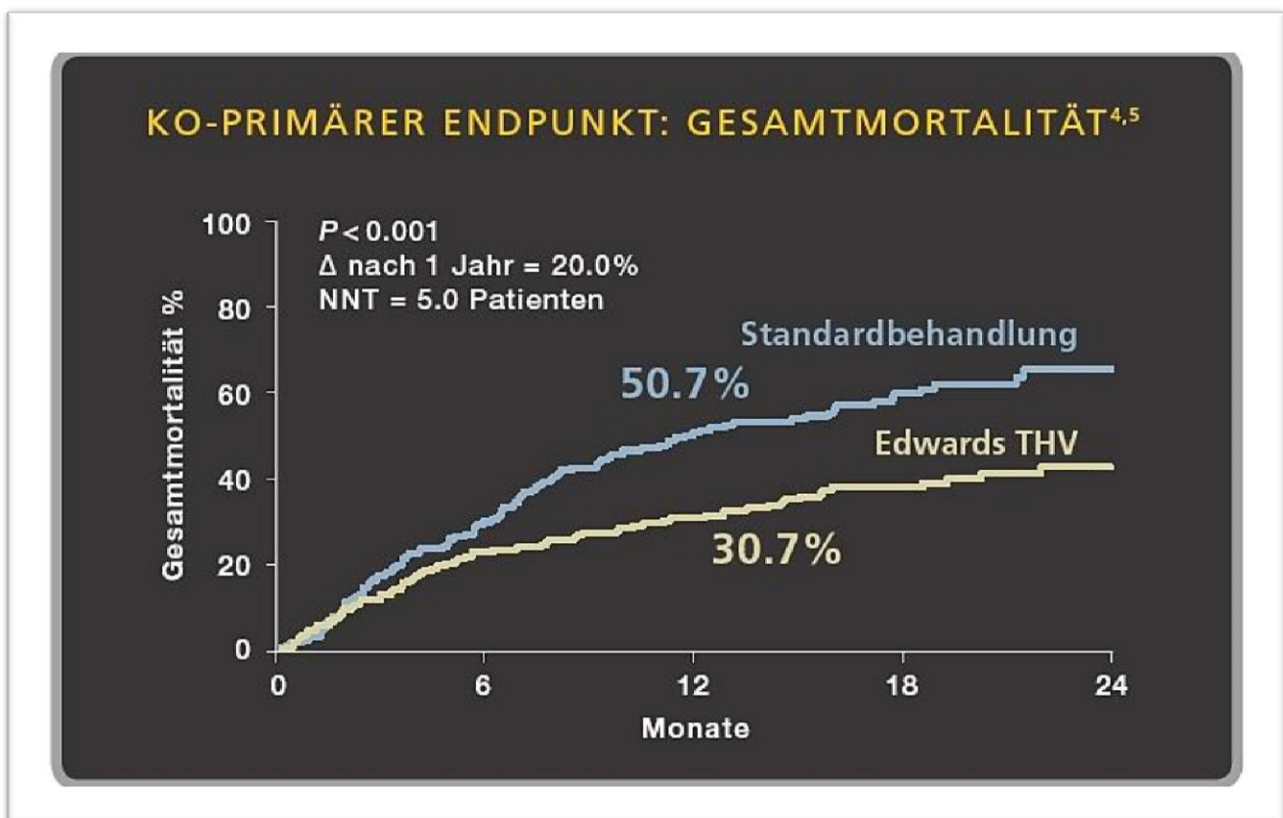


Abb. 2: PARTNER-Studie: Ergebnisse der Kohorte B im Vergleich der Ein-Jahres-Gesamtmortalität zwischen kathetergestützter Aortenklappenimplantation (Edwards THV) und chirurgischem Aortenklappenersatz (AVR). (Edwards Lifesciences, Irvine, USA)

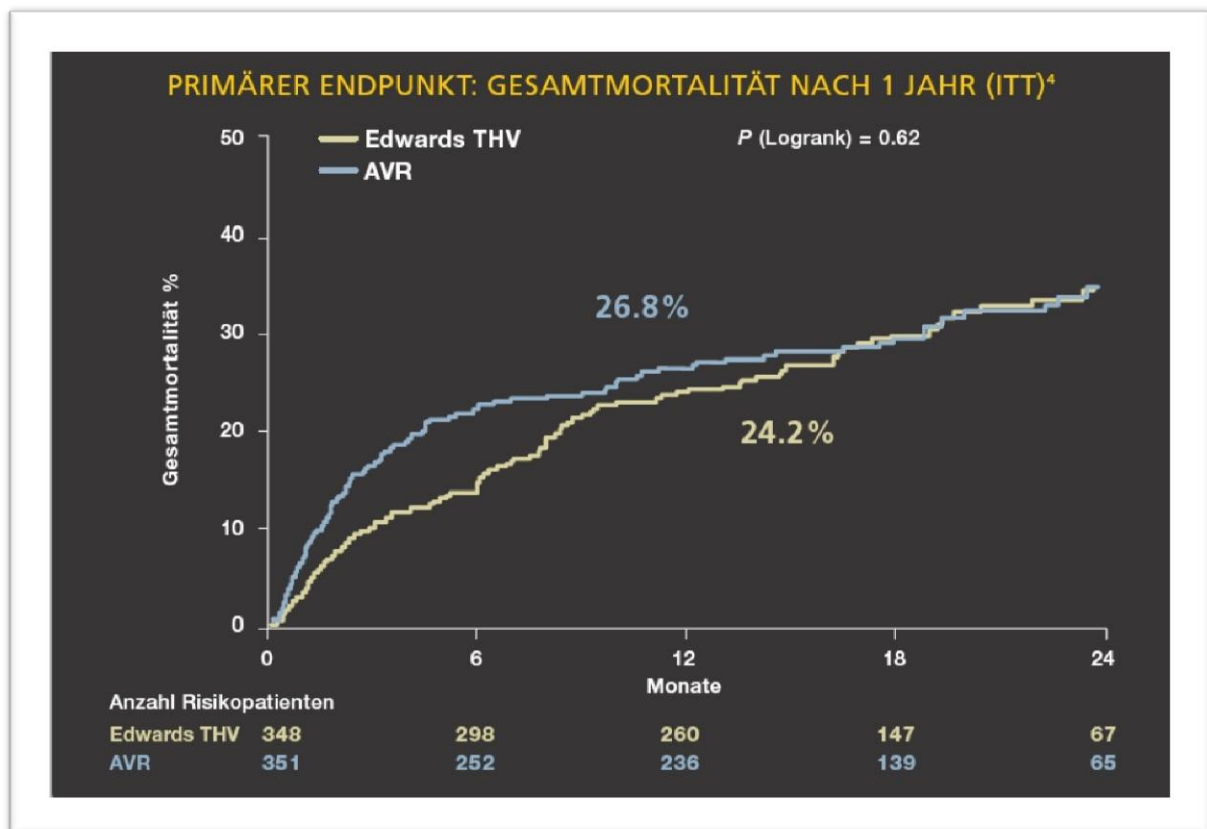


Abb. 3: PARTNER-Studie: Ergebnisse der Kohorte A im Vergleich der Ein-Jahres-Gesamtmortalität zwischen kathetergestützter Aortenklappenimplantation (Edwards THV) und chirurgischem Aortenklappenersatz (AVR). (Edwards Lifesciences, Irvine, USA)

Bisher haben fünf Aortenklappenprothesen die Conformité-Européenne (CE)-Zertifizierung erhalten. Neben der ballonexpandierbaren Edwards SAPIEN XT (Edwards Lifesciences Corporation) gibt es selbstexpandierende Prothesen wie die CoreValve® (Medtronic), SYMETIS ACURATE TA™ (Symetis), Direct Flow Medical® (Direct Flow Medical, Inc.) und JenaValve (JenaValve Technology GmbH). Die beiden Prothesen JenaValve und SYMETIS ACURATE TA™ sollen im Folgenden nicht weiter besprochen werden, da diese Modelle ausschließlich antegrad über einen transapikalen Zugangsweg implantierbar sind. Die retrograd implantierbare Version der SYMETIS ACURATE TA™ befindet sich allerdings momentan in einer CE-Zulassungsstudie.

Die Edwards SAPIEN XT-Prothese besteht aus einem etwa 14-19 mm langen Cobalt-Chrom-Stent und antikalzifizierend behandelten Rinderperikardklappensegeln. Sie ist in den Größen 23, 26 und 29 mm verfügbar und kann somit bei Annulusgrößen von 18 - 27 mm verwendet werden. Die Prothese kann sowohl retrograd als auch antegrad transapikal implantiert werden. Die Freisetzung der Klappe erfolgt unter tachykarder Schrittmacherstimulation durch eine Balloninsufflation.

Die CoreValve[®]-Prothese besteht aus einem etwa 5 cm hohen selbstexpandierenden Nitinolstent mit Schweineperikardklappensegeln. Sie ist in den Größen 23, 26, 29 und 31 mm erhältlich, der behandelbare Annulusdurchmesser beträgt 18 - 29 mm. Die Implantation der CoreValve[®]-Prothese erfolgt ausschließlich retrograd über die Arteria femoralis, die Arteria subclavia oder direkt transaortal.

Die Direct Flow Medical[®] besteht aus einer Polyester-Doppelringkonstruktion mit Rinderperikardklappensegeln. Sie ist in den Größen 25, 27 und 29 mm verfügbar. Der Rahmen kann nach retrograd, transfemoralem Einführen in den linken Ventrikel mit einem NaCl-Kontrastmittelgemisch unter Druck gefüllt und aufgeklappt werden. Nach Platzierung der Klappe im Bereich des Aortenklappenannulus wird das NaCl-Kontrastmittelgemisch durch ein schnell härtendes Polymer ersetzt, welches die Klappe in der optimalen Position sichert.

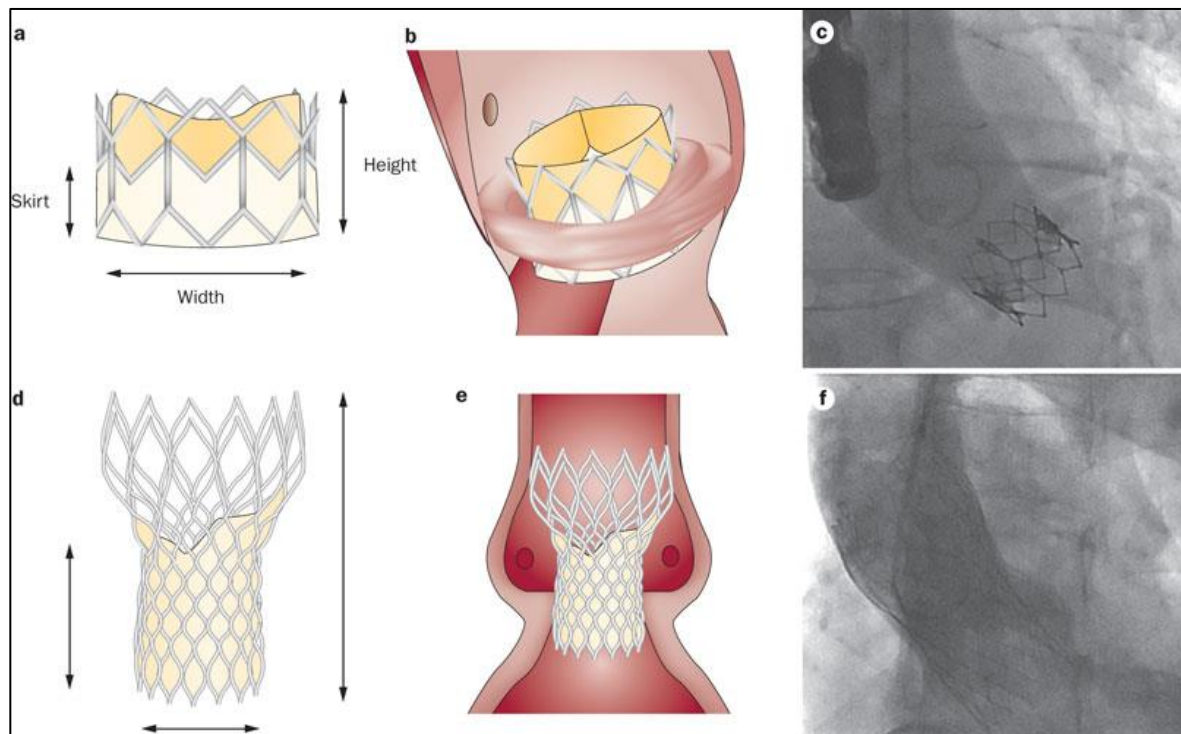


Abb. 4: Kommerziell erwerbliche Herzklappen in Deutschland im Modell und in vivo

a Edwards SAPIEN XT[®] - Aortenklappenprothese (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, USA) **b** Positionierung der Prothese in der Aortenwurzel **c** korrespondierende Aortographie **d** Medtronic CoreValve[®] - Aortenklappenprothese **e** Positionierung der Prothese in der Aortenwurzel **f** korrespondierende Aortographie (van der Boon et al., 2012)

Die retrograde Implantation erfolgt meist über die A. femoralis, bei schlechtem Gefäßzustand durch Arteriosklerose oder Kinking der Becken-Beingefäße kann alternativ die A. subclavia oder der direkte transaortale Zugang gewählt werden, letzterer spielt in der täglichen Praxis jedoch eine untergeordnete Rolle (Möllmann et al., 2013). Eine entsprechende Schleuse, die bis zu 24 French (= 8 mm) groß sein kann, wird unter Durchleuchtung bis in die distale abdominale Aorta vorgeschoben. Während der Prozedur wird außerdem transvenös ein rechtsventrikulärer temporärer Schrittmacher angelegt. Optional wird eine Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe vor der eigentlichen Klappenimplantation durchgeführt. Daraufhin wird die vorbereitete Klappenprothese mithilfe eines Einführsystems bis auf die Höhe des Aortenannulus vorgeschoben. Die genaue Positionierung der Prothese ist von großer Bedeutung und erfolgt unter wiederholter Kontrastmittelgabe in die Aortenwurzel und gegebenenfalls zusätzlich unter TEE-Kontrolle. Bei zu tiefer Im-

plantation kann es zur paravalvulären Insuffizienz kommen und die Gefahr, Reizleitungsstörungen zu generieren, steigt. Eine zu hohe Implantation kann zu einer Verletzung der Koronarostien führen (Möllmann et al., 2013). Die Freisetzung der Prothese erfolgt im Fall der selbstexpandierenden CoreValve[®]-Prothese durch Zurückziehen der Hülle am schlagenden Herzen, beziehungsweise bei der ballonexpandierbaren Edwards SAPIEN XT-Prothese durch Insufflation eines Ballons unter tachykarder Schrittmacherstimulation. Anschließend wird die Lage der implantierten Klappe durch eine Aortographie kontrolliert. Mögliche paravalvuläre Leckagen können bei korrekter Positionierung in den meisten Fällen durch eine Nachdilatation beseitigt werden. Da das Risiko von Gefäßverletzungen bei großlumigen Schleusen erhöht ist (Kahlert et al., 2009), sollte über eine kontralateral platzierte Schleuse eine Kontroll-Becken-Bein-Angiographie erfolgen. Nach Entfernung der arteriellen Schleuse wird die Punktionsstelle durch ein Nahtsystem oder chirurgisch verschlossen. Hinsichtlich des postoperativen Ergebnisses, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen transapikalem und transvaskulärem Zugangsweg (Johannson et al., 2011).

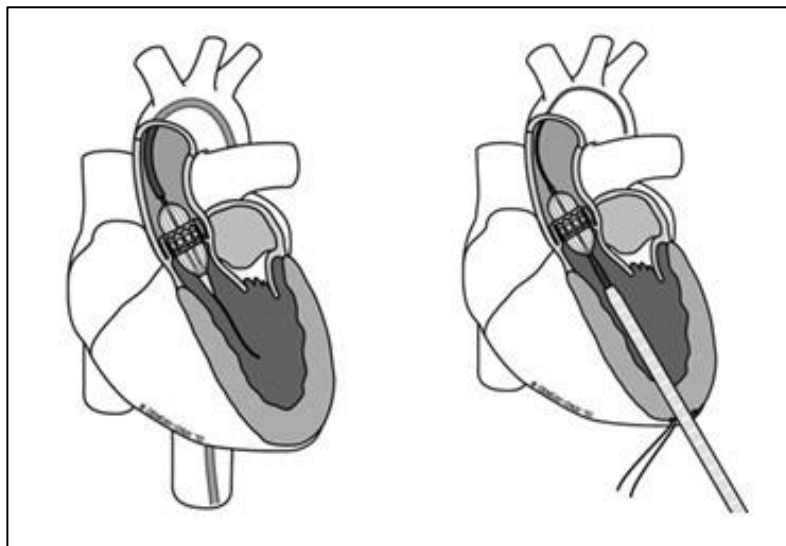


Abb. 5: Implantationstechniken kathetergestützter Aortenklappenimplantationen (TAVI) **links:** retrograd, transfemorale Zugangsroute über die Aorta, **rechts:** antegrad, transapikale Zugangsroute bei ballonexpandierbarer Klappe (Ferrari et al., 2010)

Nach aktuellen ESC-Leitlinien (Vahanian et al., 2012) sollte die Indikation für TAVI nach Beurteilung der Vor- und Nachteile durch ein interdisziplinäres Team („Herz-Team“), bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen, gestellt werden.

TAVI wird empfohlen für Patienten mit einer hochgradigen, symptomatischen AS, die laut „Herz-Team“ aufgrund schwerwiegender Komorbiditäten ungeeignet sind für einen operativen Klappenersatz (Vahanian et al., 2012). Zur Abschätzung des operativen Risikos wird häufig der 1999 veröffentlichte EuroSCORE (Roques et al., 1999) verwendet, welcher mittlerweile aktualisiert als EuroSCORE II verfügbar ist (Nashef et al., 2012). In die Berechnung gehen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, aber auch operative Faktoren mit ein.

