

**Myokardschädigung nach kathetergestützter  
Aortenklappenimplantation**  
**Auftreten in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp  
und prognostische Relevanz**

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

**Regina Sophie Schulte**

aus Münster

2019

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan-Malte Sinning
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 14. Februar 2019

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin –  
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meiner Familie



## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	7
<b>2.</b>	<b>Einleitung</b> .....	9
2.1	Die Aortenklappenstenose .....	10
2.1.1	Prognose .....	10
2.1.2	Ätiologie und Pathogenese .....	11
2.1.3	Pathophysiologie .....	14
2.1.4	Klinik.....	15
2.1.5	Diagnostik .....	16
2.1.6	Therapie .....	18
2.1.6.1	Medikamentöse Therapie .....	21
2.1.6.2	Auswahl eines Verfahrens zum Aortenklappenersatz .....	22
2.1.6.3	Chirurgischer Aortenklappenersatz .....	25
2.1.6.4	Kathetergestützte Aortenklappenimplantation .....	26
2.2	Myocardial Injury .....	36
2.2.1	Begriffsbestimmung.....	36
2.2.2	Begriffliche Abgrenzung zum Myokardinfarkt .....	36
2.2.3	Entstehungsmechanismen .....	36
2.3	Fragestellung.....	39
<b>3.</b>	<b>Methodik</b> .....	40
3.1	Patientenkollektiv .....	40
3.2	Patientenevaluation und präinterventionelle Diagnostik .....	40
3.3	Prozedurales Vorgehen.....	41
3.4	Myocardial Injury-spezifische Datenerhebung.....	41
3.5	Labormethoden .....	44
3.6	Follow-up und Endpunkte der Studie .....	44

3.7	Statistische Analyse .....	45
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>46</b>
4.1	Ausgangscharakteristika .....	46
4.2	Verwendete Zugangswege und Klappentypen .....	48
4.3	Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für Troponin I .....	49
4.3.1	Ausgangscharakteristika .....	49
4.3.2	Auftreten einer Myocardial Injury .....	52
4.3.3	Periprozedurale Charakteristika .....	53
4.3.4	Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury .....	58
4.3.5	Klinisches Ergebnis und Prognose .....	59
4.4	Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB .....	62
4.4.1	Ausgangscharakteristika .....	62
4.4.2	Auftreten einer Myocardial Injury .....	64
4.4.3	Periprozedurale Charakteristika .....	65
4.4.4	Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury .....	69
4.4.5	Klinisches Ergebnis und Prognose .....	71
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>73</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>87</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>88</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>89</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>97</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

3D-TTE	Dreidimensionale transthorakale Echokardiographie
ACE	Angiotensin Converting Enzyme / Angiotensin-konvertierendes Enzym
AKE	Aortenklappenersatz
AR	Aortic Regurgitation / Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain-type natriuretic peptide / natriuretisches Peptid Typ B
BSA	Body Surface Area / Körperoberfläche
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatininphosphokinase
CK-MB	Muscle-Brain type CK / herzspezifisches Isoenzym bzw. Myokard-Typ der CK
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease / chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
cTnI	Kardiales Troponin I
cTnT	Kardiales Troponin T
EDV	Enddiastolisches Volumen
eGFR	Estimated glomerular filtration rate / geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GARY	German Aortic Valve Registry / deutsches Aortenklappenregister
HR	Hazard Ratio

IQA	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LDL	Low Density Lipoprotein / Lipoprotein niederer Dichte
LOC1	Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay
LRP	Lipoprotein receptor–related protein complex
LVEF	Left ventricular ejection fraction / linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain-Type-natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OPG	Osteoprotegerin
PARTNER	Placement of AoRTic TraNscathetER Valve
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention / perkutane Koronarintervention
RANKL	Receptor activator of nuclear factor $\kappa$ B ligand
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
STS	Society of Thoracic Surgeons
SYNTAX	SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation / kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TEE	Transesophageal echocardiography / transösophageale Echokardiographie
TGF- $\beta$ 1	Transforming Growth Factor- $\beta$ 1
URL	Upper reference limit / oberer Referenzwert
VARC	Valve Academic Research Consortium
$V_{\max}$	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

## 2. Einleitung

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation, engl. transcatheter aortic valve implantation, kurz TAVI, hat sich zu einem anerkannten Behandlungsverfahren für Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose und mittlerem sowie hohem Operationsrisiko entwickelt. Auf diesem Gebiet wurden im letzten Jahrzehnt große Fortschritte gemacht. Dennoch befindet sich das Verfahren weiterhin in einem Ausreifungsprozess. Um Komplikationen zu minimieren, müssen diese sorgfältig erforscht werden.

In der vorliegenden Arbeit wird das Auftreten einer Myokardschädigung, Myocardial Injury, nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation untersucht.

Zunächst wird genauer auf das Krankheitsbild der Aortenklappenstenose eingegangen. Nach einer Erläuterung der Ätiologie und Pathophysiologie folgen Darstellungen zur Klinik, Diagnostik und Therapie der Aortenklappenstenose. Bei der Erörterung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten liegt der Schwerpunkt auf dem Verfahren der kathetergestützten Aortenklappenimplantation. Hier werden auch die verschiedenen Klappentypen, die in der Studie zum Einsatz kamen, vorgestellt.