Tab. 2: EuroSCORE II - Abschätzung der voraussichtlichen Operationssterblichkeit errechnet anhand von folgenden Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Variable	Erklärung
Alter	
Geschlecht	
Renale Funktionseinschränkung	Normal (GFR > 85 ml/min), mäßig (GFR 50-84 ml/min), schwer (GFR < 50 ml/min), Dialyse
Eingeschränkte Mobilität	Schwere Beeinträchtigung durch muskuloskelettale oder neurologische Dysfunktion
Arteriopathie	Klaudikation, Karotisverschluss oder Stenose > 50 %, vorangegangene oder geplante Intervention an Beinen, Aorta oder Karotiden
Kardiale Voroperation	
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Dauerhafter Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden
Aktive Endokarditis	Patient zum Operationszeitpunkt unter antibiotischer Therapie
Kritischer präoperativer Zustand	Ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern oder verhindertem plötzlichen Herztod, präoperative Herzdruckmassage, Beatmung, Inotropika, intraaortale Ballongegenpulsation, akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie < 10 ml/h)
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	
NYHA-Klasse	
Angina pectoris	
Linksventrikuläre Funktion	Ejektionsfraktion normal (> 50 %), mäßig (31-50 %), schwer (21-30 %), sehr schwer beeinträchtigt (< 20 %)
Stattgehabter Myokardinfarkt	Infarkt innerhalb der letzten 90 Tage
Pulmonale Hypertonie	Keine, moderat (31 - 55 mmHg), schwer (> 55 mmHg)
Dringlichkeit des Eingriffs	Elektiv, dringlich (Patient kann nicht entlassen werden), Notfall (Operation vor Beginn des nächsten Arbeitstages), „salvage“ (kardiopulmonale Reanimation vor Operationseinleitung)
Gewichtung des Eingriffs	Isolierte Bypass-Operation, jeder Eingriff außer isolierter Bypass-Operation, 2 Prozeduren, 3 Prozeduren
Operation an der thorakalen Aorta	

GFR = glomeruläre Filtrationsrate, NYHA= New York Heart Association

Ab einem Wert von $\geq 20\%$ wird TAVI als Option angesehen (Vahanian et al., 2012). Da der EuroSCORE dazu tendiert das operative Risiko zu überschätzen (Grossi et al., 2008), hilft die Verwendung des Society of Thoracic Surgeons (STS)-Risiko-Score bei einer genaueren Abschätzung (Dewey et al., 2008; Wendt et al., 2009).

Kontraindikationen für TAVI gemäß aktueller Leitlinien (Vahanian et al., 2012) sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Kontraindikationen für TAVI (European Society of Cardiology (ESC) und European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), (Vahanian et al., 2012)). Die Tabelle zeigt sowohl absolute als auch relative Kontraindikationen für TAVI.

Absolute Kontraindikationen

- Kein „Herz-Team“ oder Herzchirurgie verfügbar
- Eignung zur TAVI als Alternative zum chirurgischen AKE nicht von einem „Herz-Team“ bestätigt

Klinik:

- Geschätzte Lebenserwartung < 1 Jahr
- Verbesserung der Lebensqualität durch TAVI unwahrscheinlich aufgrund von Komorbiditäten
- Schwere primäre Erkrankung weiterer Herzklappen, die zur Symptomatik beitragen und nur chirurgisch behandelt werden können

Anatomie:

- Ungeeigneter Annulusdurchmesser (< 18 mm, > 29 mm)
- Thrombus im linken Ventrikel
- Aktive Endokarditis
- Erhöhtes Risiko für eine Koronarostienobstruktion (asymmetrisches Verkalkungsmuster, kleiner Abstand zwischen Annulus und Koronarostien, kleiner Aortensinus)
- Plaques mit beweglichen Thromben in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen
- Bei transvaskulärem Zugangsweg: ungeeignete Gefäßsituation (Größe, Verkalkung, Windungen)

Relative Kontraindikationen

- Bikuspidale oder nicht-kalzifizierte Aortenklappe
 - Unbehandelte koronare Herzerkrankung mit Revaskularisationsbedarf
 - Hämodynamische Instabilität
 - LVEF $< 20\%$
 - Bei transapikalem Zugangsweg: schwere pulmonale Erkrankung, nicht erreichbarer linksventrikulärer Apex
-

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

TAVI stellt für die Gruppe der Hochrisikopatienten, welche als inoperabel eingestuft wird, eine Behandlungsalternative mit einer prozeduralen Erfolgsrate von > 90 % dar (Leon et al., 2010; Piazza et al., 2008; Smith et al., 2011).

Die Hauptkomplikationen nach TAVI sind Schlaganfall (bis zu 5 %), Schrittmacherpflichtigkeit (bis zu 7 % nach ballonexpandierbaren, bis 40 % bei selbstexpandierenden Prothesen (Leon et al., 2010; Zahn et al., 2011)) und vaskuläre Komplikationen (bis zu 20 % (Smith et al., 2011; Leon et al., 2010)).

Nur etwa 1 - 2 % der Patienten benötigen postinterventionell notfallmäßig eine herzchirurgische Versorgung mit Thorakotomie aufgrund von Komplikationen (Thomas et al., 2010). Die Ein-Jahresüberlebensrate liegt bei etwa 60 - 80 % und hängt stark von den vorliegenden Komorbiditäten ab (Gurvitch et al., 2010; Leon et al., 2010; Thomas et al., 2011; Smith et al., 2011; Zahn et al., 2011).

Langzeitergebnisse für TAVI sind zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausreichend vorhanden. Nach zwei Jahren zeigte sich in einer Kaplan-Meier-Analyse kein Unterschied hinsichtlich der Mortalitätsrate nach TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE bei der Kohorte der PARTNER-Studie (33,9 % vs. 35,0 %; $p = 0,78$) (Kodali et al., 2012). Dieses Ergebnis konnte nach drei Jahren auf der Jahrestagung des American College of Cardiology im März 2013 bestätigt werden, mit einer Mortalitätsrate von 44,2 % nach TAVI im Vergleich zu 44,6 % nach chirurgischem AKE ($p = 0,483$).

1.8 Myocardial Injury

Myocardial injury (Myokardschädigung) ist eine häufige Folge kardiochirurgischer Eingriffe, welche mit einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert ist (Lurati Buse et al., 2009). Auch beim interventionellen Aortenklappenersatz kommt es zu myocardial injury, welche definiert ist durch einen signifikanten Anstieg kardialer Biomarker.

Ein periprozeduraler (< 72h nach TAVI) Myokardinfarkt (MI) ist nach den aktualisierten Valvular Academic Research Consortium-2 (VARC-2)-Kriterien (s. Tab. 4) definiert durch eine Kombination aus klinischen Faktoren und einem Anstieg der kardialen Biomarker Troponin I um das 15-fache oder Creatin-Kinase (CK)-MB um das 5-fache des oberen Referenzwertes (Kappetein et al., 2012). Der Anstieg der Herzenzyme ist bei transapikalem (TA) Zugang höher als bei transfemoralem (TF) Zugang (Barbash et al., 2013; Rodés-Cabau et al., 2011). Bei transapikaler TAVI kommt es allein durch die direkte Schädigung des Myokards beim Einführen des Katheters zu myocardial injury.

Mögliche pathomechanistische Ursachen der Myokardschädigung bei vaskulärem Zugangsweg liegen unter anderem im Verankerungsprozess der Klappenprothese im Aortenklappenannulus und dem Druck, der durch die Prothese auf das umliegende Gewebe ausgeübt wird. Andere prozedurbedingte Faktoren, die mit einer Freisetzung der Biomarker assoziiert sein können, sind die tachykarde Schrittmacherstimulation (rapid pacing) während der Implantation und auch die allgemeine Ischämie aufgrund der Hypotension, welche periprozedural auftritt sowie eventuell koronare Mikroembolisationen (Rodés-Cabau et al., 2011).

Tab. 4: Myokardinfarkt (MI) nach VARC-2-Definition (Kappetein et al., 2012). Die Definition für einen periprozeduralen MI ist eine Kombination aus klinischen Faktoren und einem Anstieg kardialer Biomarker im Serum

Periprozeduraler MI (≤ 72 h nach Prozedur):

Neu aufgetretene ischämische Symptome (z.B. Angina pectoris, Dyspnoe), oder neu aufgetretene Ischämiezeichen (z.B. ventrikuläre Arrhythmien, neue oder verschlechterte Herzinsuffizienz, neue ST-Streckenveränderungen, hämodynamische Instabilität, neue pathologische Q-Wellen in mindestens zwei Ableitungen, Nachweis von frischem Verlust funktionellen Myokards mittels bildgebender Verfahren oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen) UND

Erhöhte kardiale Biomarker im Serum (möglichst CK-MB) innerhalb von 72 h nach Prozedur, bestehend aus mindestens einer Materialprobe postprozedural mit einem Peak-Wert von $\geq 15 \times$ URL für Troponin oder $\geq 5 \times$ URL für CK-MB. Wenn der Baseline-Wert der kardialen Biomarker erhöht ist ($> 99.$ Perzentile), ist ein weiterer Anstieg um mindestens 50% postprozedural erforderlich UND der Spitzen-Wert muss den zuvor definierten Grenzwert übersteigen

Spontaner MI (> 72 h nach Prozedur)

Nachweis von Anstieg und/oder Abfall kardialer Biomarker (möglichst Troponin) mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile des URL, zusammen mit Nachweis myokardialer Ischämie mit mindestens einem der folgenden Kriterien:

Ischämiesymptome

- EKG-Veränderungen, die neu aufgetretene Ischämie anzeigen [neue ST-Streckenveränderungen oder neuer Linksschenkelblock]
- Neue pathologische Q-Wellen in mindestens zwei Ableitungen
- Bildgebender Nachweis von frischem Verlust funktionellen Myokards oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen

Plötzlicher, unerwarteter Herztod, häufig mit Symptomen, die mit einer Myokardischämie vereinbar sind und begleitet von mutmaßlich neuen ST-Hebungen oder neu aufgetretenem Linksschenkelblock und/oder Nachweis eines frischen Thrombus in der Koronangiographie und/oder Autopsie, aber aufgetretenem Tod vor Gewinnung einer Blutprobe, oder zu einer Zeit vor Vorhandensein kardialer Biomarker in der Blutbahn.

Pathologischer Nachweis eines akuten Myokardinfarktes

^aFrüher 10x und 5x für Troponin und CK-MB entsprechend.

2. Fragestellung

Myocardial injury nach TAVI, definiert durch einen signifikanten Anstieg kardialer Biomarker, stellt eine sehr häufige Folge des Eingriffes dar, die bei mehr als 90 % Patienten auftritt (Barbash et al., 2013; Carraba et al., 2013; Rodés-Cabau et al., 2011; Yong et al., 2012). Bei kardiochirurgischen Eingriffen und perkutanen Koronarinterventionen (PCI) ist das Auftreten einer periprozeduralen myocardial injury von prognostischer Bedeutung und mit einer erhöhten postoperativen Mortalität assoziiert (Thygesen et al., 2007).

Ob die periprozedurale myocardial injury nach TAVI auch einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat, und welche Faktoren den Myokardschaden im Einzelnen bedingen, ist bisher nur unzureichend, zum Teil auch mit widersprüchlichen Ergebnissen, untersucht worden (Rodés-Cabau et al., 2011; Yong et al., 2012).

Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit ist es daher die Bedeutung einer myocardial injury, definiert nach den aktualisierten VARC-2-Kriterien, in Bezug auf Inzidenz und Auftreten, mit Vergleich von selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappenprothesen, sowie im Hinblick auf den prognostischen Wert für das Gesamtergebnis zu untersuchen.

3. Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2010 bis April 2013 wurden prospektiv nach schriftlicher Einwilligung 282 konsekutive Patienten, die in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikum Bonn eine TAVI erhalten haben, für die Datenerhebung der vorliegenden Dissertation rekrutiert. Die Entscheidung zur TAVI wurde in einer interdisziplinären Herzkonferenz getroffen.

Die Prozedur verlief bei 276/282 (98 %) Patienten erfolgreich, es kam zu zwei (1 %) periprozeduralen Todesfällen nach Aortenannulusruptur und kardiogenem Schock. In vier Fällen (1 %) war eine Konversion zur kardiochirurgischen Operation am offenen Herzen notwendig aufgrund von Klappenembolisation (n = 2) und Perikardtamponade (n = 2). Patienten, die einer offenen Herzoperation unterzogen werden mussten, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da infolge des operativen Traumas von einer Myokardschädigung auszugehen war, welche zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt hätte.

Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten einer myocardial injury gemäß aktualisierter VARC-2 Kriterien (Kappetein et al., 2012). Sekundärer Endpunkt war die Gesamtmortalität nach einem Jahr. Informationen wurden von behandelnden Krankenhäusern oder Hausärzten gewonnen. Das Bonner TAVI-Register wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigt.

3.2 Prozedur

Zur Befundevaluation der Aortenklappenstenose sowie der anatomischen Gefäßverhältnisse erhielten die Patienten eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie, Lävokardiographie, Aortographie und Becken-Bein-Angiographie. Die Anatomie und Dimension der Aortenklappe wurden mittels dreidimensionaler (3D)-TTE und TEE erfasst; außerdem wurde eine Computertomographie (CT-Angio) zur Beurteilung der Zugangswege, des Klappenannulus und des Koronarostienabstandes gemacht. Des Weiteren erhielten die Patienten an prä-interventioneller Diagnostik im Rahmen des Bonner TAVI Registers einen Lungenfunktionstest, eine Spiroergometrie, ein Langzeit-EKG, eine Polygraphie, eine Doppleruntersuchung der Becken-Bein-Gefäße und der Carotiden, sowie eine MRT des Gehirns. Nach Vorstellung in der Herzkonferenz wurde die Indikation zur TAVI gestellt.

Alle Patienten erhielten vor dem Eingriff einen zentralen Venenkatheter mit zusätzlicher 7F-Schleuse für einen passageren Schrittmacher, einen Arterienkatheter und einen Blasenkatheeter. Die Patienten wurden mit 300 mg Clopidogrel, 500 mg ASS und 2 g Ceftriaxon prämediziert. Bei einem Serum-Kreatininwert von $\geq 1,3$ mg/dl wurde standardmäßig eine Natrium-Bicarbonat-Prophylaxe zur Verhinderung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie gemacht. Als Kontrastmittel wurde Visipaque 320 (GE Healthcare, München, Deutschland) benutzt. Die TAVI-Prozedur wurde unter lokaler Anästhesie in Kombination mit sedativer und analgetischer Medikation durchgeführt. Das Monitoring umfasste invasive arterielle Blutdruckmessung, Messung des zentralen Venendruckes, EKG und Pulsoxymetrie.

Der vaskuläre Zugang erfolgte in den meisten Fällen über die Arteria femoralis, in wenigen Fällen über die Arteria subclavia oder transaortal. Die Herzklappenprothese wurde in allen Fällen über den jeweiligen Zugangsweg retrograd implantiert. Hierbei wurde das Zugangsgefäß zunächst über die kontralaterale Seite mittels Kontrastmittelgabe visualisiert. Nach der Punktion wurde zumeist ein Nahtverschlussystem (Prostar XL Percutaneous Vascular Surgical System, Abbott Park, Illinois, USA) eingebracht, welches einen adäquaten Verschluss nach Beendigung der Prozedur sicherstellen soll.

Als nächstes wurde ein Pigtail-Katheter in die Aortenwurzel eingelegt, gegen einen linken Amplatzer-Katheter ausgetauscht und die native Aortenklappe mit einem geraden

hydrophilen Draht passiert, welcher nach Einwechseln eines langen gebogenen Stahldrahtes über einen Pigtail-Katheter durch einen steifen Führungsdraht ausgetauscht wurde. Über diesen Draht konnte eine großkalibrige Schleuse bis in die Aorta descendens vorgeschoben werden. Nun erfolgte optional bei tachykarder Schrittmacherstimulation eine Prädilatation der nativen Klappe in Form einer Ballonvalvuloplastie. Bei einigen Patienten wurden sowohl Prä- als auch Postdilatation nach Einsetzen der Prothese auf diese Art durchgeführt.

Die Platzierung der Klappenprothese erfolgte in der zuvor evaluierten optimalen Implantationsebene und wurde angiografisch bzw. mittels TEE überprüft. Bei Implantation der ballonexpandierbaren Edwards-SAPIEN-Prothese wurde erneut eine tachykarde Schrittmacherstimulation erforderlich. Die selbstexpandierende CoreValve-Prothese kann am schlagenden Herzen ohne Schrittmacher-Überstimulation schrittweise freigesetzt werden. Bei residuellen paravalvulären Leckagen in der Kontrollangiografie oder TEE nach Klappenimplantation erfolgten Korrekturmaßnahmen wie Postdilatation mittels Ballonvalvuloplastie oder die Implantation einer zweiten Klappenprothese (Valve-in-Valve-Methode). Bei Verwendung einer CoreValve-Prothese sind zudem nachträgliche Korrekturen der Platzierung der Prothese über einen sog. "Snare"-Katheter möglich.

Die gesamte Prozedur erfolgte hauptsächlich unter angiografischer Kontrolle mittels biplaner Röntgendurchleuchtung. Routinemäßiges TEE-Monitoring fand bei den lediglich analgosedierten Patienten nicht statt. Nach erfolgreicher Implantation und Kontroll-Becken-Bein-Angiographie wurde die Schleuse entfernt und die Punktionsstelle mit einem Gefäßverschlusssystem oder in sehr seltenen Fällen (z.B. Patient war Angehöriger von Jehovas Zeugen) chirurgisch verschlossen. Alle Patienten wurden nach dem Eingriff intensivmedizinisch überwacht, der Schrittmacher wurde für mindestens 48 Stunden belassen. Die Patienten werden nach Entlassung in einem umfassenden Nachsorgeprogramm weiterbetreut.

3.3 Labormethoden

Kardiales Troponin I (cTnI), Creatinkinase (CK), Creatin-Kinase MB (CK-MB) und N-terminales BNP (NT-proBNP) wurden vor TAVI, 1 h, 4 h, 24 h, 48 h, 72 h und 7 Tage danach bei allen Patienten bestimmt. Das Blut wurde vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn untersucht. Das Prinzip der Untersuchungsmethode ist ein Einschritt-Chemilumineszenz-Immunoassay nach dem Sandwich-Prinzip auf Basis der LOCI[®]-Technologie (CTNI Flex[®]/ CK Flex[®]/ MMB Flex[®]/ PBNP Flex[®] reagent cartridge, Hersteller: Siemens Healthcare Diagnostics GmbH Gerät: Dimension Vista, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH).

Die Referenzwerte am Universitätsklinikum Bonn für cTnI liegen bei 0 - 0,1 ng/ml, für CK-MB bei 0,5 – 3,6 ng/ml, basierend auf der 99. Perzentile in einer gesunden Population mit einem Variationskoeffizienten von $\leq 10\%$.

Gemäß der aktualisierten VARC-2 Definition ist bei einer Erhöhung der kardialen Biomarker cTnI um das 15-fache und bei CK-MB um das 5-fache innerhalb von 72 h nach Prozedur von einem periprozeduralen Myokardinfarkt die Rede. Ein cTnI-Wert von $> 1,5$ ng/ml oder ein CK-MB-Wert von > 18 ng/ml binnen 72 h nach TAVI definiert somit einen periprozeduralen MI. Bei im Voraus bestehenden erhöhten Werten ($> 99.$ Perzentile) muss der Ausgangswert um mindestens 50 % nach TAVI ansteigen und den oberen Referenzwert übersteigen (Kappetein et al., 2012).

3.4 Statistik

Für die statistischen Analysen wurden die Statistiksoftware PASW Statistics version 21.0.0.0.0 64-bit (IBM Corporation, Somers, NY, USA) und MedCalc version 11.1.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet. Zur Beschreibung der Daten wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung bei Normalverteilung und der Median und Interquartilsabstand, wenn keine Normalverteilung vorlag, verwendet. Stetige Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Diskrete Variablen werden in Form von Häufigkeiten oder Prozenten angegeben.

Um zwei Gruppen zu vergleichen, wurde bei stetigen Variablen der Student's t-Test benutzt. Beim Vergleich von mehr als zwei Stichproben kam der ANOVA oder der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Der Korrelationskoeffizient von Pearson und der Rangkorrelationskoeffizient von Spearman wurden als Maß für Zusammenhänge gewählt. Bei diskreten Variablen wurden der χ^2 -Test und der Exakte Fisher-Test verwendet. Um unabhängig mit Myokardschädigung zusammenhängende Faktoren zu ermitteln, wurde das multiple lineare Regressionsmodell angewandt.

Die Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf Myokardschädigung wurde unter Benutzung der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Als nichtparametrischer Test wurde der Log-Rang-Test eingesetzt, um statistische Unterschiede bezüglich der Mortalität festzustellen. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss anderer klinischer Kriterien auf die Myokardschädigung und Ein-Jahres-Mortalität untersucht. Alle Tests waren zweiseitig, ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Ausgangscharakteristika

276 Patienten mit einem hohen operativen Risiko für einen operativen Aortenklappenersatz erhielten im Zeitraum zwischen Januar 2010 und April 2013 einen erfolgreichen, interventionellen kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI).

Die Entscheidung zum Eingriff wurde entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien nach interdisziplinärer Konferenz von einem „Herz-Team“ getroffen. Die Studie umfasst 151 (54,7 %) männliche und 125 (45,3 %) weibliche Patienten.

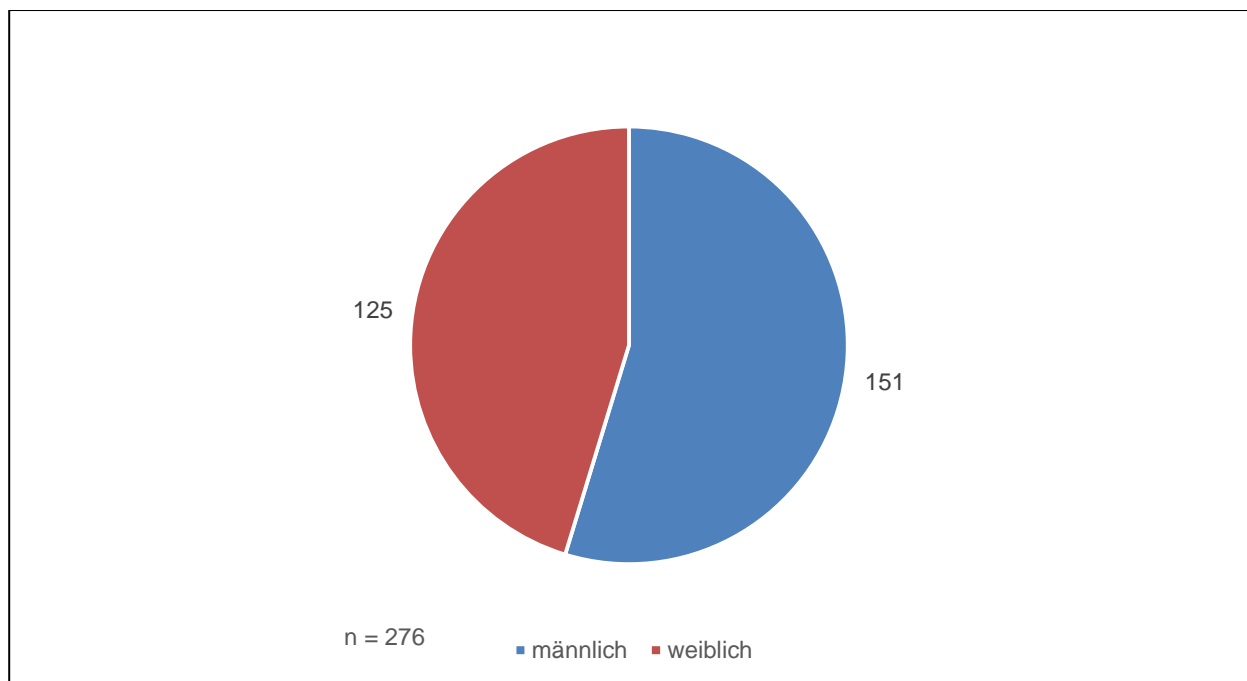


Abb. 6: Geschlechterverteilung der Patienten die einen interventionellen Aortenklappenersatz (TAVI) erhielten

Das mittlere Alter der Patienten betrug $80,9 \pm 6,2$ Jahre. 77 % der Patienten waren im Alter zwischen 75 und 89 Jahren, nur 4,3 % waren unter 70 Jahren.

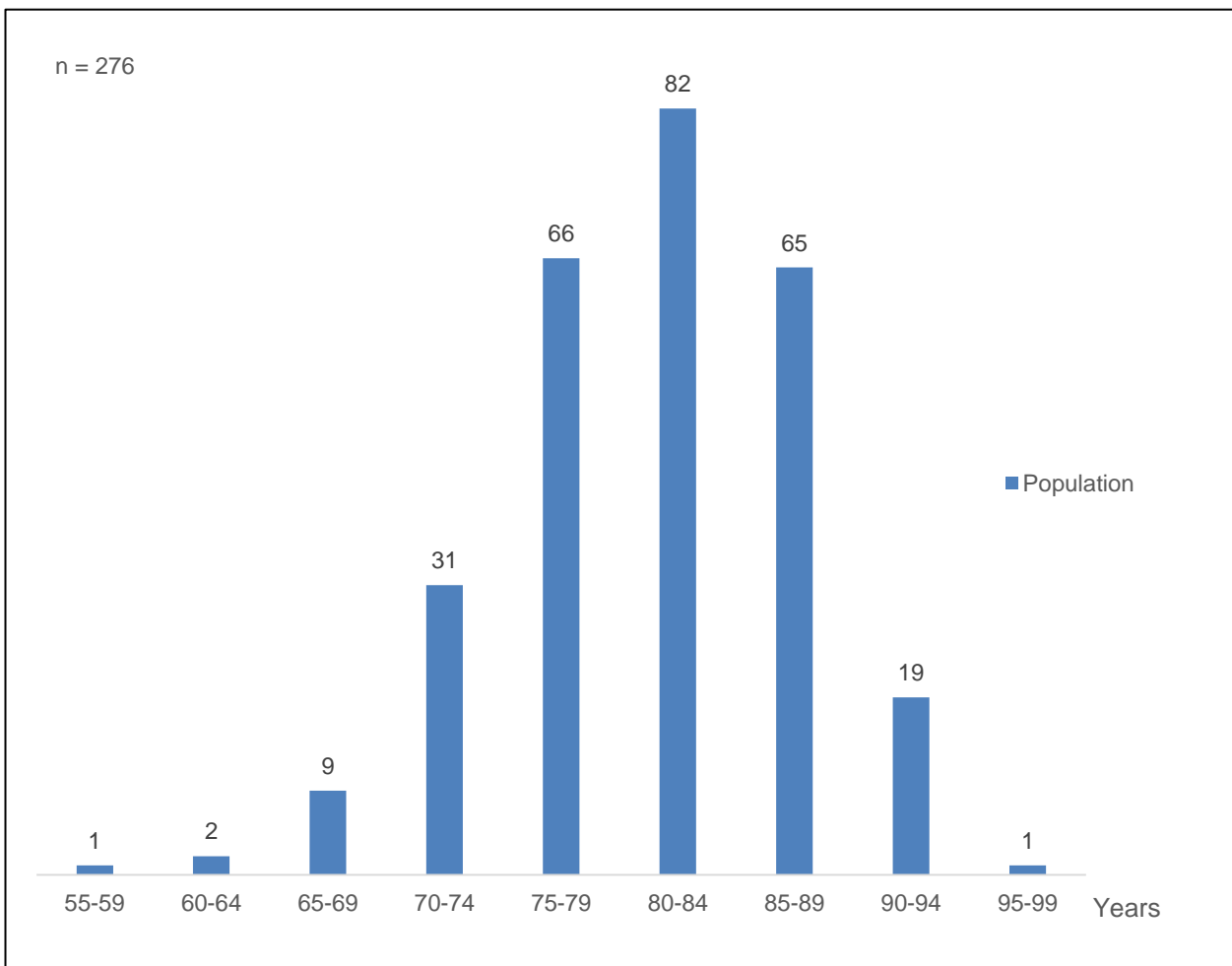


Abb. 7: Altersverteilung der Patienten die einen interventionellen Aortenklappenersatz (TAVI) erhielten

Das operative Risiko wurde mittels Logistic EuroSCORE und STS-Risikoscore abgeschätzt und ergibt Werte von $26,6 \pm 17,1$ bzw. $7,1$ ($4,6 - 11,5$). Der mittlere Ausgangswert für cTnI war $< 0,02$ ($0,02 - 0,05$) ng/ml und für CK-MB $< 1,3$ ($0,8 - 2,0$) U/l. Erhöhte Ausgangswerte für cTnI (oberhalb $0,02$ ng/mL) fanden sich bei $13,5\%$ der Patienten. Tabelle 5 zeigt die ausführlichen Ausgangscharakteristika des Patientengutes.

Tab. 5: Ausgangscharakteristika der Patienten, die vor TAVI erhoben wurden. Die Tabelle zeigt individuelle Charakteristika, Vorerkrankungen und Risikofaktoren

	Alle Patienten (n = 276)
Alter (Jahre)	80,9 ± 6,2
Männlich, n (%)	151 (54,7)
Weiblich, n (%)	125 (45,3 %)
Logistischer EuroSCORE (%)	26,6 ± 17,1
STS-Score (%)	7,1 (4,6 – 11,5)
Body mass index (kg/m²)	26,3 ± 4,8
LVEF (%)	49,5 ± 14,6
KÖF (cm²)	0,70 ± 0,17
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	42,2 ± 16,5
IVSd (mm)	1,59 ± 0,32
KHK, n (%)	179 (64,9)
Früherer MI, n (%)	41 (14,9)
Frühere ACB-OP, n (%)	44 (15,9)
Extrakardiale Arteriopathie, n (%)	98 (35,5)
COPD, n (%)	92 (33,3)
Pulmonale Hypertonie, n (%)	98 (35,5)
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	159 (58,2)
cTnI (ng/ml)	0,02 (0,02 - 0,05)
CK-MB (U/l)	1,30 (0,80 - 2,00)
NT-proBNP (pg/ml)	3238 (1112 - 9422)

(STS = Society of Thoracic Surgeons.; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KÖF = Klappenöffnungsfläche; IVSd = interventrikuläres Septum diastolisch; KHK = koronare Herzkrankheit; ACB-OP = aortokoronare Bypass-OP; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

Der vaskuläre Zugang erfolgte in den meisten Fällen über die Arteria femoralis (n = 261; 94,6 %), in wenigen Fällen über die Arteria subclavia (n = 13; 4,7 %) oder transaortal (n = 2; 0,7 %).

Eine periprozedurale myocardial injury (\leq 72h nach Prozedur) nach der VARC-2 Definition (Δ cTnI \geq 15xURL) trat bei 144 von 276 Patienten (52,2 %) innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI auf. Betrachtet man die auf CK-MB basierende Definition für myo-

cardial injury ($\Delta\text{CK-MB} \geq 5 \times \text{URL}$), waren 25 von 276 Patienten (9,1 %) betroffen. Für weitere Analysen wurde die auf cTnI-Werten basierende Definition für die Auswertung von myocardial injury verwendet, aber auch die Definition für myocardial injury in Bezug auf CK-MB-Spiegel wurde ausführlich berücksichtigt.

Bereits nach einer Stunde konnte bei Patienten mit myocardial injury ein signifikanter Anstieg der cTnI-Spiegel beobachtet werden. Die Ausgangswerte zeigten präprozedural keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von myocardial injury. Bis zum siebten Tag nach TAVI konnten jedoch bei Patienten mit myocardial injury signifikant erhöhte cTnI-Werte ($p < 0,001$) nachgewiesen werden.

Auch der CK-MB-Spiegel stieg bereits eine Stunde nach TAVI signifikant an ($p < 0,001$). Die Baseline-Werte für CK-MB bei Patienten, die myocardial injury vorwiesen, unterschieden sich ebenfalls nicht von denen, die keine myocardial injury entwickelten. Bis 48 h postinterventionell wiesen Patienten mit myocardial injury signifikant erhöhte CK-MB-Werten auf.

Creatinkinase-Spiegel waren bei Patienten mit myocardial injury schon vor der Prozedur erhöht ($p = 0,05$). Sie stiegen eine Stunde postinterventionell signifikant an ($p < 0,001$).

NT-proBNP war bei Patienten, bei denen keine myocardial injury auftrat, präinterventionell signifikant höher ($p < 0,001$) als bei denen, die eine myocardial injury aufwiesen (2392 (760 - 7,491) vs. 5019 (1762 - 10,825) pg/ml). Nach 24 Stunden kam es zu einem Ausgleich der Werte und bis Tag 7 bestanden keine signifikanten Unterschiede.

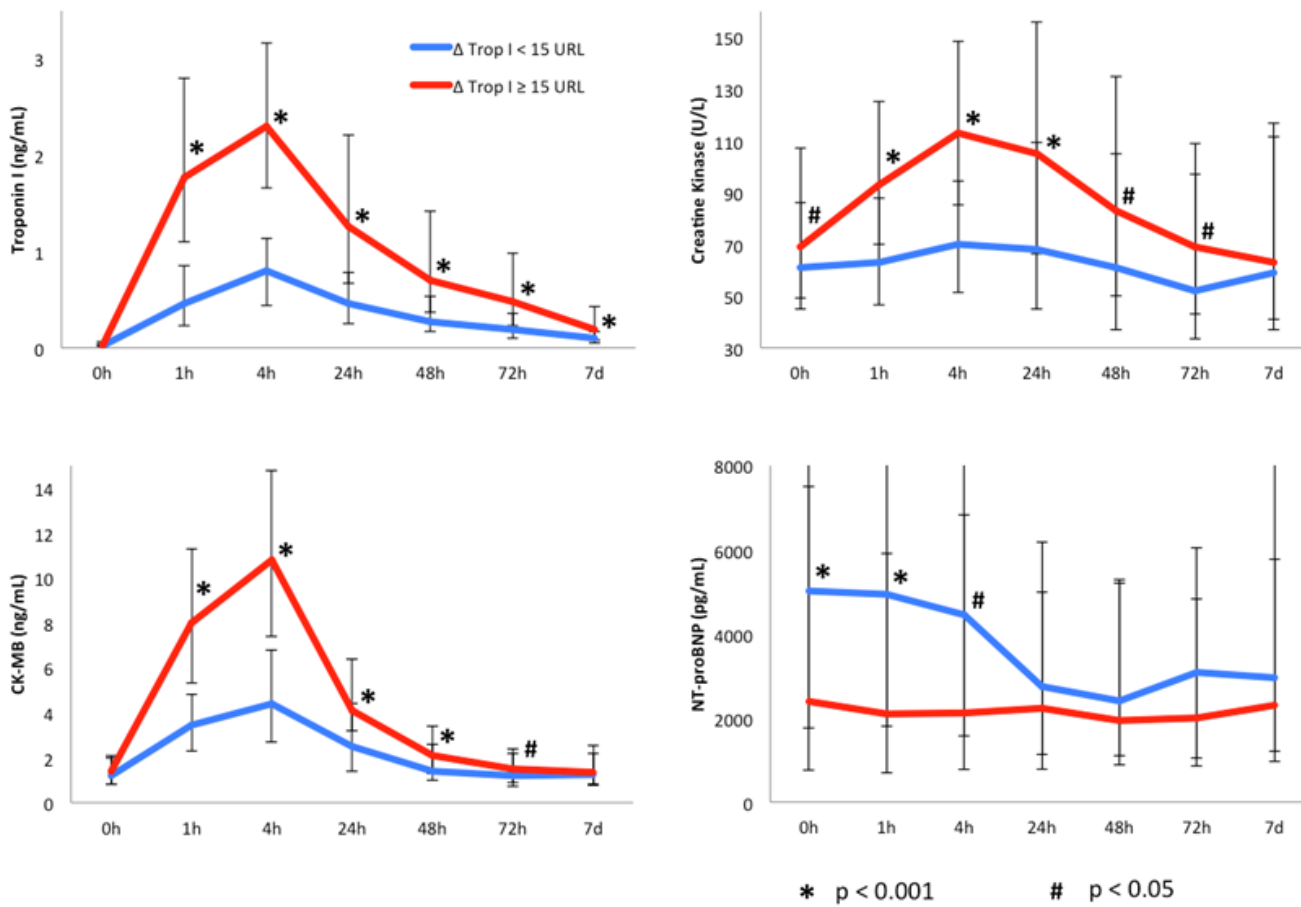


Abb. 8: Anstieg kardialer Biomarker im Serum in Bezug auf das Auftreten von periprozeduralem myocardial injury nach der auf cTnI basierenden VARC-2-Definition. Messung der Biomarker nach 0, 1, 4, 24, 48, 72 h und nach 7 d postinterventionell. Median von Troponin I, Creatinkinase, Creatinkinase-MB (CK-MB) und n-terminalem pro-brain natriuretischem Peptid (NT-pro-BNP) mit Interquartilsabstand entsprechend der Entwicklung von myocardial injury (cTnI-Maximalwert (> 1,5 ng/ml), der das Fünfzehnfache des oberen Referenzwertes überschreitet)

4.2 Prädiktoren für myocardial injury (Definition für kardiales Troponin I)

4.2.1 Baseline-Charakteristika (kardiales Troponin I)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war bei Patienten mit myocardial injury höher als bei Patienten ohne ($53,8 \pm 13,2 \%$ vs. $44,8 \pm 14,5 \%$; $p < 0,001$). Auch litten Patienten mit myocardial injury seltener an pulmonaler Hypertonie ($28,5 \%$ vs. $43,2 \%$; $p = 0,01$). Dementsprechend wiesen Patienten mit myocardial injury einen niedrigeren logistischen EuroSCORE auf, als die Patienten ohne myocardial injury ($24,3 \pm 15,6 \%$ vs. $29,2 \pm 18,2 \%$; $p = 0,02$).