Um die Bedeutung einer Myocardial Injury im späteren Verlauf der Arbeit genauer diskutieren zu können, wird die Myocardial Injury zunächst begrifflich bestimmt und vom Myokardinfarkt abgegrenzt. Ebenso werden die Mechanismen erläutert, die im Rahmen einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation zu einer Myocardial Injury führen können.

Diese Erläuterungen sind Grundlage der Fragestellung, in der die Ziele dieser Arbeit detailliert dargestellt werden.

Im Anschluss wird die der Studie zugrundeliegende Methodik näher beleuchtet. Es folgt die ausführliche Darstellung der Ergebnisse. Diese werden im Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer Studien im Blick auf mögliche Erklärungsansätze diskutiert. Auch auf mögliche Limitationen der Studie wird eingegangen. Abschließend erfolgt eine Zusammenfassung.

Der vorliegenden Arbeit liegt die Datenerhebung einer Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Bonn unter Leitung von Prof. Dr. med. Jan-Malte Sinning zugrunde (Stundl et al.,

2017). Zu meinen Aufgaben zählten die Blutentnahmen für 120 der insgesamt 756 Patienten, die Zusammentragung der Laborwerte, die Betreuung der Follow-up-Termine sowie die Befragung aller Patienten bzw. ihrer Angehörigen am Ende des Beobachtungszeitraums. Die statistische Auswertung erfolgte unter Leitung von Dr. Anja Stundl.

## **2.1 Die Aortenklappenstenose**

Die Aortenklappenstenose stellt mit einem Anteil von 43 % den häufigsten aller erworbenen Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika dar. Bei den über 65-Jährigen liegt die Prävalenz bei über 3 % (Herold, 2016).

Die Häufigkeit der Neuerkrankungen nimmt im Alter stark zu, sodass in der Altersgruppe der 80- bis 89-Jährigen 9,8 % an einer Aortenklappenstenose leiden (Otto und Prendergast, 2014). Aufgrund des demographischen Wandels, welcher zu einem immer größer werdenden Bevölkerungsanteil älterer Menschen führt, wird die Anzahl der Patienten mit einer Aortenklappenstenose und vielen Komorbiditäten in Zukunft noch weiter steigen (Möllmann et al., 2013). Zudem nimmt die Zahl der Patienten, die bereits an einer Herzklappe voroperiert sind, zu, was auch bei der Behandlung einer Aortenklappenstenose von Bedeutung ist (Sinning und Nickenig, 2014). So ist zu beachten, dass die erneute Öffnung des Brustraumes nach einem operativen Klappenersatz mit einem erhöhten Operationsrisiko verbunden ist.

### **2.1.1 Prognose**

Die degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose zeigt einen chronisch fortschreitenden Verlauf. Während der oft recht langen Latenzzeit ohne Symptome ist die Prognose noch gut. Sobald aber die ersten Symptome wie Dyspnoe, Leistungsminderung, Angina pectoris und Synkopen auftreten, kommt es zu einer drastischen Verschlechterung der Überlebensraten. So lebt nach einem Jahr ohne Behandlung nur noch ungefähr die Hälfte der Patienten mit Aortenklappenstenose (Sinning und Nickenig, 2014). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 32 %, nach zehn Jahren leben nur noch 18 % der Patienten. Die Durchschnittsüberlebensrate nach Auftreten von Brustschmerzen beträgt fünf, nach Auftreten von Synkopen drei und nach Auftreten von Dyspnoe zwei Jahre. Die Prognose der konservativ behandelten Patienten verschlechtert sich weiter bei Vorliegen der folgenden

Faktoren: fortgeschrittenes Alter, linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz (Varadarajan et al., 2006).

### **2.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Der häufigste Grund, der im höheren Alter zur Entwicklung einer Aortenklappenstenose führt, ist die kalzifizierende Veränderung der Klappe. Diese ist im Alter ab 70 Jahren für ungefähr die Hälfte aller Aortenklappenstenosen verantwortlich (Herold, 2016). Weitere, allerdings weniger häufige Ursachen einer Aortenklappenstenose sind die angeborene bikuspidale Aortenklappe und die rheumatische Klappenerkrankung (Malaisrie et al., 2016).

Während man im Allgemeinen annimmt, dass die Kalzifizierung und konsekutive Stenose der Aortenklappe ein degenerativer Prozess ist (Grube et al., 2006), gibt es auch Anhaltspunkte, die auf einen aktiven Krankheitsprozess ähnlich dem der Atherosklerose schließen lassen (Freeman und Otto, 2005).