Betrachtet man die Ausgangswerte der kardialen Biomarker cTnI und CK-MB, konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden in Bezug auf das Auftreten von myocardial injury. Die NT-proBNP-Spiegel vor TAVI waren bei Patienten, die keine myocardial injury erlitten, jedoch deutlich erhöht im Vergleich zu den Patienten, bei denen myocardial injury auftrat ($5019 (1112 - 9422)$ pg/ml vs. $2392 (760 - 7491)$ pg/ml; $p < 0,001$).

Die Vorstellung, dass Patienten mit einer ausgeprägteren Hypertrophie des interventrikulären Septums (IVSd) häufiger eine myocardial injury entwickeln, konnte nicht belegt werden ($p = 0,72$). Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zeigte in der univariaten Analyse einen nicht-signifikanten Trend ($p = 0,09$). Ein kardiochirurgischer Eingriff in Form eines Koronararterien-Bypasses (CABG) ebenso wie ein früherer Myokardinfarkt zeigten keine prädiktorischen Charakteristika.

Auch weitere untersuchte vorbestehende Komorbiditäten wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Hypertonie, extrakardiale Arteriopathien und chronische Niereninsuffizienz waren nicht mit der Entstehung von myocardial injury assoziiert. Die Baseline-Charakteristika sind ausführlich in Tabelle 6 aufgeführt.

Tab. 6: Baseline-Charakteristika in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition (cTnI). Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm SD oder Median mit Interquartilsabstand (Quartile 1 - Quartile 3).

	Alle Patienten (n = 276)	Δ cTnI < 15 x URL (n = 132)	Δ cTnI \geq 15 x URL (n = 144)	p-Wert
Alter (Jahre)	80,9 \pm 6,2	80,2 \pm 6,2	81,5 \pm 6,1	0,08
Männlich, n (%)	151 (54,7)	78 (51,7)	73 (48,3)	0,16
Logistischer Euro- SCORE (%)	26,6 \pm 17,1	29,2 \pm 18,2	24,3 \pm 15,6	0,02
STS-Score (%)	7,1 (4,6 - 11,5)	7,3 (4,6 - 11,7)	7,0 (4,5 - 10,6)	0,52
Body mass index (kg/m²)	26,3 \pm 4,8	26,4 \pm 5,2	26,2 \pm 4,5	0,75
LVEF (%)	49,5 \pm 14,6	44,8 \pm 14,5	53,8 \pm 13,2	< 0,001
KÖF (cm²)	0,70 \pm 0,17	0,71 \pm 0,17	0,70 \pm 0,16	0,52
Mittlerer Druckgra- dient (mmHg)	42,2 \pm 16,5	41,3 \pm 16,1	43,0 \pm 16,8	0,39
IVSd (mm)	1,59 \pm 0,32	1,6 \pm 0,32	1,59 \pm 0,31	0,72
KHK, n (%)	179 (64,9)	79 (44,1)	100 (55,9)	0,09
Früherer MI, n (%)	41 (14,9)	19 (46,3)	22 (53,7)	0,84
Frühere ACB-OP, n (%)	44 (15,9)	21 (47,7)	23 (52,3)	0,99
Extrakardiale Arte- riopathie, n (%)	98 (35,5)	44 (44,9)	54 (55,1)	0,47
COPD, n (%)	92 (33,3)	49 (53,3)	43 (46,7)	0,2
Pulmonale Hyper- tonie, n (%)	98 (35,5)	57 (58,2)	41 (41,8)	0,01
Chronische Nieren- insuffizienz, n (%)	159 (58,2)	81 (50,9)	78 (49,1)	0,31
cTnI (ng/ml)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,02 (0,02 - 0,04)	0,02 (0,02 - 0,06)	0,58
CK-MB (U/l)	1,30 (0,80-2,00)	1,20 (0,80-2,00)	1,4 (0,80-2,13)	0,52
NT-proBNP (pg/ml)	3238 (1112 - 9422)	5019 (1762 - 10825)	2392 (760 - 7491)	< 0,001

(STS = Society of Thoracic Surgeons; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KÖF = Klappenöffnungsfläche; IVSd = interventrikuläres Septum diastolisch; KHK = koronare Herzkrankheit; ACB = aortocoronarer Bypass ; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

4.2.2 Prozedurbedingte Faktoren (kardiales Troponin I)

Betrachtet man die prozedurbedingten Faktoren, die eine mögliche Myokardschädigung begünstigen, so spielte unter anderem der gewählte Prothesentyp eine Rolle. Patienten, denen eine selbstexpandierende CoreValve-Klappenprothese implantiert wurde, entwickelten signifikant häufiger myocardial injury als Patienten, die eine ballonexpandierbare Edwards-SAPIEN-Klappe erhielten (Medtronic CoreValve 55,1 % vs. Edwards SAPIEN 35,7 %; $p = 0,02$). Außerdem waren die medianen cTnI-Spiegel bei Patienten mit CoreValve-Prothese vom ersten bis zum siebten Tag signifikant höher (siehe Abb. 9).

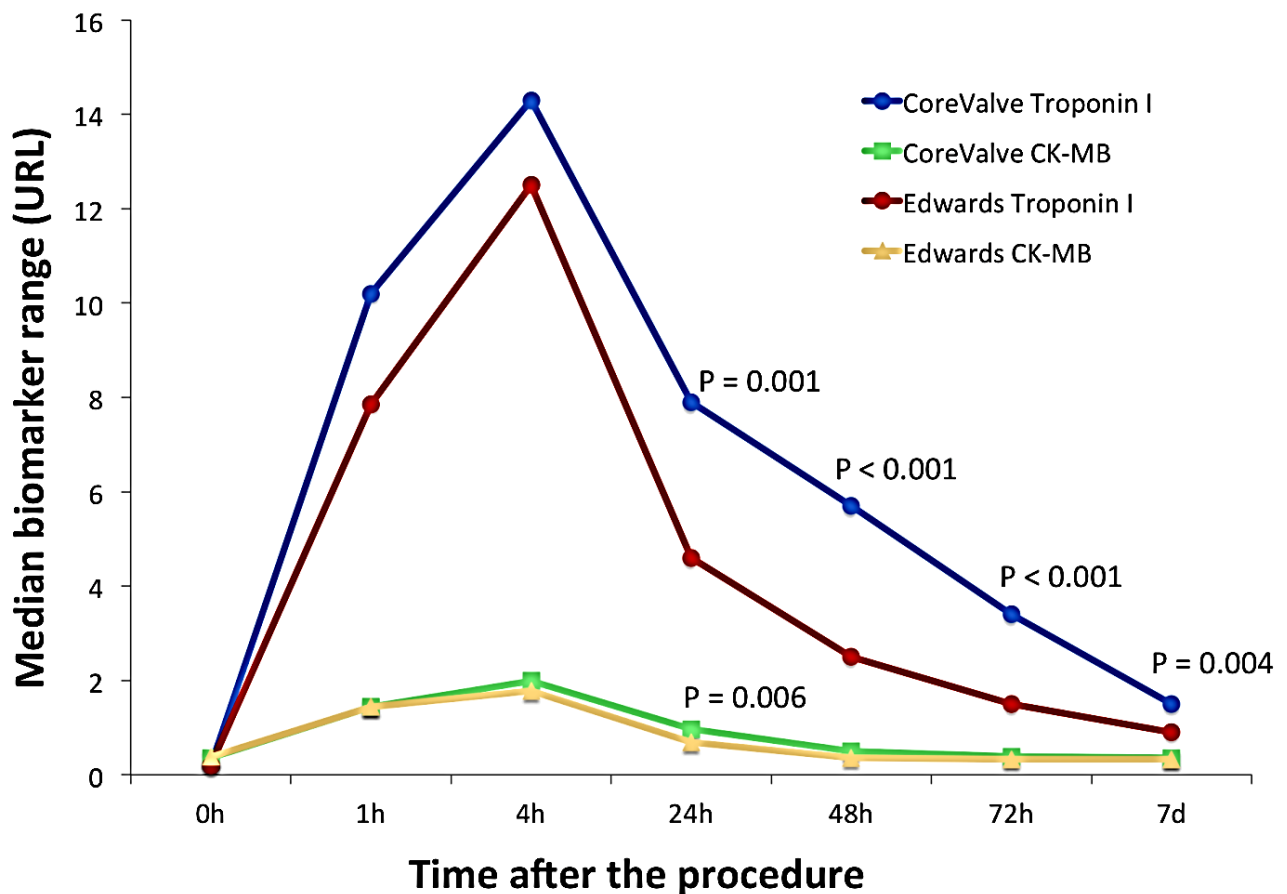


Abb. 9: Zeitpunkte des Biomarkeranstiegs bei Betrachtung des Prothesentyps. Vergleich zwischen selbstexpandierender CoreValve-Prothese und ballonexpandierbarer Edwards-SapienXT-Prothese (URL = oberer Referenzwert)

Eine längere Interventionsdauer (75,0 min (60,0 - 95,0) vs. 62,0 min (48,0 - 80,0); $p = 0,001$) führte zur Entwicklung von myocardial injury, ebenso wie das Ausmaß an oversizing der Klappenprothese, ausgedrückt durch einen höheren Cover Index ($15,1 \pm 5,9$ vs. $13,3 \pm 5,4$; $p = 0,01$). Der Cover Index nach der Definition von Détaint et al. dient als Maß für das Annulus-Prothesen-Oversizing:

$$100 \times \frac{(\text{Prothesendurchmesser} - \text{TEE Annulusdurchmesser})}{\text{Prothesendurchmesser}}$$

Die anhand von Herzkatheterfilmen gemessene Implantationstiefe der Klappe hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Entstehen von myocardial injury ($p = 0,34$). Bei 166 Patienten (60,1 %) erfolgte eine Prädilatation der Aortenklappe, bei 81 Patienten (29,3 %) wurde die implantierte Klappenprothese postdilatiert. Prä- und Postdilataion der nativen Aortenklappe bzw. Prothese zeigten jedoch keine Assoziation mit dem Auftreten von myocardial injury ($p = 0,37$ bzw. $p = 0,09$). Der gewählte Zugangsweg über die A. femoralis, A. subclavia oder direkt über die Aorta wiesen ebenfalls keine signifikante Korrelation mit myocardial injury auf ($p = 0,19$).

Tab. 7: Prozedurbedingte Faktoren in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition bezogen auf den kardialen Biomarker kardiales Troponin I (cTnI)

	Alle Patienten (n = 276)	Δ cTnI < 15xURL (n = 132)	Δ cTnI ≥ 15xURL (n = 144)	p-Wert
Zugangsweg				0,19
A.femoralis, n (%)	261 (94,6)	128 (49,0)	133 (51,0)	
A.subclavia, n (%)	13 (4,7)	3 (23,1)	10 (76,9)	
Aorta, n (%)	2 (0,7)	1 (50)	1 (50)	
Prothesentyp				0,02
Medtronic CoreValve, n (%)	234 (84,8)	105 (44,9)	129 (55,1)	
Edwards-SAPIEN, n (%)	42 (15,2)	27 (64,3)	15 (35,7)	
Prothesengröße				0,97
23mm, n (%)	19 (6,9)	8 (42,1)	11 (57,9)	
26mm, n (%)	89 (32,2)	43 (48,3)	46 (51,7)	
29mm, n (%)	118 (42,8)	57 (48,3)	61 (51,7)	
31mm, n (%)	50 (18,1)	24 (48,0)	26 (52,0)	
Durchmesser An- nulus (mm)	24,0 ± 2,6	24,3 ± 2,6	23,8 ± 2,6	0,10
Cover Index* (%)	14,2 ± 5,7	13,3 ± 5,4	15,1 ± 5,9	0,01
Prädilatation, n (%)	166 (60,1)	83 (50,0)	83 (50,0)	0,37
Postdilatation, n (%)	81 (29,3)	32 (39,5)	49 (60,5)	0,08
Pacing runs (no.)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0,85
Implantationstiefe (mm)	9,1 (6,5 - 11,8)	8,6 (5,9 - 11,4)	9,0 (6,7 - 12,0)	0,34
Dauer des Eingriffs (min)	68,0 (52,5 - 90)	62,0 (48,0 - 80,0)	75,0 (60,0 - 95,0)	0,001
IVSd (mm)	1,59 ± 0,32	1,60 ± 0,32	1,59 ± 0,31	0,72

*Cover index nach Détaint et al.: $100 \times ([\text{Prothesendurchmesser} - \text{TEE Annulusdurchmesser}] / \text{Prothesendurchmesser})$, (IVSd = intraventrikuläre Septumdicke diastolisch)

4.2.3 Periprozedurale Komplikationen (kardiales Troponin I)

Periprozedurale Komplikationen bei TAVI umfassten unter anderem vaskuläre Komplikationen, Schlaganfall, Myokardinfarkt, dauerhafte Herzschrittmacherabhängigkeit, paravalvuläre Leckagen (PAR) und akutes Nierenversagen. Die genannten Komplikationen wurden analysiert, zeigten aber keine relevante Assoziation mit myocardial injury nach TAVI.

Tab. 8: Klinisches outcome bezüglich des Auftretens von myocardial injury nach VARC-2-Definition bezogen auf den kardialen Biomarker kardiales Troponin I (cTnI)

	Alle Patienten (n = 276)	Δ cTnI < 15xURL (n = 132)	Δ cTnI ≥ 15xURL (n = 144)	p-Wert
Apoplex, n (%)	6 (2,2)	1 (16,6)	5 (83,3)	0,12
Myokardinfarkt, n (%)	1 (0,4)	0 (0)	1 (100)	0,16
Große vaskuläre Komplikation, n (%)	17 (6,2)	7 (41,2)	10 (58,8)	0,57
Schrittmacherimplantation, n (%)	48 (17,4)	18 (37,5)	30 (62,5)	0,12
PAR >°II, n (%)	21 (7,6)	9 (42,9)	12 (57,1)	0,65
Akutes Nierenversagen, n (%)	54 (19,8)	22 (40,7)	32 (59,3)	0,26
30-Tages-Mortalität, n (%)	14 (5,1)	8 (57,1)	6 (42,9)	0,47
1-Jahres-Mortalität, n (%)	63 (22,8)	35 (55,5)	28 (44,5)	0,16

(PAR = paravalvuläre Regurgitation)

4.2.4 Unabhängige Variablen assoziiert mit myocardial injury (cTnI)

Um unabhängige Prädiktoren für eine myocardial injury zu identifizieren wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, in der sowohl Baseline-Charakteristika als auch prozedurbedingte Einflussgrößen betrachtet wurden. Es wurden die Einflussfaktoren Alter, Prävalenz einer KHK, pulmonale Hypertonie, IVSd, LVEF, Prä- und Postdilatation, Anzahl der pacing-runs, die Verwendung einer selbstexpandierenden Klappenpro-

these, Cover Index, maximale Implantationstiefe, Dauer des Eingriffs, akutes Nierenversagen und mehr als leichtgradige PAR auf Korrelation untersucht.

Als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung von myocardial injury stellten sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Regressionskoeffizient B (B) 0,014; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,010-0,018), die Verwendung der selbstexpandierenden CoreValve Herzklappenprothese (B 0,209; 95 %-KI 0,029 - 0,390), die Dauer des Eingriffes (B 0,004; 95 %-KI 0,002-0,006), und eine mehr als leichtgradige PAR (B 0,317; 95 %-KI 0,081 - 0,554) dar. Außerdem korrelierte das Ausmaß des oversizing, widergespiegelt im Cover Index, als unabhängiger Prädiktor (B 1,752; 95%-KI 0,558 - 2,947) (s.Tab.9).

Tab. 9: Multivariate Regressionsanalyse der Abhängigkeit von myocardial injury mit individuellen Charakteristika ($R^2 = 0,28$)

	Regressionskoeffizient B (95 %-Konfidenzintervall)	p-Wert
Dauer der Prozedur (min)	0,004 (0,002 - 0,006)	< 0,001
PAR >°II	0,317 (0,081 - 0,554)	0,009
Cover Index (%)	1,752 (0,558 - 2,947)	0,004
Selbstexpandierende Prothese	0,209 (0,029 - 0,390)	0,02
LVEF (%)	0,014 (0,010 - 0,018)	< 0,001

(PAR = paravalvuläre Regurgitation; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

4.3 Prädiktoren für myocardial injury (Definition für Creatinkinase-MB)

4.3.1 Baseline-Charakteristika (Creatinkinase-MB)

Für die im Folgenden aufgeführten Analysen wurde die VARC-2 Definition, basierend auf der CK-MB, zugrunde gelegt ($\Delta\text{CK-MB} \geq 5\text{URL}$ innerhalb von 72 h). Betrachtet man die CK-MB-Spiegel, entwickelten nur 27 Patienten (9,8 %) eine periprozedurale myocardial injury.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bei den Ausgangscharakteristika von Patienten mit Entwicklung von myocardial injury im Vergleich zu denen ohne gezeigt werden. Die LVEF war zwar bei Patienten, die myocardial injury entwickelten höher, allerdings nicht signifikant ($p = 0,39$). Auch der logistische EuroSCORE zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne myocardial injury in Bezug auf die Entstehung ($p = 0,84$).

Bei Betrachtung der Vorerkrankungen und Komorbiditäten wie KHK, MI, CABG, extrakardiale Arteriopathie und COPD zeigte sich auch keine signifikante Korrelation mit der Entstehung von myocardial injury.

Tab. 10: Baseline-Charakteristika in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition (CK-MB). Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm SD oder Median mit Interquartilsabstand (Quartile 1 - Quartile 3)

	Alle Patienten (n = 276)	ΔCK-MB < 5 x URL (n = 249)	ΔCK-MB \geq 5 x URL (n = 27)	p-Wert
Alter (Jahre)	80,9 \pm 6,2	80,7 \pm 6,2	82,4 \pm 5,5	0,19
Männlich, n (%)	151 (54,7)	135 (89,4)	16 (10,6)	0,62
Logistischer Euro- SCORE (%)	26,6 \pm 17,1	26,5 \pm 16,8	27,2 \pm 20,0	0,84
STS-Score (%)	7,1 (4,6-11,5)	7,1 (4,7-11,5)	6,9 (4,2-10,6)	0,61
Body Mass Index (kg/m²)	26,3 \pm 4,8	26,5 \pm 4,9	24,6 \pm 3,4	0,06
LVEF (%)	49,5 \pm 14,6	49,3 \pm 14,6	51,8 \pm 14,4	0,39
KÖF (cm²)	0,70 \pm 1,7	0,70 \pm 1,7	0,70 \pm 1,8	0,98
Mittlerer Druckgra- dient (mmHg)	42,2 \pm 16,5	42,1 \pm 16,6	43,0 \pm 15,8	0,79
KHK, n (%)	179 (64,9)	163 (91,1)	16 (8,9)	0,52
Früherer MI, n (%)	41 (14,9)	38 (92,7)	3 (7,3)	0,47
Frühere ACB-OP, n (%)	44 (15,9)	41 (93,2)	3 (6,8)	0,47
Extrakardiale Arte- riopathie, n (%)	98 (35,5)	88 (89,8)	10 (10,2)	0,89
COPD, n (%)	92 (33,3)	83 (90,2)	9 (9,8)	1,00
Pulmonale Hyper- tonie, n (%)	98 (35,5)	88 (89,8)	10 (10,2)	0,86
Chronische Nieren- insuffizienz, n (%)	159 (58,2)	144 (90,6)	15 (9,4)	0,95
cTnl (ng/ml)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,02 (0,02 - 0,06)	0,62
CK-MB (U/l)	1,30 (0,80 - 2,00)	1,20 (0,70 - 2,00)	1,90 (1,20 - 2,45)	0,01
NT-proBNP (pg/ml)	3238 (1112 - 9422)	3149 (1220 - 9128)	3950 (746 - 11059)	0,95

(STS = Society of Thoracic Surgeons,; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KÖF = Klappenöffnungsfläche; IVSd = interventrikuläres Septum diastolisch; KHK = koronare Herzkrankheit; ACB = aortocoronarer Bypass; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

4.3.2 Prozedurbedingte Faktoren (Creatinkinase-MB)

Die prozedurbedingten Faktoren, welche auf einen möglichen Einfluss auf die Entstehung von myocardial injury untersucht wurden, zeigten alle keine statistisch signifikante Korrelation.

Auch die Implantation einer selbstexpandierenden CoreValve-Prothese, im Vergleich mit der ballonexpandierbaren EdwardsSAPIEN-Prothese, führte nicht zu signifikant mehr myocardial injury, wie das bei Verwendung der VARC-2-Definition für myocardial injury basierend auf cTnI-Werten der Fall war ($p = 0,95$).

Die längere Dauer des Eingriffes spielte ebenfalls, anders als bei Verwendung der cTnI-Definition, keine Rolle hinsichtlich der Entstehung von myocardial injury ($p = 0,07$).

Auch das Maß an oversizing, ermittelt durch den Cover Index, zeigte bei Verwendung der CK-MB-Definition keine statistische Bedeutung für die Entwicklung von myocardial injury ($p = 0,38$). Die Analyse der prozedurbedingten Faktoren in Bezug auf das Auftreten von myocardial injury findet sich ausführlich in Tabelle 11.

Tab. 11: Prozedurbedingte Faktoren in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition, bezogen auf den kardialen Biomarker Creatin-Kinase MB (CK-MB)

	Alle Patienten (n = 276)	ΔCK-MB < 5 x URL (n = 249)	Δ CK-MB ≥ 5 x URL (n = 27)	p-Wert
Zugangsweg				0,71
A.femoralis, n (%)	261 (94,6)	236 (90,4)	25 (9,6)	
A.subclavia, n (%)	13 (4,7)	11 (84,6)	2 (15,4)	
Aorta, n (%)	2 (0,7)	2 (100,0)	0 (0,0)	
Prothesentyp				0,95
Medtronic CoreValve, n (%)	234 (84,8)	211 (90,2)	23 (9,8)	
Edwards-SAPIEN, n (%)	42 (15,2)	38 (90,5)	4 (9,5)	
Prothesengröße				0,25
23mm, n (%)	19 (6,9)	15 (78,9)	4 (21,1)	
26mm, n (%)	89 (32,2)	82 (92,1)	7 (7,9)	
29mm, n (%)	118 (42,8)	105 (89,0)	13 (11,0)	
31mm, n (%)	50 (18,1)	47 (94,0)	3 (6,0)	
Durchmesser Annulus (mm)	24,0 ± 2,6	24,1 ± 2,6	23,4 ± 2,7	0,19
Cover Index* (%)	14,2 ± 5,7	14,1 ± 5,7	15,2 ± 5,9	0,38
Prädilatation, n (%)	166 (60,1)	154 (92,8)	12 (7,2)	0,08
Postdilatation,n (%)	81 (29,3)	72 (88,9)	9 (11,1)	0,63
Pacing runs (no.)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (0 - 2)	0,54
Maximale Implan- tationstiefe (mm)	9,1 (6,5 - 11,8)	8,7 (6,5 - 11,8)	9,5 (5,8 - 11,5)	0,62
Dauer des Ein- griffs (min)	68,0 (52,5-90,0)	67,0 (51,8 - 90)	85,0 (60,0 - 96,0)	0,07

*Cover index nach Détaint et al.: $100 \times ([\text{Prothesendurchmesser} - \text{TEE Annulusdurchmesser}] / \text{Prothesendurchmesser})$, (IVSd = intraventrikuläre Septumdicke diastolisch)

4.3.3 Periprozedurale Komplikationen (Creatinkinase-MB)

Bei periprozeduralen Komplikationen konnte ebenfalls, wie bei Verwendung der auf cTnl basierenden VARC-2-Definition für myocardial injury, kein Einfluss auf die Entstehung von myocardial injury gezeigt werden.

Tab. 12: Klinisches outcome in Bezug auf myocardial injury nach VARC-2-Definition bezogen auf den kardialen Biomarker Creatin-Kinase MB (CK-MB)

	Alle Patienten (n = 276)	Δ CK-MB < 5 x URL (n = 249)	Δ CK-MB ≥ 5 x URL (n = 27)	p-Wert
30-Tages-Mortalität, n (%)	14 (5,1)	11 (78,6)	3 (21,4)	0,13
1-Jahres-Mortalität, n (%)	63 (22,8)	57 (82,5)	6 (17,5)	0,94
Apoplex, n (%)	6 (2,2)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,05
Myokardinfarkt, n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,002
Große vaskuläre Komplikationen, n (%)	17 (6,2)	16 (94,1)	1 (5,9)	0,58
Schrittmacherimplantation, n (%)	48 (17,4)	43 (89,6)	5 (11,4)	0,87
PAR >°II, n (%)	21 (7,6)	18 (85,7)	3 (14,3)	0,47
Akutes Nierenversagen, n (%)	54 (19,8)	50 (92,6)	4 (7,4)	0,55

(PAR = paravalvuläre Regurgitation)

4.3.4 Unabhängige Variablen assoziiert mit myocardial injury (Creatinkinase-MB)

Mit Hilfe einer multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass Myocardial injury, nach der auf CK-MB basierenden VARC-2-Definition, unabhängig assoziiert ist mit Prädilatation (B -1,296; KI -2,302 - -0,291), der Anzahl der tachykarden Schrittmacherstimulationen (pacing runs) (B 0,585; KI 0,140 - 1,030), dem Cover Index (B 11,596; KI 4,316-18,823) und der Dauer des Eingriffs (B 0,013; KI 0,001 - 0,025). Erfasste Variablen waren die Faktoren Alter, Prävalenz einer KHK, pulmonale Hypertonie, IVSd, LVEF, Prä- und Postdilatation, Anzahl der tachykarden Schrittmacherstimulationen, die Verwendung einer selbstexpandierenden Klappenprothese, Cover Index, maximale Implantationstiefe, die Dauer des Eingriffs, akutes Nierenversagen und eine PAR > °II.

Tab. 13: Multivariate Regressionsanalyse der Beziehung zwischen maximalem CK-MB-Anstieg und individuellen Charakteristika ($R^2 = 0,12$)

	Regressionskoeffizient B (95 %-Konfidenzintervall)	p-Wert
Prädilatation	-1,296 (-2,302 - -0,291)	0,01
Pacing runs (no.)	0,585 (0,140 - 1,030)	0,01
Cover Index (%)	11,596 (4,316 - 18,823)	0,002
Dauer der Prozedur (min)	0,013 (0,001 - 0,025)	0,04

4.4 Klinisches Ergebnis

Gemessen an einer vergleichbaren 30-Tages- bzw. Ein-Jahres-Mortalität (4,2 % vs. 6,1 %; $p = 0,48$ bzw. 19,4 % vs. 26,5 %; $p = 0,15$) unterscheidet sich sowohl das kurzfristige als auch das langfristige outcome von Patienten mit myocardial injury nach TAVI nicht von Patienten ohne myocardial injury. Der nicht-signifikante Trend zeigt sich sogar eher zugunsten von myocardial injury.

Auch bei Betrachtung der Ergebnisse unter Verwendung der auf CK-MB basierenden Definition von myocardial injury zeigte sich keine relevante Beziehung zwischen dem Auftreten von myocardial injury und dem klinischen outcome, wenn man die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität vergleicht (4,4 % vs. 11,1 %; $p = 0,13$ bzw. 22,9 % vs. 22,2 %; $p = 0,94$).

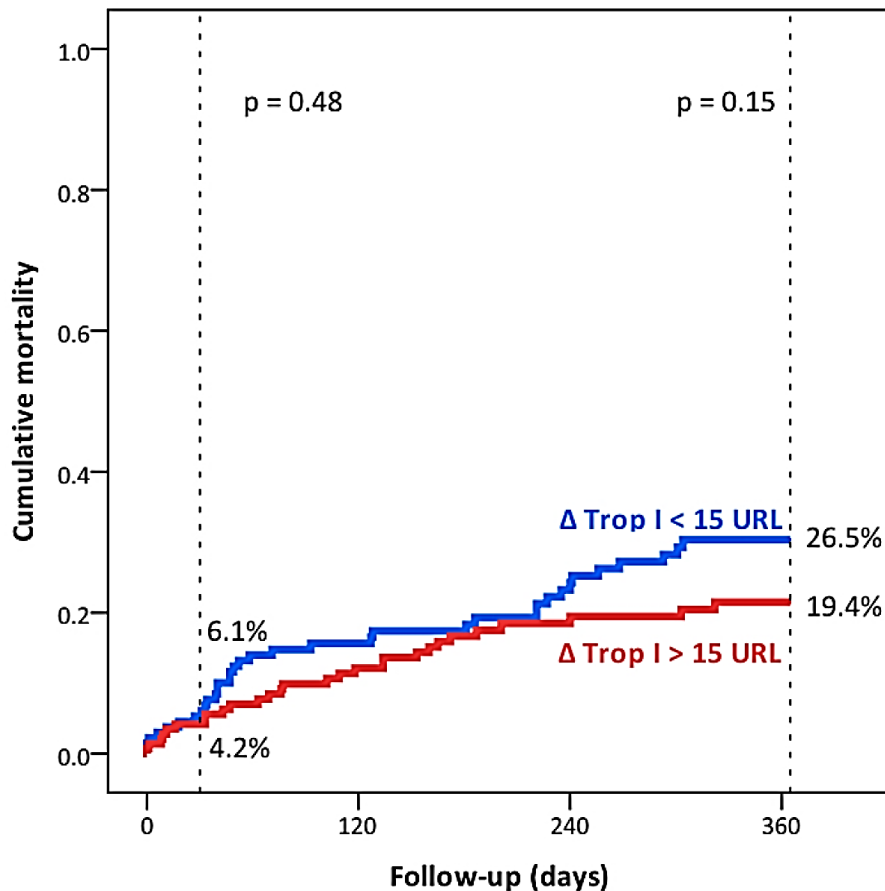


Abb. 10: Gesamtmortalität in Bezug auf myocardial injury: zunehmende 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität bezogen auf das Auftreten von myocardial injury definiert als cTnI Spitzenwert von ≥ 15 xURL. Trop I = Troponin I; URL = oberer Grenzwert (upper reference limit)

In Abbildung 10 wird der Anstieg der kardialen Biomarker in Bezug auf die Ein-Jahres-Gesamtmortalität dargestellt. Die Ausgangsspiegel von cTnI zeigten einen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden ($0,02$ ($< 0,02 - 0,04$) ng/ml vs. $< 0,02$ ($< 0,02 - 0,09$); $p = 0,04$). In der Gruppe der Überlebenden war direkt nach dem Eingriff ein signifikanter Anstieg des cTnI zu verzeichnen ($1,08$ ($0,49 - 1,92$) ng/ml vs. $0,63$ ($0,30 - 1,50$) ng/ml; $p = 0,009$), welcher bis 72 Stunden nach Prozedur abfiel und sich den Werten der Nichtüberlebenden annäherte. Ab dem dritten postprozeduralen Tag wies die Gruppe der Nichtüberlebenden signifikant erhöhte cTnI-Werte auf, verglichen mit den Überlebenden ($p < 0,001$).

Die Creatinkinase-Spiegel stiegen in der Gruppe der Überlebenden ähnlich denen, der Nichtüberlebenden an. Nach einer Stunde waren sie in der Gruppe der Überlebenden sogar signifikant höher ($p < 0,05$). In der Gruppe der Überlebenden fielen die Werte bereits nach vier Stunden wieder ab, wohingegen bei den Nichtüberlebenden konstant erhöhte Spiegel bis sieben Tage nach TAVI nachweisbar waren.

Die Werte für CK-MB zeigten präprozedural keinen Unterschied zwischen den Überlebenden und Nichtüberlebenden. Eine Stunde nach der Prozedur konnte ein signifikant höherer CK-MB-Spiegel in der Gruppe der Überlebenden verzeichnet werden ($p < 0,05$), welcher sich aber ab vier Stunden nach der Prozedur den Werten der Nichtüberlebenden annäherte. Nach 72 Stunden waren die CK-MB-Spiegel der Überlebenden wieder deutlich niedriger als in der Gruppe der Nichtüberlebenden ($p < 0,05$).

Die NT-proBNP-Spiegel zeigten bei der Ausgangsmessung (2901 (905 - 7970) pg/nl vs. 4683 (1752 - 14342) pg/ml; $p = 0,04$) und während der ersten 48 Stunden signifikant niedrigere Werte bei den Überlebenden. Bei den Überlebenden sanken die NT-proBNP-Spiegel leicht in den 48h nach TAVI ($p = 0,28$), wohingegen bei den Nichtüberlebenden ein Anstieg zu verzeichnen war, der allerdings nicht signifikant ist ($p = 0,48$).