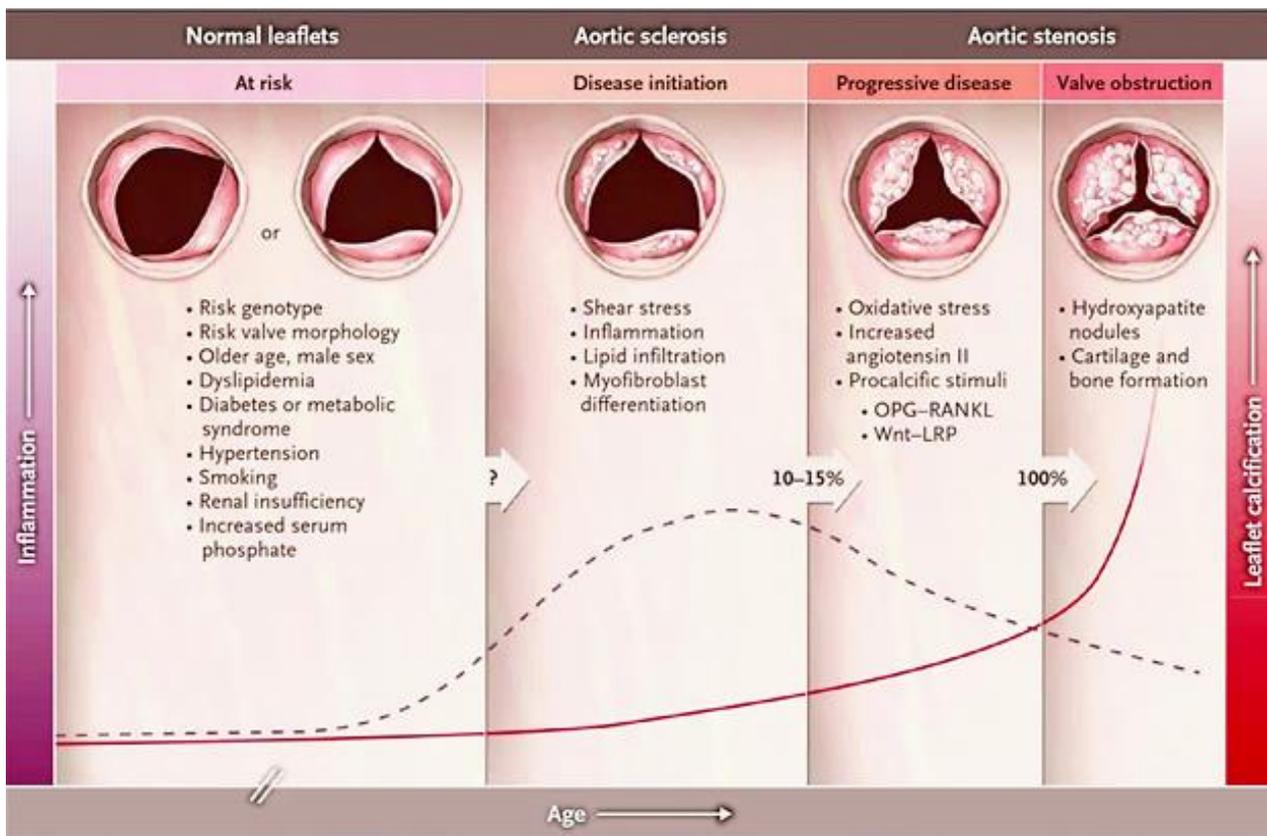
Die kalzifizierende Aortenklappenstenose entwickelt sich aus einer Aortenklappensklerose. Klinische Risikofaktoren für die Entstehung einer solchen Aortenklappensklerose sind die Klappenmorphologie, fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, das Metabolische Syndrom, Hypertonie, Rauchen, Niereninsuffizienz und erhöhte Serum-Phosphatwerte (Otto und Prendergast, 2014). Als weitere prädisponierende Faktoren kommen Veränderungen im Mineralstoffwechsel, genetische Polymorphismen von Interleukin-10, des Bindegewebe-Wachstumsfaktors und des Chemokin-Rezeptors 5 sowie Unterschiede der Vitamin-D-Rezeptor-Genotypen in Betracht (Freeman und Otto, 2005). Zudem fand man in einigen Familien mit kongenitalen Aortenklappenanomalien und Klappenverkalkung eine Mutation im NOTCH1-Gen. In einer Metaanalyse wurde ein spezifischer Polymorphismus des Lipoproteins (a) mit einer Aortenklappenkalzifizierung in Verbindung gebracht (Otto und Prendergast, 2014).

Wie bei der Atherosklerose findet man auch zu Beginn einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose im Stadium der Sklerosierung eine Lipideinlagerung, genauer eine Einlagerung der Apolipoproteine B, (a) und E sowie oxidativ veränderte LDL-Partikel in den Klappensegeln. Es kommt zu einer inflammatorischen Reaktion mit Einwanderung von T-Lymphozyten, die Zytokine wie den Wachstumsfaktor TGF- $\beta$ 1 und Interleukin-1 $\beta$  sezernieren, und von Monozyten, welche sich zu Makrophagen weiterentwickeln. Ferner findet in der

sklerotischen Läsion eine Differenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten und eine Expression von Matrix-Metalloproteasen und Tenascin C statt. Letzteres steht mit einer Stimulation des Wachstums, der Knochenbildung und Mineralisierung in Verbindung. Daneben scheint auch das Angiotensin-konvertierende Enzym eine Rolle bei der Sklerosierung der Aortenklappe zu spielen (Freeman und Otto, 2005).

Neben Lipideinlagerung, Inflammation und Differenzierung der Myofibroblasten werden als initiierende Faktoren für den Krankheitsprozess ein erhöhter mechanischer Stress und eine erniedrigte Schubspannung vermutet. Dies steht auch im Einklang mit der Tatsache, dass Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe, welche einer höheren mechanischen Belastung ausgesetzt ist, zwei Jahrzehnte früher eine Aortenklappenstenose entwickeln (Freeman und Otto, 2005).

Ungefähr ein Viertel der Menschen zwischen 65 und 74 Jahren leiden an einer Aortenklappensklerose. Bei den über 84-Jährigen beträgt dieser Anteil schon 48 %. In einer großen Studie mit über 2000 Patienten wurde festgestellt, dass 16 % der Patienten mit Aortenklappensklerose eine Aortenklappenstenose entwickeln. Durchschnittlich vergehen acht Jahre, bis eine hochgradige Aortenklappenstenose entstanden ist (Freeman und Otto, 2005). Oxidativer Stress, erhöhte Angiotensin-II-Werte und prokalzifizierende Stimuli tragen zur Progression der Aortenklappenstenose bei. Im Endstadium kommt es bei fast allen Patienten zu einer Verkalkung und Obstruktion der Aortenklappe. Die folgende Abbildung veranschaulicht den Entwicklungsmechanismus der kalzifizierenden Aortenklappenstenose. Sie verdeutlicht außerdem, dass zu Beginn des Krankheitsprozesses die Endothelstörung mit einer inflammatorischen Reaktion (gestrichelte Linie) im Vordergrund steht, während es im Endstadium vor allem zu einer Verkalkung des Gewebes (rote, durchgezogene Linie) kommt.



**Abb. 1:** Krankheitsmechanismus und Zeitverlauf der kalzifizierenden Aortenklappenstenose

Gezeigt wird die Beziehung zwischen Krankheitsstadium, Klappenanatomie, klinischen Risikofaktoren, Krankheitsmechanismen und Alter des Patienten. Die Endothelstörung mit einer Inflammation (gestrichelte Linie) spielt im Initiationsstadium eine Schlüsselrolle. 10 - 15 % der Patienten mit einer Aortenklappenarteriosklerose entwickeln eine progressive Aortenklappenstenose mit diversen Krankheitsmechanismen. Sobald diese aktiviert sind, entsteht bei nahezu allen Patienten eine schwere Aortenklappenstenose. Im Endstadium dominiert eine Verkalkung des Gewebes (rote, durchgezogene Linie). (Otto und Prendergast, 2014)

Wie oben beschrieben zeigen die kalzifizierende Aortenklappenstenose und die Atherosklerose hinsichtlich ihrer Pathogenese und Risikofaktoren einige Ähnlichkeiten. Allerdings gibt es auch Diskrepanzen, die gegen einen Zusammenhang von Atherosklerose und kalzifizierender Aortenklappenstenose sprechen. So prädominieren in den erkrankten Aortenklappen die Fibroblasten und Myofibroblasten, nicht die glatten Muskelzellen, und die Kalzifizierung findet hier früher und ausgeprägter statt. Zusätzlich ist die Behandlungsstrategie der Plaquestabilisierung und eine antithrombotische Medikation weniger erfolgreich als bei der Atherosklerose (Freeman und Otto, 2005).

Die anfangs erwähnte kongenitale bikuspidale Anlage der Taschen verursacht oft schon im fünften Lebensjahrzehnt eine relevante Aortenklappenstenose und wird dementsprechend früher symptomatisch (Möllmann et al., 2013).

Die rheumatische Aortenklappenstenose entsteht infolge einer Infektion mit Streptokokken. Diese tritt in entwickelten Ländern aufgrund der antibiotischen Behandlung allerdings nur noch äußerst selten auf. Im Rahmen des rheumatischen Fiebers kommt es zu einer Verdickung der Taschenklappen, Verklebung der Kommissuren und schließlich zu einer Verkalkung, was teilweise ebenfalls zu einer Aortenklappeninsuffizienz führen kann. Häufig ist hier neben der Aortenklappe auch die Mitralklappe betroffen (Herold, 2016). Auch eine Beteiligung der Trikuspidalklappe, eine pulmonale Hypertonie und eine Dysfunktion des rechten Ventrikels können in Verbindung mit einer rheumatischen Klappenerkrankung auftreten (Otto und Prendergast, 2014).

In einigen sehr seltenen Fällen kann die Aortenklappenstenose auch aus einer Endokarditis hervorgehen (Iung et al., 2003).

### 2.1.3 Pathophysiologie

Zu Auswirkungen auf die Hämodynamik kommt es erst nach einer erheblichen Reduktion der Aortenklappenöffnungsfläche, welche beim Erwachsenen normalerweise zwischen 2,5 und 3,6 cm<sup>2</sup> misst (Herold, 2016).