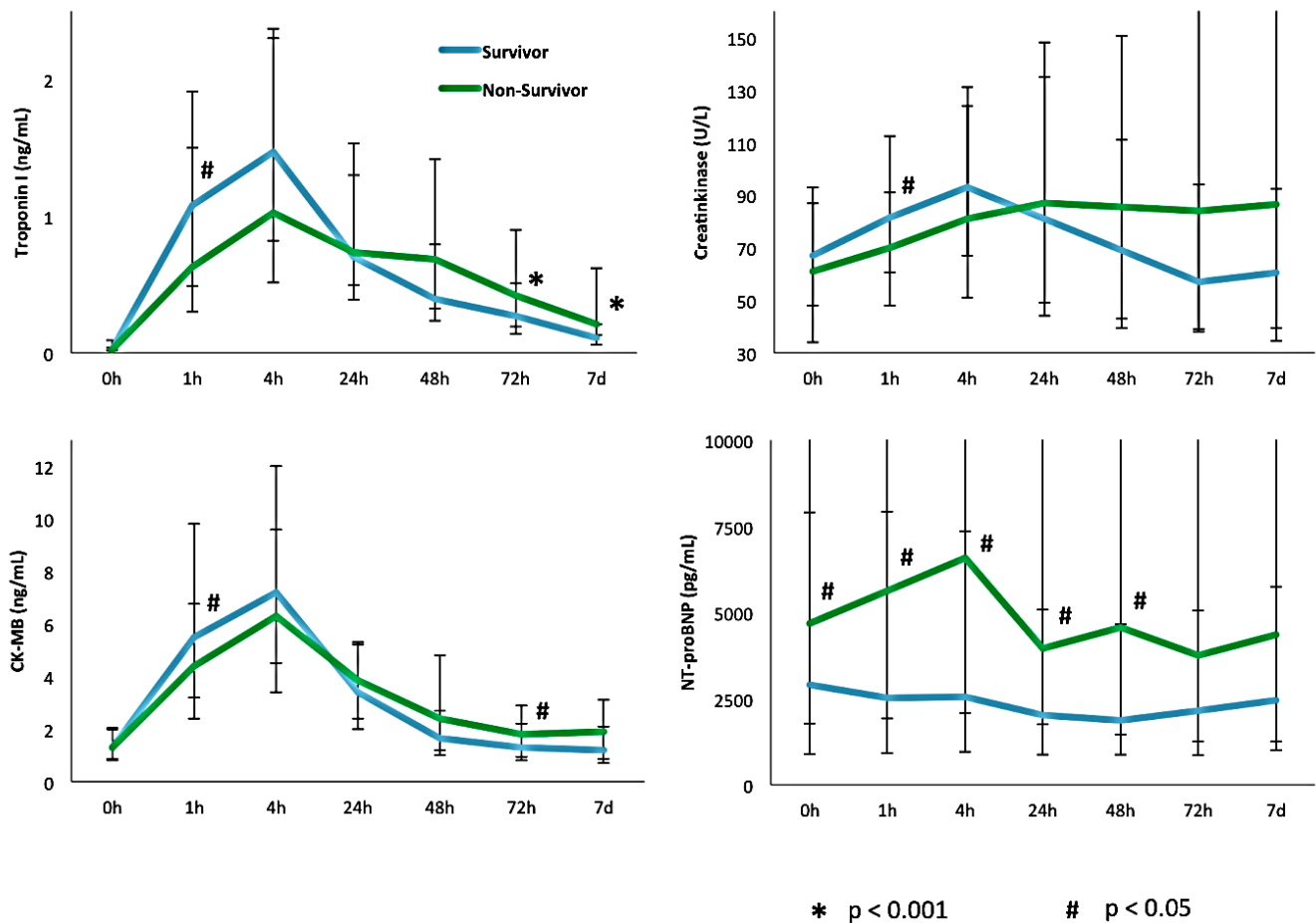


Abb. 11: Kardialer Biomarkeranstieg in Bezug auf die 1-Jahres-Gesamt mortalität: Median cTnI-, Creatinkinase-, CK-MB- und NT-proBNP-Spiegel mit Interquartilsabstand bezogen auf 1-Jahres-Mortalität nach TAVI

Nach einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit Anpassung an unabhängige univariate Prädiktoren, konnte gezeigt werden, dass PAR > °II (Hazard ratio (HR) 4,7; 95 %-Konfidenzintervall(KI): 2,5 - 8,9; p < 0,001) und die Entwicklung eines systemisch inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) (HR 2,2; 95 %-KI: 1,3 - 1,7; p = 0,003) nach TAVI die stärksten unabhängigen Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität darstellen. Eine myocardial injury hatte jedoch weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Tab. 14: Cox-Regressionsanalyse der 1-Jahres-Mortalitätsprädiktoren paravalvuläre Regurgitation, chronisches Nierenversagen, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, pulmonale Hypertonie, Gefäßkomplikationen und myocardial injury nach TAVI

	Univariate HR (95 %-KI)	p-Wert	Multivariate HR (95 %-KI)	p-Wert
More-than-mild PAR	5,2 (2,8 - 9,4)	< 0,001	4,7 (2,5 - 8,9)	< 0,001
SIRS	2,3 (1,4 - 3,9)	0,001	2,2 (1,3 - 3,7)	0,003
Chronisches Nierenver- sagen	2,5 (1,4 - 4,5)	0,002	1,9 (1,1 - 3,5)	0,03
LVEF < 50%	2,4 (1,4 - 3,9)	0,001	1,9 (1,1 - 3,3)	0,02
Pulmonale Hypertonie	2,0 (1,2 - 3,2)	0,007	1,7 (1,0 - 2,9)	0,05
Akutes Nierenversagen	2,5 (1,5 - 4,3)	0,001	1,6 (0,9 - 2,9)	0,1
Große vaskuläre Komplika- tionen	3,2 (1,6 - 6,4)	0,001	1,2 (0,5 - 2,9)	0,62
Myocardial injury (≥ 15xURL cTnl)	0,7 (0,4 - 1,1)	0,16	0,7 (0,4 - 1,2)	0,22

(PAR = paravalvuläre Regurgitation; SIRS = systemisch inflammatorisches Response-Syndrom; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

4.5 Klinisches Ergebnis bezogen auf chronische Troponin I-Erhöhung vor und nach TAVI

13,5 % der Patienten weisen vor TAVI erhöhte cTnl-Werte im Serum auf (> 0,1ng/ml). Wie schon beschrieben waren direkt nach TAVI die cTnl-Werte in der Gruppe der Überlebenden signifikant erhöht (1,08 (IQR: 0,49 - 1,92) ng/ml vs. 0,63 (IQR: 0,30 - 1,50) ng/ml; p = 0,009). Nach vier Stunden kam es zu einem Abfall auf Werte, die nach 24h keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden bzw. Nichtüberlebenden aufwies. Ab dem dritten postprozeduralen Tag zeigten die Nichtüberlebenden höhere cTnl-Werte als die Überlebenden (p < 0,001). Nichtüberlebende zeigten auch erhöhte cTnl-Werte in den Nachsorgeuntersuchungen nach drei (0,04 (IQR: < 0,02 - 0,16) ng/ml vs. < 0,02 (IQR: < 0,02 - < 0,02) ng/ml; p < 0,001) und sechs Monaten (0,04 (IQR: < 0,02 - 0,05) ng/ml vs. < 0,02 (IQR: < 0,02 - < 0,02) ng/ml; p < 0,001). cTnl war bei 187 von 243 Überlebenden (77,0 %) drei Monate nach TAVI nachweisbar.

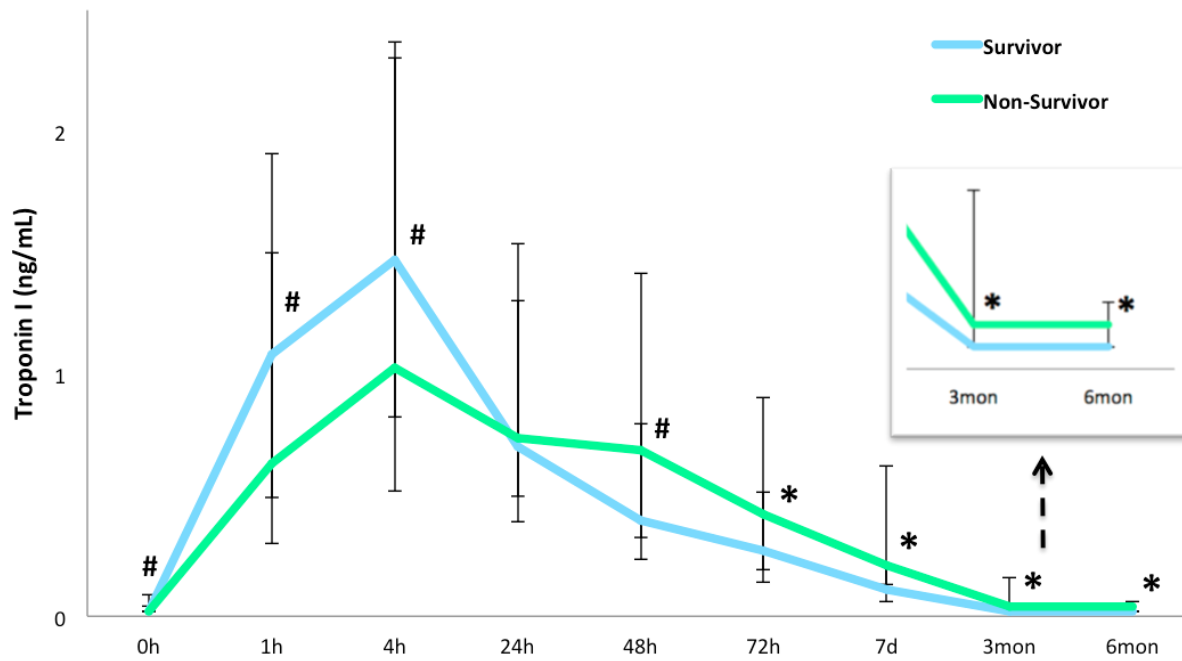


Abb. 12: cTnI-Anstieg im Serum bezogen auf die Ein-Jahres-Gesamtmortalität

Mediane cTnI-Werte nach TAVI im Vergleich zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden (Survivor bzw. Non-survivor) bezogen auf die Ein-Jahres-Gesamtmortalität.

Tab. 15: Klinische Charakteristika der Patienten mit cTnI-Erhöhung im Serum drei Monate nach TAVI Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm SD oder Median mit Interquartilsabstand (Quartile 1 - Quartile 3)

	Alle Patienten (n = 187)	cTnI \leq 0,02 ng/ml (n = 136)	cTnI $>$ 0,02 ng/ml (n = 51)	p- Wert
Alter (Jahre)	80,6 \pm 6,1	80,5 \pm 5,8	80,8 \pm 6,8	0,84
Männlich, n (%)	102 (54,5)	75 (55,1)	27 (52,9)	0,79
Logistischer Euro- SCORE (%)	24,3 \pm 15,2	21,7 \pm 13,9	31,1 \pm 16,4	< 0,001
STS-Score (%)	7,0 (4,6 - 10,6)	6,8 (4,1 - 10,2)	8,2 (4,9 - 13,5)	0,02
KHK, n (%)	116 (62,0)	82 (60,3)	34 (66,7)	0,42
Früherer MI, n (%)	25 (13,4)	15 (11,0)	10 (19,6)	0,13
Frühere PCI, n (%)	69 (36,9)	50 (36,8)	19 (37,3)	0,95
Frühere ACB-Operation, n (%)	28 (15,0)	18 (13,2)	10 (19,6)	0,28
Chronische Niereninsuf- fizienz, n (%)	100 (54,1)	66 (49,3)	34 (66,7)	0,03
Akutes Nierenversagen	31 (16,6)	20 (14,7)	11 (21,6)	0,26
More-than-mild PAR, n (%)	11 (5,9)	7 (5,1)	4 (7,8)	0,49
LVEF (%)	57,4 \pm 12,6	60,1 \pm 10,9	49,9 \pm 14,0	< 0,001
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	6,3 (4,4 - 8,8)	6,4 (4,4 - 8,3)	5,8 (4,5 - 9,2)	0,87
EDV (ml)	110,0 (90,0 - 130,0)	100,0 (80,0 - 125,0)	120 (100,0 - 150,0)	0,007
ESV (ml)	40,3 (27,3 - 66)	40,0 (24,0 - 55,5)	59,5 (40,0 - 90,3)	0,001
eGFR (ml/min/1,73m²)	51,9 \pm 19,8	54,5 \pm 20,4	44,9 \pm 16,3	0,003
cTnI (ng/ml)	<0,02 (< 0,02 - 0,03)	< 0,02 (< 0,02 - 0,02)	0,06 (0,04 - 0,11)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	1523 (712 - 3801)	1078 (574 - 2883)	3358 (1710 - 6088)	< 0,001

MI = Myokardinfarkt; PCI = perkutane Koronarintervention; ACB = aortokoronarer Bypass; PAR = paravalvular aortic regurgitation; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; EDV = enddiastolisches Volumen; ESV = endsystolisches Volumen; GFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Patienten, die chronisch erhöhte cTnI-Werte nach TAVI aufwiesen (cTnI im Serum > 0,02 ng/ml) zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Ein-Jahres-Mortalität verglichen mit Patienten ohne cTnI-Anstieg (29,4 % vs. 7,4 %; $p = 0,001$).

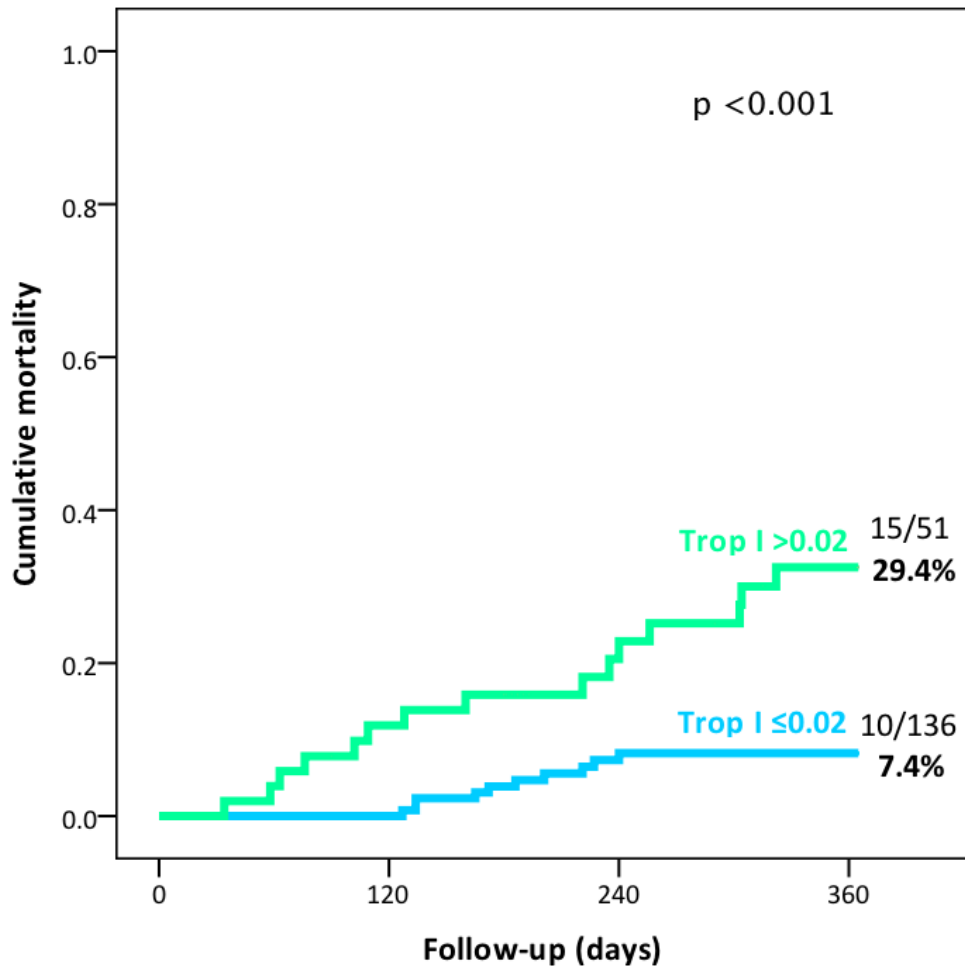


Abb. 13: Gesamtmortalität bezogen auf cTnI-Anstieg

Kumulative Ein-Jahres-Mortalität bezogen auf chronische cTnI-Erhöhung (> 0,02 ng/ml) im Follow up nach drei Monaten

Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse, angepasst an unabhängige, univariate Prädiktoren für das Ergebnis, zeigte, dass eine mehr als geringe PAR (HR 4,4; 95 %-KI: 1,6 - 11,7; $p = 0,003$) und ein erhöhter cTnI-Wert drei Monate nach TAVI (HR 4,5; 95 %-KI: 2,0 - 10,0; $p < 0,001$) unabhängig assoziiert sind bezogen auf das Ergebnis nach einem Jahr.

Tab. 16: Cox-Regressionsanalyse der Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität wie paravalvuläre Regurgitation, chronische Niereninsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Gefäßkomplikationen, chronische Erhöhung von kardialem Troponin I (cTnI) und myocardial injury nach TAVI

	Univariate HR (95 %KI)	p-Wert	Multivariate HR (95 %KI)	p-Wert
More-than-mild PAR	5,2 (2,8 – 9,4)	< 0,001	4,4 (1,6 – 11,7)	0,003
Chronische cTnI- Erhöhung*	4,5 (2,0 – 10,0)	< 0,001	4,4 (2,0 – 9,7)	< 0,001
Größere vaskuläre Kom- plikationen	3,2 (1,6 – 6,4)	0,001	3,0 (0,9 – 10,4)	0,08
Chronische Niereninsuffi- zienz	2,5 (1,4-4,5)	0,002	1,4 (0,6 – 3,5)	0,47
Akutes Nierenversagen	2,5 (1,5 – 4,3)	0,001	1,2 (0,5 – 3,0)	0,75
LVEF < 50 %	2,4 (1,4 – 3,9)	0,001	1,3 (0,6 – 2,9)	0,55
Myocardial injury**	0,7 (0,4 – 1,1)	0,16		

*cTnI bei 187 von 276 Patienten nach drei Monaten nachweisbar

**Myocardial injury definiert als ≥ 15 x URL cTnI

5. Diskussion

Während der interventionellen Aortenklappenimplantation kommt es nahezu regelhaft zu einem periprozeduralen Anstieg der Herzenzyme, was einen Myokardschaden, ausgelöst durch den Eingriff selbst, suggeriert. Derartige Myokardschäden wurden auch für Herzkatheterinterventionen an den Koronargefäßen sowie für kardiochirurgische Operationen beschrieben. Untersuchungen konnten diesbezüglich zeigen, dass die Höhe der gemessenen Herzenzyme sowohl mit Komplikationen als auch der kurz- und langfristigen Prognose der Patienten invers korreliert ist. Ob ein ähnlicher Zusammenhang auch für den interventionellen Aortenklappenersatz gilt, ist bisher noch nicht ausreichend systematisch untersucht worden. Ziel der vorliegenden prospektiven Studie, in die 276 Patienten eingeschlossen wurden, war es daher fortlaufend myocardial injury in Form eines Anstieges kardialer Biomarker in Hinblick auf Inzidenz und Auftreten, im Vergleich der unterschiedlichen Implantationstechniken und bezüglich der Prognoserelevanz zu untersuchen.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass eine signifikante myocardial injury, definiert nach aktualisierten VARC-2-Kriterien basierend auf einem cTnI-Anstieg von ≥ 15 URL, bei 52 % der Patienten auftrat. Dieser cTnI-Anstieg war multifaktoriell und primär assoziiert mit prozedurbedingten Faktoren wie der Dauer des Eingriffes, des Ausmaßes an oversizing der Klappenprothese gemessen am Cover Index, und der Verwendung einer selbstexpandierenden Prothese. Das Auftreten von myocardial injury zeigte keinen Bezug zu periprozeduralen Komplikationen oder klinischem outcome. Periprozedurale Myocardial injury hatte auch keine Auswirkungen auf Kurz- und Langzeitüberleben nach TAVI. Als prognostisch hilfreich, im Gegensatz zu periprozedural erhöhten kardialen Biomarkern, erwiesen sich chronisch erhöhte cTnI-Werte nach TAVI.