Die zunehmende Sklerosierung und Stenosierung der Aortenklappe verursacht eine wachsende Druckbelastung des linken Ventrikels. Um die Wandspannung gemäß dem Gesetz von Laplace (s.u.) trotz des steigenden Drucks konstant zu halten, kommt es zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels.

$$\text{Wandspannung } K = \frac{\text{Transmurale Druck } P * \text{Radius } r}{2 * \text{Wanddicke } d}$$

**Formel 1:** Wandspannung  
(Zolk, 2000)

Durch diese Wandverdickung verkleinert sich die linke Herzhöhle, was wiederum eine Störung der diastolischen Funktion zur Folge hat. Die systolische Funktion hingegen bleibt

oft lange unbeeinflusst. Aus der diastolischen Dysfunktion resultiert eine Stauung im pulmonalen Kreislauf, welche sich klinisch durch Luftnot und eine Abnahme der Leistungsfähigkeit äußert (Möllmann et al., 2013; Herold, 2016).

Im weiteren Verlauf führt die Linksherzhypertrophie zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards und auch die Wandspannung kann letztendlich nicht mehr konstant gehalten werden. Ihr Steigen bewirkt eine Reduktion des subendokardialen Blutflusses. Deshalb treten Symptome einer Angina pectoris auf. Des Weiteren führt eine Fehlregulation der Barorezeptoren des linken Ventrikels zu einer Weitstellung der peripheren Gefäße. Die resultierende erniedrigte Perfusion der Gehirnarterien verursacht Schwindel und Synkopen (Herold, 2016). Schließlich kommt es im fortgeschrittenen Stadium der Aortenklappenstenose zu einer akuten Linksherzinsuffizienz und einem damit einhergehenden Lungenödem (Möllmann et al., 2013).

#### **2.1.4 Klinik**

Die Aortenklappenstenose verläuft über einen langen Zeitraum symptomlos. Sie macht sich klinisch meist erst bemerkbar, wenn die Klappenöffnungsfläche einen Wert von einem Quadratzentimeter unterschritten hat, der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe mehr als 40 mmHg beträgt (Herold, 2016) oder die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit das Vierfache der Normalgeschwindigkeit übersteigt, d.h. über 4 m/s erhöht ist (Otto und Prendergast, 2014).

Die klassische Trias der Symptome der Aortenklappenstenose, bestehend aus Angina pectoris, Synkopen und Zeichen einer Herzinsuffizienz wie ausgeprägte Dyspnoe, tritt erst sehr spät im Krankheitsprozess auf (Möllmann et al., 2013). Subtilere Anzeichen wie das Auftreten von Luftnot bei körperlicher Aktivität oder eine erniedrigte physische Belastbarkeit können ebenfalls auf eine Aortenklappenstenose hinweisen (Freeman und Otto, 2005). Viele Patienten beschränken aber unbewusst ihre Aktivitäten, um Symptome zu vermeiden, während sich die Stenose langsam verschlimmert. Nach Eintreten der ersten Symptome kommt es zu einer rapiden Progression der Krankheit und damit einhergehend zu einer Verschlechterung des Zustands des Patienten (Leon et al., 2010).

### 2.1.5 Diagnostik

Anamnese und klinische Untersuchung stehen am Anfang der Diagnose einer Aortenklappenstenose. Patienten schildern die typischen Symptome. Manchmal fällt bei der Palpation ein Schwirren über der Aorta und den Karotiden und aufgrund der konzentrischen Linksherzhypertrophie ein verbreiteter Herzspitzenstoß auf. Im Auskultationsbefund stellt sich das charakteristische spindelförmige, raue Systolikum mit punctum maximum im zweiten Interkostalraum rechts parasternal dar. Dieses tritt getrennt vom ersten Herzton auf, leitet sich in die Karotiden fort und verlagert sein Maximum umso weiter in die späte Phase der Systole je stärker die Aortenklappenstenose ausgeprägt ist (Herold, 2016).

Von zentraler Bedeutung bei der weiteren Diagnostik der Aortenklappenstenose ist die Echokardiographie. Sie liefert Informationen zum Grad der Verkalkung, möglichen Taschenanomalien wie z.B. eine bikuspidale Anlage der Aortenklappe, einer möglichen Beteiligung weiterer Klappen, den Maßen des Herzens, einer möglichen Linksherzhypertrophie und zur diastolischen und systolischen Funktion beider Ventrikel. Zudem ermöglicht die Echokardiographie eine Quantifizierung der Stenose. Hierzu werden die Klappenöffnungsfläche, der mittlere Druckgradient und die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit bestimmt (Sinning und Nickenig, 2014). Während man bei der transthorakalen Echokardiographie die Klappenöffnungsfläche mittels der Kontinuitätsgleichung berechnen kann, erlaubt die transösophageale Echokardiographie eine direkte planimetrische Messung der Klappenöffnungsfläche (Möllmann et al., 2013). Nach Bestimmung der genannten Parameter lässt sich der Schweregrad der Stenose anhand der folgenden Tabelle bestimmen.