Nach den aktualisierten VARC-2-Kriterien wird ein periprozeduraler Myokardinfarkt definiert als Anstieg der Biomarker Troponin I (Δ cTnI ≥ 15 URL) und CK-MB (Δ CK-MB ≥ 5 URL) innerhalb von 72h nach TAVI in Kombination mit klinischen Anzeichen für Ischämien (Kappetein et al., 2012). Ein periprozeduraler Myokardinfarkt, welcher hauptsächlich durch Obstruktion der Koronararterien verursacht wird, tritt nur bei ca. 1 % der TAVI-

Patienten auf (Généreux et al., 2012). Diese Ursache für myocardial injury kann mittels Angiographie der Aorta jedoch periprozedural ausgeschlossen werden. Dennoch führt TAVI bei über 90% der Patienten unabhängig davon, ob ein transvaskulärer oder ein transapikaler Zugangsweg gewählt wird, zur Entwicklung von myocardial injury, gemessen an einem Anstieg kardialer Biomarker (Rodés-Cabau et al., 2011; Yong et al., 2012). Yong et al. berichten, dass 17 % der Patienten (n = 119) periprozedural myocardial injury aufwiesen, definiert als Anstieg des kardialen Troponin T (cTnT) um das Fünffache des URL (URL = 0,1 ng/ml).

Rodés-Cabau et al. definierten myocardial injury als einen cTnT-Spiegel $\geq 0,04 \mu\text{g/ml}$ oder einen CK-MB-Spiegel $> 10 \mu\text{g/ml}$, dabei entwickelten 99 % (cTnT) bzw. 77 % (CK-MB) der 101 Patienten ein gewisses Ausmaß an myocardial injury. In der Studie von Barbash et al., die die frühere VARC-Definition für myocardial injury (Leon et al., 2011) definiert als zehnfachen bzw. fünffachen Anstieg der Serum-Biomarker Troponin und CK-MB verwendeten, entwickelten 87,3 % (cTnI) bzw. 7,3 % (CK-MB) von 150 Patienten myocardial injury. Auch Carrabba et al. definierten myocardial injury nach den alten VARC-Kriterien und wiesen myocardial injury, bestimmt durch einen Anstieg des cTnI, bei allen Patienten nach TAVI vor (n = 62). Die vorliegende Arbeit verwendet die aktualisierten VARC-2-Kriterien (Kappetein et al., 2012) zur Definition von periprozeduralem myocardial injury und zeigte bei 52 % der Patienten nach TAVI das Vorliegen von myocardial injury, definiert als ein Anstieg des cTnI-Spiegels um mehr als das 15-fache des URL, was einem der beiden Merkmale für die Definition eines peri-prozeduralen Herzinfarktes entspricht.

Wie oben beschrieben werden häufig verschiedene Definitionen für myocardial injury verwendet, was vorsichtiges Vorgehen bei Vergleichen verlangt und einen Vergleich der Daten stark erschwert. Dennoch beschreiben alle Arbeiten ein gewisses Maß an Myokardschädigung, bestimmt durch einen Anstieg kardialer Biomarker, die bei TAVI auftritt.

Ursachen für die Freisetzung von cTnI und CK-MB sehen diese Studien in einer globalen Ischämie, bedingt durch transiente Hypotonie beim Entfalten der Klappenprothese oder durch tachykarde Schrittmacherstimulation während der Prozedur. Auch die Embolisation kalzifizierter Mikropartikel wird als potentieller Mechanismus diskutiert. Eine direkte Kompression des linksventrikulären Ausflusstraktes, die bei der Expansion der

Klappenprothese entsteht, gilt ebenfalls als mögliche Ursache (Barbash et al., 2013; Carrabba et al., 2013; Généreux et al., 2012; Rodés-Cabau et al., 2011). Ein weitere Theorie für die Entstehung einer relativen Myokardischämie ist die akute Reduktion der Nachlast nach TAVI mit daraus entstehender Hyperkontraktilität, was vor allem bei Patienten mit einer höheren Baseline-LVEF eine Rolle spielen könnte (Broyd et al., 2013).

Barbash et al. und Rodés-Cabau et al. zeigten, dass keine Assoziation einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung mit dem Auftreten von myocardial injury besteht, unabhängig davon ob präprozedural eine vollständige Revaskularisation durchgeführt wurde oder nicht. Auch in der vorliegenden Studie war die Inzidenz von myocardial injury nicht mit einer bestehenden KHK assoziiert. Alle Patienten wurden präinterventiv einer Koronarangiographie unterzogen.

Wie auch Barbash et al. zeigen, war in unserer Studie bei Patienten mit einer besseren linksventrikulären Ejektionsfraktion die Freisetzung kardialer Biomarker höher, als bei Patienten mit schlechterer LVEF. Auch ein niedrigerer Baseline-Spiegel von NT-proBNP stand in Bezug zur Entwicklung von myocardial injury. Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei einer niedrigen LVEF möglicherweise infarktgeschädigtes oder vernarbtes Myokard zugrunde liegt, welches deswegen weniger Troponin oder CK-MB freisetzen kann (Barbash et al., 2013). Das Ausmaß der Myokardhypertrophie, bemessen an der Dicke des interventrikulären Septums, war in der vorliegenden Studie anders als erwartet, nicht mit einer erhöhten Freisetzung von Herzenzymen verbunden.

Rodés-Cabau et al. vergleichen in ihrer Studie die unterschiedlichen Zugangswege und beschreiben bei transfemoralem Zugangsweg (n = 38) in 97 % und bei apikalem (n = 63) in 100% der Fälle eine erhöhte Freisetzung von Troponin I. In der vorliegenden Studie wurden transapikale TAVI nicht beachtet. Die Patienten erhielten ausschließlich transvaskuläre TAVI mit sowohl selbstexpandierenden als auch ballonexpandierbaren Prothesentypen. Bei transvaskulärem Zugang ist der zugrundeliegende Pathomechanismus weniger offensichtlich und scheint multifaktoriell zu sein.

In der vorliegenden Arbeit werden erstmals auch die verschiedenen Prothesentypen hinsichtlich des Auftretens von myocardial injury verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Entfaltung der Klappenprothese selbst, sowie das Ausmaß des oversizing in

Form eines größeren Cover Indexes zu einer erhöhten Freisetzung kardialer Biomarker führen. Die höchsten Troponin I – Spiegel fanden sich bei Patienten mit selbstexpandierenden CoreValve-Prothesen, vor allem wenn diese beträchtlich oversized waren. Dies bestätigt die Hypothese, dass der durch oversizing entstehende Druck zu einer erhöhten Biomarkerfreisetzung führen kann. Zu beachten ist bei den CoreValve-Prothesen außerdem die deutlich größere Kontaktfläche mit dem LVOT, die in einer großflächigeren Kompression resultieren kann.

Prozedurbedingte Faktoren, wie die Implantationstiefe der Prothesen, hat in unserer Studie, anders als bei Yong et al., keine Assoziation mit dem Auftreten von myocardial injury gezeigt. Dieses Resultat konnte daher nicht konfirmiert werden (Yong et al., 2012). Wie auch schon in früheren Studien beschrieben, führte eine längere Dauer der Prozedur auch in dieser Studie zu einer signifikant höheren Freisetzung von Troponin I und CK-MB und war somit mit myocardial injury assoziiert (Rodés-Cabau et al., 2011; Yong et al., 2012). Prä- und Postdilatation waren keine signifikant relevanten Prädiktoren für das Entstehen von myocardial injury, allerdings führen sie zu einer verlängerten Prozedurdauer und somit wiederum zu einer erhöhten Biomarkerfreisetzung.

Noch immer diskutiert wird die Frage, ob das Auftreten oder Ausmaß von myocardial injury nach TAVI tatsächlich Auswirkungen auf das Überleben hat. Sowohl bei PCI, als auch bei herzchirurgischen Operationen, wurde eine Assoziation von Auftreten eines myocardial injury mit schlechteren Kurz- und Langzeitergebnissen gezeigt (Thygesen et al., 2007). Sowohl erhöhte Freisetzung von CK-MB nach kardiochirurgischen Eingriffen (Costa et al., 2001) als auch erhöhte postoperative Troponin-Konzentrationen (Bernard et al., 2006) zeigen schlechtere prognostische Aussichten für die Patienten. Brener et al. berichten über ein schlechteres outcome nach Revaskularisation durch Bypass-Operation und auch PCI (Brener et al., 2002). Es gibt zudem einige Studien, die das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen myocardial injury nach TAVI und schlechterem klinischen outcome beschreiben (Barbash et al., 2013; Rodés-Cabau et al., 2011; Yong et al., 2012). Rodés-Cabau et al. beschreiben die erhöhten Troponin I- und CK-MB-Werte als prognostisch wegweisende Marker post-TAVI in Hinblick auf die Entwicklung der LVEF und der kardialen Mortalität. Auch Yong et al. sehen in myocardial injury einen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte 30-Tages-mortalität. Carraba et al.

beobachteten jedoch, dass akute Niereninsuffizienz, welche mit einem höheren Grad an myocardial injury, gemessen an kardialen Biomarkern einhergeht, den stärksten unabhängigen prognostischen Faktor für die Ein-Jahresmortalität darstellt, und nicht die myocardial injury selbst.

Die vorliegende Arbeit zeigt im Gegensatz zu den beschriebenen Ergebnissen früherer Studien, dass weder Troponin I, noch CK-MB als prognostische Marker hinsichtlich der postprozeduralen Mortalität dienen, wenn sie periprozedural gemessen werden. Wir konnten keinen signifikanten Einfluss einer erhöhten CK-MB- (≥ 5 URL) bzw. cTnI-Konzentration (≥ 15 URL) nach VARC-2-Kriterien in Bezug auf das klinische outcome finden. Zu beachten ist bei diesem Ergebnis vor allem, dass mit 276 untersuchten Patienten die bislang größte Studienkohorte vorliegt.

Die Inzidenz von myocardial injury nach TAVI ist sehr hoch, wendet man die auf Troponin-Werten basierende VARC-2-Definition an. Das liegt womöglich daran, dass Troponin I ein äußerst sensibler Biomarker ist. Bei perkutanen Koronarinterventionen verglichen Cavallini et al. den prognostischen Wert von CK-MB- und Troponin-I-Freisetzung in Bezug auf myocardial injury. Sie kamen zu der Aussage, dass CK-MB der prognostisch relevantere Wert ist. Es ist wahrscheinlich, dass Troponin I aufgrund seiner hohen Sensitivität keinen geeigneten Parameter darstellt, um prognostische Aussagen für die Auswirkungen von myocardial injury nach TAVI zu treffen. Barbash et al. kritisieren ebenfalls die hohe Sensitivität von Troponin I und befürworten ihrerseits die Verwendung von CK-MB-Messwerten für prognostische Aussagen. Ob Troponin I ein geeigneter Messparameter für myocardial injury nach TAVI ist, bleibt ein Diskussions-thema, für das mehr Daten und Validation benötigt werden. Zudem stellt sich die Frage, ob bei TAVI-Patienten die Grenzwerte für kardiale Biomarker im Serum in der Diagnostik der myocardial injury angepasst werden sollten.

Schlussfolgernd zeigen die Ergebnisse der Arbeit, dass myocardial injury nach TAVI, definiert als cTnI-Anstieg ≥ 15 URL, sehr wahrscheinlich ein prozedurbedingter Effekt ist, der keinen Einfluss auf die postprozedurale Mortalität hat. Das Auftreten von myocardial injury war signifikant höher bei der Verwendung der selbstexpandierenden CoreValve Herzklappenprothese, bei längerer Dauer des Eingriffes, und bei einer mehr als leichtgradigen PAR. Außerdem korrelierte das Ausmaß des oversizing, widergespie-

gelt im Cover Index, als unabhängiger Prädiktor für die Entstehung einer myocardial injury. Die systematische Erfassung kardialer Biomarker wie Troponin I und CK-MB peri-prozedural haben keine prognostisch relevanten Ergebnisse geliefert, die ein solches routinemäßiges Vorgehen bestätigen.

Jedoch konnte unsere Studie die Ergebnisse kürzlich publizierter Studien bestätigen, die zeigten dass präprozedural erhöhte cTnI-Werte einen Prädiktor für schlechtere Ergebnisse und eine erhöhte postprozedurale Mortalität darstellen (Chorianopoulos et al., 2013; Frank et al., 2013). Außerdem konnten wir zeigen, dass chronisch erhöhte cTnI-Werte nach drei und sechs Monaten postprozedural, unabhängig vom Auftreten einer myocardial injury, verbunden mit einem höheren Risiko für die Gesamtmortalität sind. Patienten mit einer chronischen Erhöhung des cTnI nach TAVI zeigten auch eine geringere LVEF im Laufe der Follow-Up-Untersuchungen und hatten ein mehr als vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Man kann sich pathophysiologisch ein ähnliches Verhalten wie bei der Herzinsuffizienz vorstellen. Bei Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten cTnI-Werten ein eher dekomparatorisches Profil mit einer schlechteren Herzleistung bieten (Januzzi et al., 2012). Pathophysiologisch kommt es zur kontinuierlichen Schädigung der Kardiomyozyten durch exzessive adrenerge Stimulation ausgelöst von Renin, Angiotensin, Aldosteron, inflammatorischen Zytokinen sowie oxidativem und mechanischem Stress (Peacock et al., 2008). Diese Faktoren begünstigen kardiales remodelling und eine Verschlechterung der Herzfunktion, welche auch bei Patienten mit chronisch erhöhtem cTnI gezeigt wurde.

Demnach kann systematisches Monitoring kardialer Biomarker im Rahmen der TAVI, vor allem im Bereich der Follow-up-Untersuchungen nach der Prozedur hilfreich sein, besonders gefährdete Patienten zu evaluieren. Die therapeutische Konsequenz für diese Patienten, stellt ein Ziel zukünftiger Forschungsbemühungen dar.

6. Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass myocardial injury ausschließlich anhand von Biomarkerkonzentrationen im Serum erfasst wurde, ohne auf zusätzliche bildgebende Verfahren wie zum Beispiel die Magnetresonanztomographie zurückzugreifen. Daher ist keine Korrelation zwischen kardialem Biomarkeranstieg im Serum und tatsächlich nachweisbarer Myokardschädigung verfügbar.

Die dargelegte Studie bezieht sich ausschließlich und fokussiert auf TAVI via transvasikulärem Zugangsweg und berücksichtigt transapikale Methoden bei der Analyse nicht. Dabei werden vor allem die unterschiedlichen kommerziell erwerblichen transvasikulären Klappenprothesentypen und deren Entfaltungsart bei einer Studienkohorte von beträchtlichen 276 Patienten verglichen.

Neben einigen Einschränkungen stellt die einheitliche Verwendung der aktualisierten VARC-2-Kriterien für myocardial injury eine Stärke der Studie dar, die sie auch vergleichbar mit zukünftigen Ergebnissen macht.

Der genaue Pathomechanismus für die Entstehung von myocardial injury bleibt weiterhin unbekannt und kann nicht mithilfe einer klinischen Studie ermittelt werden. Deshalb muss für weitere Untersuchungen diesbezüglich experimentelle Forschung betrieben werden, um unsere Hypothese weiter zu beweisen.

7. Zusammenfassung

Aktuell stellt der chirurgische Aortenklappenersatz den Goldstandard in der Therapie der degenerativen Aortenklappenstenose dar. Aufgrund diverser Komorbiditäten und einem damit verbundenen erhöhten Operationsrisiko konnte bisher diese Therapie allerdings bei fast einem Drittel der Patienten nicht angewandt werden (Iung et al., 2003). Seit der ersten kathetergestützten Aortenklappenimplantation 2002 (Cribier et al., 2002) hat sich ein neues Therapiekonzept entwickelt und bereits flächendeckend etabliert, welches für das beschriebene Patientengut eine Therapiealternative zur Operation darstellt.

Da es sich bei TAVI um ein neues Verfahren in der Medizin handelt, ist die Untersuchung der Komplikationen in Bezug auf prognostische Aussagen sehr wichtig. Eine periprozedurale myocardial injury (Myokardschädigung), definiert nach VARC-2-Kriterien als Anstieg der kardialen Biomarkerkonzentration im Serum ($\Delta\text{cTnI} \geq 15 \text{ URL}$; $\Delta\text{CK-MB} \geq 5 \text{ URL}$), ist eine häufige Folge von TAVI und trat bei mehr als der Hälfte der Patienten auf.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, myocardial injury in Bezug auf Inzidenz und Auftreten, im Vergleich zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappenprothesen und im Hinblick auf den prognostischen Wert für das Gesamtergebnis zu analysieren.