**Tab. 1:** Klassifikation (Graduierung) des Schweregrades der Aortenklappenstenose (Herold, 2016)

	KÖF (cm <sup>2</sup> )	KÖF/BSA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	Mittlere Druckdifferenz (mmHg)	V <sub>max</sub> (m/s)
Leichte AS	> 1,5	> 0,85	< 20	< 3,0
Mittelgradige AS	1,0 - 1,5	0,6 - 0,85	20 - 40	3,0 - 4,0
Schwere AS	< 1,0	< 0,6	> 40	> 4,0

Die dreidimensionale transthorakale Echokardiographie kann zur genaueren Beurteilung der komplexen Klappenanatomie verwendet werden.

Eine diagnostische Herausforderung kann die sogenannte Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenklappenstenose darstellen, die durch eine moderate Erhöhung der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit (3-4 m/s) und des mittleren Druckgradienten (20-40 mmHg) gekennzeichnet ist und häufig bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF < 50 %) auftritt. Diese Patienten können dennoch an einer schweren Aortenklappenstenose mit einer Fehlanpassung der Nachlast und einer daraus resultierenden linksventrikulären Dysfunktion leiden. In diesem Falle würde ein Aortenklappenersatz das Überleben verlängern und die Ejektionsfraktion verbessern. Alternativ kann die Obstruktion der Aortenklappe auch nur moderat ausgeprägt sein und die scheinbar verkleinerte Klappenöffnungsfläche wird durch eine primäre Dysfunktion des Myokards verursacht. Bei der Diagnose einer Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenklappenstenose kann eine Dobutamin-Stressechokardiographie von Nutzen sein. Hier ist ein Anstieg der transvalvulären Geschwindigkeit über 4 m/s und eine Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche unter einen Quadratzentimeter vereinbar mit einer schweren Aortenklappenstenose. Steigt die transvalvuläre Geschwindigkeit nicht über 4 m/s weist dieses Ergebnis auf eine lediglich moderate Obstruktion der Aortenklappe hin und die Erforschung weiterer Ursachen einer linksventrikulären Dysfunktion sowie eine medikamentenöse Therapie der Herzinsuffizienz sind angezeigt. Besonders schwierig ist die Diagnose einer Low-Flow-/Low-Gradient-Aortenklappenstenose bei normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Hier sind ein Klappenöffnungsflächenindex von 0,6 cm<sup>2</sup> pro Quadratmeter Körperoberfläche und ein Schlagvolumen unter 35 ml pro Quadratmeter Körperoberfläche wegweisend für eine schwere Aortenklappenstenose. Diese Situation tritt häufig bei älteren Frauen mit Linksherzhypertrophie, diastolischer Dysfunktion und kleinen Volumina der Ventrikel auf (Otto und Prendergast, 2014).

Zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit und zur genaueren Quantifizierung der Stenose erfolgt eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie und Lävokardiographie (Sinning und Nickenig, 2014). In diesem Rahmen werden hämodynamische Parameter gemessen, wie z.B. der Peak-to-peak-Gradient, der die Differenz zwischen

dem maximalen systolischen Druck des linken Ventrikels und dem maximalen systolischen Aortendruck angibt. Ebenso wird mithilfe der Gorlin-Formel die Klappenöffnungsfläche bestimmt (Möllmann et al., 2013). Um die Aorta und die Zugangsgefäße bei transfemoralem Zugang zu evaluieren, kann während der Katheteruntersuchung auch eine Aortographie und eine Becken-Bein-Angiographie durchgeführt werden.

Die CT-Angiographie dient der Bestimmung der Größe des Klappenannulus und damit der Auswahl einer geeigneten Prothese. Zusätzlich liefert sie Informationen über die Zugangswege. Insbesondere bei Vorliegen eines Aneurysmas der Aorta ascendens oder zur Beurteilung von Hochrisikopatienten kommt die Mehrschicht-Computertomographie zum Einsatz (Sinning und Nickenig, 2014).

Die Bestimmung des natriuretischen Peptids Typ B und des N-terminalen pro-Brain-Type-natriuretischen Peptids (NT-proBNP) kann Rückschlüsse auf die Schwere der Aortenklappenstenose zulassen. Ein Anstieg des Biomarkers NT-proBNP spiegelt eine Belastung der linksventrikulären Herzwand wider und findet sich bei Patienten mit Aortenklappenstenose. Hohe Werte sind assoziiert mit einer höhergradigen Aortenklappenstenose sowie einem höheren NYHA-Stadium und können als Indikation zum Aortenklappenersatz fungieren (Weber et al., 2004).