Von Januar 2010 bis April 2013 wurde bei 276 Patienten, die über einen transvaskulären Zugangsweg eine TAVI erhielten, systematisch die Konzentration kardialer Biomarker im Serum vor TAVI und 1h, 4h, 24h, 48h, 72h und 7 Tage danach bestimmt, sowie im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen nach 3 bzw. 6 Monaten.

Periprozedurale myocardial injury nach VARC-2-Definition (cTnI) trat bei 144 (52,2 %) der 276 Patienten auf. Eine größere Baseline-LVEF und niedrigere NT-proBNP-Werte vor dem Eingriff zeigten sich charakteristisch für das Auftreten von myocardial injury. Der cTnI-Anstieg war multifaktoriell und primär assoziiert mit prozedurbedingten Faktoren wie der Dauer des Eingriffes, des Ausmaßes an oversizing der Klappenprothese und

der Verwendung eines selbstexpandierenden Prothesentyps. Die Entwicklung von myocardial injury zeigte jedoch keinen Einfluss auf kurz- und langfristiges outcome.

Myocardial injury ist am ehesten ein prozedurbedingter Nebeneffekt, der die Mortalität nicht erhöht.

Eine erhöhte Konzentration von cTnI präprozedural und nach 3 bzw. 6 Monaten ist jedoch mit einer schlechteren Herzfunktion und einem größeren Mortalitätsrisiko assoziiert. Die routinemäßige, systematische Kontrolle der kardialen Biomarker nach TAVI zeigt vor allem im Verlauf, nicht aber periprozedural, prognostische Relevanz.

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach Definition der European Society of Cardiology (ESC)	13
Tab. 2 EuroSCORE II	26
Tab. 3: Kontraindikationen für TAVI (European Society of Cardiology (ESC) und European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), (Vahanian et al., 2012))	27
Tab. 4: Myokardinfarkt (MI) nach VARC-2-Definition (Kappetein et al., 2012).....	30
Tab. 5 Ausgangscharakteristika	39
Tab. 6: Baseline-Charakteristika in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition (cTnI).....	43
Tab. 7: Prozedurbedingte Faktoren in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition bezogen auf den kardialen Biomarker kardiales Troponin I (cTnI)	46
Tab. 8: Klinisches outcome bezüglich des Auftretens von myocardial injury nach VARC-2-Definition bezogen auf den kardialen Biomarker kardiales Troponin I (cTnI)	47
Tab. 9: Multivariate Regressionsanalyse der Abhängigkeit von myocardial injury mit individuellen Charakteristika	48
Tab. 10 Baseline-Charakteristika in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition (CK-MB)	50
Tab. 11: Prozedurbedingte Faktoren in Bezug auf das Entstehen von myocardial injury nach VARC-2-Definition(CK-MB)	52
Tab. 12: Klinisches outcome in Bezug auf myocardial injury nach VARC-2-Definition(CK-MB) .	53
Tab. 13: Multivariate Regressionsanalyse der Beziehung zwischen maximalem CK-MB-Anstieg und individuellen Charakteristika ($R^2 = 0,12$).....	54
Tab. 14: Cox-Regressionsanalyse der 1-Jahres-Mortalitätsprädiktoren	59
Tab. 15: Klinische Charakteristika der Patienten mit cTnI-Erhöhung im Serum drei Monate nach TAVI.....	61
Tab. 16: Cox-Regressionsanalyse der Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität.....	63

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Entwicklung kathetergestützter Aortenklappenimplanationen (TAVI)	19
Abb. 2 PARTNER-Studie: Ergebnisse der Kohorte B	20
Abb. 3 PARTNER-Studie: Ergebnisse der Kohorte A	21
Abb. 4 Kommerziell erwerbliche Herzklappen in Deutschland	23
Abb. 5 Implantationstechniken kathetergestützter Aortenklappenimplanationen (TAVI).....	24
Abb. 6 Geschlechterverteilung.....	37
Abb. 7 Altersverteilung	38
Abb. 8 Anstieg kardialer Biomarker im Serum in Bezug auf das Auftreten von periprozeduralem myocardial injury nach der auf cTnI basierenden VARC-2-Definition.....	41
Abb. 9 Zeitpunkte des Biomarkeranstiegs bei Betrachtung des Prothesentyps.	44
Abb. 10 Gesamtmortalität in Bezug auf myocardial injury: zunehmende 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität	56
Abb. 11 Kardialer Biomarkeranstieg in Bezug auf die 1-Jahres-Gesamtmortalität	58
Abb. 12 cTnI- Anstieg im Serum bezogen auf die Ein-Jahres-Gesamtmortalität	60
Abb. 13 Gesamtmortalität bezogen auf cTnI-Anstieg.....	62

10. Literaturverzeichnis

Andersen H, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur heart J* 1992; 13: 704–708

Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J cardiol* 1984; 59: 998–999

Barbash I, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R. Prevalence and Effect of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1337–1343

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J echocardiogr* 2009; 10: 1–25

Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. In *The Am J Cardiol* 1993; 71: 322–327

Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302–2308

Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *JACC* 2002; 40: 1961–1967

Broyd CJ, Sen S, Mikhail GW, Francis DP, Mayet J, Davies JE. Myocardial ischemia in aortic stenosis: Insights from arterial pulse-wave dynamics after percutaneous aortic valve replacement. *Trends Cardiovas Med* 2013; 23: 185–191

Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Vergara R, Parodi G, Antoniucci D. Prognostic Value of Myocardial Injury Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC* 2013; 111: 1475–1481

Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani N, Olivari Z, Rubartelli P, Battaglia S, Niccoli L, Steffenino G, Ardissino D. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur heart J* 2005; 26 : 1494–1498

Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis: Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial. *Circulation* 2010; 121:306–314

Chorianopoulos E, Krumsdorf U, Geis N, Pleger ST, Giannitsis E, Katus HA, Bekeredjian R. Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite suc-

successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol*; 2013; Onlinepublikation

Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, M. D.;Rosenzweig B, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The Risk of the Development of Aortic Stenosis in Patients With "Benign" Aortic Valve Thickening. *Arch intern med* 2002; 162: 2345–2347

Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, Valk V, Lindenboom W, Roose PCH, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernandez-Aviles F, Gonzales JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW. Incidence, Predictors, and Significance of Abnormal Cardiac Enzyme Rise in Patients Treated With Bypass Surgery in the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Circulation* 2001; 104: 2689–2693

Cribier A, Eltchninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 2002; 106: 3006–3008

Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebag L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *JACC* 2004; 43: 698–703

Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH. Relationship Between Postoperative Cardiac Troponin I Levels and Outcome of Cardiac Surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468–1475

Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, Iung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011 97: 721–726

Culliford AT, Galloway AC, Colvin SB, Grossi EA, Baumann FG, Esposito R, Ribakove GH, Spencer, Frank C. Aortic valve replacement for aortic stenosis in persons aged 80 years and over. *JACC* 1991; 67: 1256–1260

Dalrymple-Hay MJR, Alzetani A, Aboel-Nazar S, Haw M, Livesey S, Monro J. Cardiac surgery in the elderly. *Eur j cardiothorac surg* 1999; 15: 61–66

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf, FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 620–641

Détaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Iung B, Vahanian A. Determinants of Significant Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact of Device and Annulus Discongruence. In *JACC: Cardiovascular Interventions* 2009; 2: 821–827

Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. In *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 180–187

Elayda MA, Hall RJ, Reul RM, Alonzo DM, Gillette N, Reul GJ, Cooley DA. Aortic valve replacement in patients 80 years and older. Operative risks and long-term results. *Circulation* 1993; 88: 11–16

Ferrari E, Segesser LK. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): state of the art techniques and future perspectives. In *SMW* 2010;140

Fifer MA, Borow KM, Colan SD, Lorell BH. Early diastolic left ventricular function in children and adults with aortic stenosis. *JACC* 1985; 5: 1147–1154

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

Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316–3326

Friedrich MG, Schulz-Menger J, Poetsch T, Pilz B, Uhlich F, Dietz R. Quantification of valvular aortic stenosis by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2002; 144: 329–334.

Gaasch WH. Diagnosis and Treatment of Heart Failure Based on Left Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 1276

Genereux P, Webb J, Moses J, Kodali S, Williams M, Mack M, Miller DC, Svensson L, Tuzcu EM, Smith C, Leon M. The importance of vascular complications after transfemoral trans-catheter aortic valve replacement (TAVR): Insights from the PARTNER trial. *JACC* 2012; 59: E1

GKV Spitzenverband 2013: 2012-11-02 Faktenpapier Hintergrund Herzklappe. http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressekonferenzen_gespraechе/2012_2/121107_mеdizinprodukte/4_5__2012-11-02_Faktenpapier_Hintergrund_Herzklappe.pdf (Zugriffsdatum: 21.04.2013)

Grayburn PA. Assessment of Low-Gradient Aortic Stenosis With Dobutamine. *Circulation* 2006; 113: 604–606

Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB, Ribakove GH, Baumann FG, Ursumanno P, Culliford AT, Colvin SB, Galloway AC. High-Risk Aortic Valve Replacement: Are the Outcomes as Bad as Predicted? *Ann thorac surg* 2008; 85: 102–107

Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW. Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-Expanding Valve Prosthesis in High-Risk Patients With Aortic Valve Disease: The Siegburg First-in-Man Study. *Circulation* 2006; 114: 1616–1624

Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, Thompson CR, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Boone RH, Lauck S, Cheung A, Webb JG. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Durability of Clinical and Hemodynamic Outcomes Beyond 3 Years in a Large Patient Cohort. *Circulation* 2010; 122: 1319–1327

Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2005; 64: 322–326

Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993; 87: IV73-6

Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988; 57–64

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

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

Johansson M, Nozohoor S, Kimblad PO, Harnek J, Olivecrona GK, Sjögren J. Transapical Versus Transfemoral Aortic Valve Implantation: A Comparison of Survival and Safety. *Ann thorac surg* 2011; 91: 57–63

Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, Thielmann M, Kühl H, Peters J, Jakob HG, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H. Vascular Access Site Complications after Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Herz* 2009; 34: 398-408

Kaleschke G, Seifarth H, Kerckhoff G, Reinecke H, Baumgartner H. Imaging decision-making for transfemoral or transapical approach of transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2010; 6: G20-7

Kappetein A P, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott, Thomas G, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC* 2012; 60: 1438–1454

Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR, Bailey KR. Natural history of moderate aortic stenosis. *JACC* 1991; 17: 313–319

Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686–1695

Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *JACC* 2000; 35: 747–756

Leatham A. The Phonocardiogram of Aortic Stenosis. *Br Heart J* 1951; 153–158

LeonMB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff AP, Mitchell W, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel M, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJM, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Stand-

ardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trials. *JACC* 2011; 57: 253–269

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu E. M, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597–1607

Lucas G, Tribouilloy C. Epidemiology and etiology of acquired heart valve diseases in adults. *Rev Prat* 2000; 50: 1642–1645

Lurati Buse GA, Koller MT, Grapow, M, Bolliger D, Seeberger M, Filipovic M The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery — a meta-analysis. *Eur j cardiothorac surg* 2009; 37: 399-406

McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847

Möllmann H, Liebetrau C, Nef H, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation. *Internist* 2013; 54: 28–38

Moss RR, Ivens E, Pasupati S, Humphries K, Thompson CR, Munt Brad, Sinhal A, Webb JG. Role of Echocardiography in Percutaneous Aortic Valve Implantation. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2008; 1: 15–24

Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: Correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J* 1999; 137: 298–306

Naqvi TZ, Siegel RJ. Aortic Stenosis: The Role of Transesophageal Echocardiography. *Echocardiography* 1999; 16: 677–688

Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J cardiothorac Surg* 2012; 41: 734–745

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

Okura H, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Yoshikawa J. Planimetry and Transthoracic Two-Dimensional Echocardiography in Noninvasive Assessment of Aortic Valve Area in Patients With Valvular Aortic Stenosis. *JACC* 1997; 30: 753–759

- Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Rydén L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *JACC* 1994; 23: 1162–1170
- Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, Recke G, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Luderitz B, Schild H, Sommer T. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003; 361: 1241–1246
- Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis. Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262–2270
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844–853
- Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 89: 642–650
- Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New Insights Into the Progression of Aortic Stenosis. Implications for Secondary Prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497–2502
- Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal Changes in the Causes of Aortic Stenosis: A Surgical Pathologic Study of 646 Cases. In *Mayo Clinic Proceedings* 1987;62: 119–123
- Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu AHB, ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117–2126
- Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 Adults With Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis During Prolonged Follow-Up. *Circulation* 2005; 111: 3290–3295
- Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, Ramondo A, Ussia G, Wenaweser P, Windecker S, Laborde JC, Jaegere PP, Serruys PW. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve ReValving System: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008; 4: 242–249
- Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* 2001; 104: 1927–1932
- Potter DD, Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CGA, Puga, FJ, Schaff Hartzell V, Orszulak TA. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. *J thorac cardiovasc surg* 2005; 129: 94–103
- Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. In *Symposium on the Effects of Surgical Treatment on the Natural History of Acquired Heart Disease Part II: Aortic and Mitral Valve Disease*. *AJC* 1975; 221–227

Roberts WC, Ko JM. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation* 2005; 111: 920–925

Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, Larochelière R, Doyle D, Côté M, Villeneuve J, Bertrand OF, Larose E, Manazzoni J, Pibarot P, Dumont E. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of Myocardial Injury Following Uncomplicated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC* 2011; 57: 1988–1999

Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. Value of the cardiovascular physical examination for detecting valvular heart disease in asymptomatic subjects. *JACC* 1996; 77: 1327–1331

Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C, Baudet E. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur j cardiothorac surg*1999; 15: 816–823

Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Delay Progression of Aortic Stenosis. *Circulation* 2004; 110 : 1291–1295

Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611–617

Ross J, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation* 1968; 38: V-61

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjærpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–1356

Roth RB, Palacios IF, Block PC. Percutaneous aortic balloon valvuloplasty: Its role in the management of patients with aortic stenosis requiring major noncardiac surgery. *JACC* 1989; 13: 1039–1041

Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kubler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; 66: 1105–1110

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams MDT, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187–2198

Smith MD, Kwan OL, DeMaria AN. Value and limitations of continuous-wave Doppler echocardiography in estimating severity of valvular stenosis. *JAMA* 1986; 255: 3145–3151

Soler-Soler J, Galve E. VALVE DISEASE: Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000; 83: 721–725

Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Approach to Treatment With Percutaneous Valve Implantation. *Circulation* 2011; 10–19

Statistisches Bundesamt, 2012: Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Begleitheft zur Pressekonferenz am 18.November 2009. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 25.03.2013)

Steadman CD, Ray S, Ng LL, McCann GP. Natriuretic Peptides in Common Valvular Heart Disease. *JACC* 2010; 55: 2034–2048

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *JACC* 1997; 29:630–634

Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD Surgical Pathology of Pure Aortic Stenosis: A Study of 374 Cases. *Mayo Clinic Proceedings* 1984; 59: 683–690

Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, Barner HB, Gay WA. Quality of Life After Aortic Valve Replacement at the Age of >80 Years. *Circulation* 2000; 102: III-70

Tardif JC, Rodrigues AG, Hardy JF, Leclerc Y, Petitclerc R, Mongrain R, Mercier LA. Simultaneous Determination of Aortic Valve Area by the Gorlin Formula and by Transesophageal Echocardiography Under Different Transvalvular Flow Conditions. *JACC* 1997; 29: 1296–1302.

Taylor R. Evolution of the continuity equation in the Doppler echocardiographic assessment of the severity of valvular aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 1990: 326–330

Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O. Thirty-Day Results of the SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation* 2010; 122: 62–69

Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, lung B, Dilly MP, Juliard JM, Lepage L, Détaint D, Messika-Zeitoun D, Nataf P, Vahanian A. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* 2011; 7: 49–56

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, OPELL UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Segesser L von, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GYH, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R Shuka, N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33 : 2451–2496

- van der Boon RM, Nuis RJ, van Mieghem NM, Jordaens L, Rodés-Cabau J, van Domburg RT, Serruys PW, Anderson RH, Jaegere PPT de. New conduction abnormalities after TAVI—frequency and causes. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9 : 454–463
- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis. *Ann thorac surg* 2006; 82 : 2111–2115
- Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *JACC* 2001; 38 : 1829–1835
- Villari B, Hess OM, Kaufmann P, Krogmann ON, Grimm J, Krayenbuehl HP. Effect of aortic valve stenosis (pressure overload) and regurgitation (volume overload) on left ventricular systolic and diastolic function. *JACC* 1992; 69: 927–934
- Webb JG. Percutaneous Aortic Valve Implantation Retrograde From the Femoral Artery. *Circulation* 2006; 113 : 842–850
- Weber M, Arnold R, Rau M, Elsaesser A, Brandt R, Mitrovic V, Hamm C. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1023–1030
- Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H. Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 468–475
- WHO, 2004: Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In *World Health Organ Tech Rep Ser* 923: 1-122
- Yong ZY, Wiegerinck EMA, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, Henriques JPS, Cocchieri R, Piek JJ, Mol BAJM de, Baan J. Predictors and Prognostic Value of Myocardial Injury During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation Cardiovascular Interventions* 2012; 5: 415–423
- Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011; 32: 198–204
- Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde JL, Gillam LD, Vahanian A, Di Bello V, Buck T. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur j echocardiogr* 2011; 12: 557–584
- Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 1986; 73: 452–459

11. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Jan-Malte Sinning für die Überlassung des Themas, sowie die Zeit und unterstützende Betreuung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich danke den Mitarbeiterinnen der kardiologischen Studienzentrale, dem Team des Herzkatheterlabors und der internistischen Intensivstation für die freundliche Hilfsbereitschaft, die mir entgegengebracht wurde.

Mein besonderer Dank geht an Sabine Keul, bei der ich mich stets auf kollegiale Zusammenarbeit verlassen konnte.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für die außerordentliche Unterstützung während des gesamten Studiums und darüber hinaus bedanken.