### **2.1.6 Therapie**

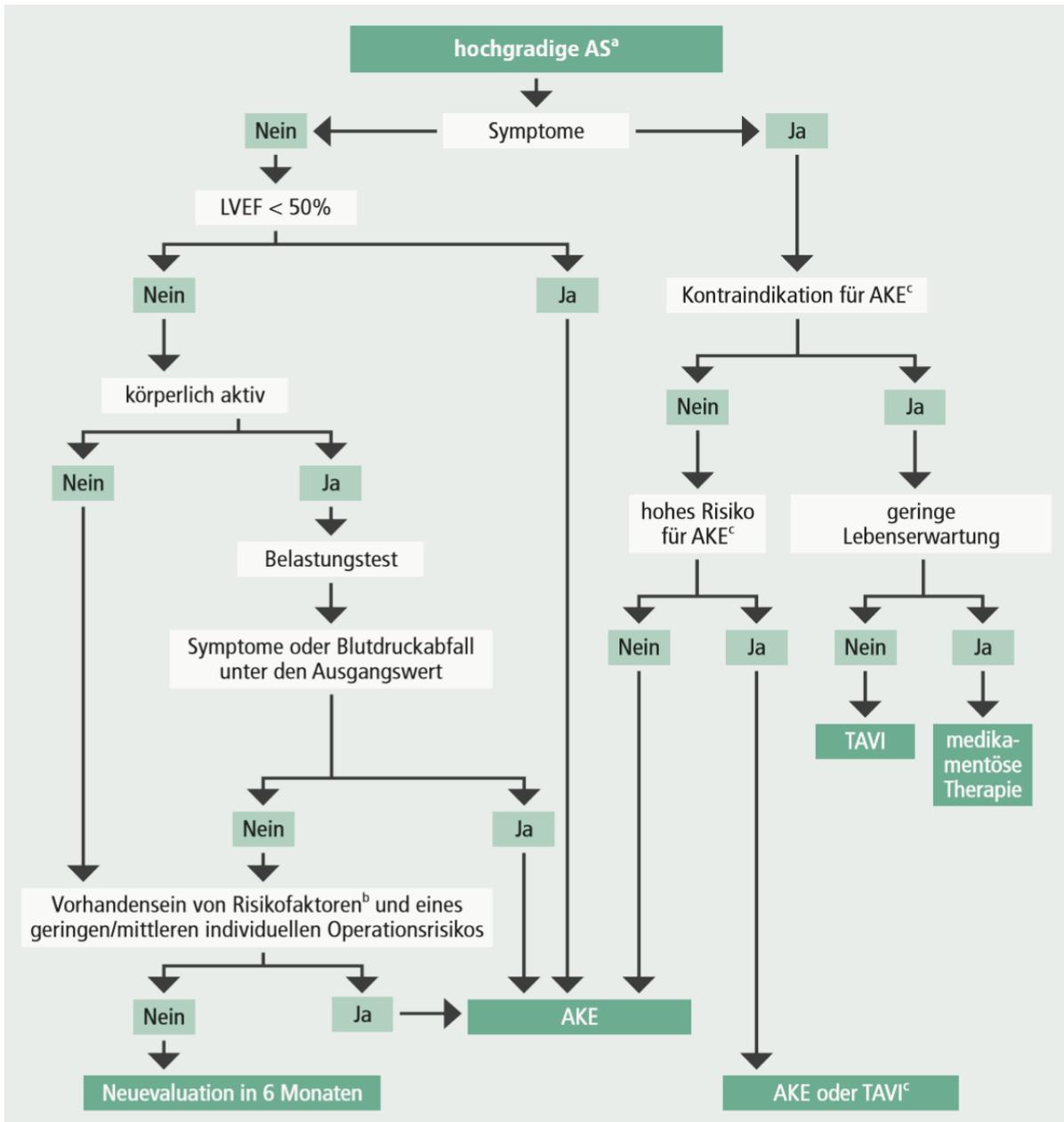
Symptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose müssen so bald wie möglich einer Therapie mit dem Ziel der Beseitigung der Stenose zugeführt werden. Gleiches gilt für Patienten, die zwar noch keine Symptome aufweisen, aber an einer schweren Aortenklappenstenose leiden und eins der folgenden Kriterien aufweisen: erniedrigte systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF < 50 %), Beschwerden beim Belastungstest bzw. Abfall des Blutdrucks unter den Ausgangswert, augenblickliches Auftreten einer Flussgeschwindigkeit > 5,5 m/s, schnelle Zunahme der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit (> 0,3 m/s/Jahr) oder ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie ohne Vorliegen einer Hypertonie.

Liegen weder Symptome noch eins der geschilderten Kriterien vor, ist ein vorsichtiges Abwarten möglich (Herold, 2016). Der Patient sollte aber in sechs Monaten erneut klinisch untersucht werden.

Der Ersatz der Aortenklappe ist der einzige Weg, eine Aortenklappenstenose zu beseitigen und so endgültig zu behandeln. Dieser kann entweder chirurgisch oder kathetergestützt erfolgen. Die Auswahl eines der beiden Verfahren erfordert eine sorgfältige interdisziplinäre Beratung und wird weiter unten genauer beleuchtet.

Falls Kontraindikationen für einen Aortenklappenersatz vorhanden sind und der Patient eine geringe Lebenserwartung aufweist, erfolgt eine medikamentöse Therapie mit palliativem Ansatz.

Die folgende Abbildung zeigt die aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery zur Behandlung einer schweren Aortenklappenstenose.



**Abb. 2:** Management der schweren Aortenklappenstenose

a = Sieh Tab. 1 für die Definition der schweren AS.

b = AKE sollte erwogen werden (IIa C), wenn mindestens einer der folgenden Faktoren zutrifft: transvalvuläre Spitzengeschwindigkeit von  $> 5,5$  m/s oder schwere Klappenverkalkung und eine jährliche Steigerung der transvalvulären Spitzengeschwindigkeit um  $\geq 0,3$  m/s. Ein AKE kann erwogen werden (IIb C), wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft: deutlich erhöhtes BNP, Steigerung des mittleren Druckgradienten unter Belastung  $> 20$  mmHg, übermäßige Linksherzhypertrophie.

c = Die Entscheidung sollte von einem Herzteam anhand der individuellen klinischen und anatomischen Charakteristika getroffen werden.

(Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2014)

### 2.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Eine ausschließlich medikamentöse Therapie zeigt keine befriedigenden Ergebnisse und kommt nur im Rahmen einer palliativen Behandlung zum Einsatz (Möllmann et al., 2013). Bei symptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose, die nicht für einen Aortenklappenersatz in Frage kommen, beschränkt sich die medikamentöse Therapie auf die Behandlung einer gegebenenfalls vorhandenen Herzinsuffizienz, Volumenüberladung, Arrhythmie oder Hypertonie (Freeman und Otto, 2005).

Der Einsatz von Medikamenten, die den Krankheitsverlauf der Aortenklappenstenose beeinflussen sollen, befindet sich derzeit noch in der Erforschung. So wird unter anderem die Wirkung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) und ACE-Hemmern auf den Krankheitsverlauf untersucht. Dieser Ansatz beruht auf der Erkenntnis, dass die Pathogenese der Aortenklappenstenose Parallelen zu der Pathogenese der Atherosklerose aufweist. Daher wird getestet, ob Medikamente, die bei der Therapie der Atherosklerose zum Einsatz kommen, auch das Fortschreiten einer Aortenklappenstenose verzögern können. Es gibt einige retrospektive Studien, die zeigen, dass eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren mit einer verlangsamten Krankheitsprogression in Verbindung steht. Allerdings fand sich interessanterweise kein Zusammenhang zwischen der verlangsamten Krankheitsprogression bei den mit Statinen therapierten Patienten und den Serum-Cholesterin-Werten. Dies ist ein Hinweis auf mögliche weitere positive Effekte der Statine, abgesehen von der Senkung der Cholesterin-Werte (Freeman und Otto, 2005). Der Einsatz von Statinen zeigt jedoch nicht immer Erfolg, was beispielsweise durch eine Metaanalyse von Teo et al. belegt ist. Hier konnte die Therapie mit Statinen das Fortschreiten der Aortenklappenstenose nicht abmildern (Teo et al., 2011). Neben den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wird auch die Wirkung von ACE-Hemmern erforscht. Ob diese möglicherweise den Progress der Aortenklappenstenose verlangsamen, muss allerdings noch in zukünftigen Studien genauer untersucht werden (Freeman und Otto, 2005).

In einer Studie von Varadarajan et al. zeigte sich, dass eine medikamentöse Therapie mit  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern oder Statinen zu keiner Verlängerung des Überlebens führte (Varadarajan et al., 2006).

Ein möglicherweise erfolgreicher Ansatz kann der gezielte Eingriff in spezifische zelluläre und molekulare Mechanismen zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsprozesses sein, wie z.B. in Mechanismen des oxidativen Stresses oder des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und in Auslösemechanismen der gestörten Gewebeverkalkung (Otto und Prendergast, 2014).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es für symptomatische Patienten mit einer Aortenklappenstenose zurzeit keine medikamentöse Therapie gibt, die dem chirurgischen oder kathetergestützten Aortenklappenersatz gleichwertig oder gar überlegen wäre.

#### **2.1.6.2 Auswahl eines Verfahrens zum Aortenklappenersatz**

Der Aortenklappenersatz kann chirurgisch oder kathetergestützt durchgeführt werden. Die Entscheidung, von welchem dieser beiden Verfahren der Patient am meisten profitiert, muss in einem Herzteam aus Herzchirurgen und Kardiologen individuell für jeden einzelnen Patienten erfolgen. Dieser Entschluss basiert vor allem auf der klinischen Beurteilung des Patienten durch das Herzteam und berücksichtigt auch die erwartete Prognose, Lebensqualität und die persönliche Entscheidung des Patienten. Es handelt sich um eine „individuelle Risiko-Nutzen-Analyse“ (Sinning und Nickenig, 2016). Risikoscores, die einer Abschätzung des Operationsrisikos dienen, sollen nur eine ergänzende Rolle spielen und keinesfalls als einziges Mittel zur Therapieentscheidung genutzt werden. Hier stehen der logistische EuroSCORE, der STS Score und der neuere EuroSCORE II zur Verfügung. Ab einem logistischen EuroSCORE von 20 %, einem STS Score von 10 % oder einem EuroSCORE II von 7 % zählt der Patient zur Hochrisikogruppe und wird somit eher für einen kathetergestützten als einen chirurgischen Aortenklappenersatz vorgesehen (Arangalage et al., 2014). Der logistische EuroSCORE verwendet die gleichen Risikofaktoren wie der ursprüngliche additive EuroSCORE. Diese Risikofaktoren sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tab. 2:** Risikofaktoren und numerische Werte für den additiven EuroSCORE  
(Nashef et al., 2016)

Risikofaktor	Ausprägung	Wert
<b>Patientenbezogene Faktoren</b>		
Alter	Pro 5 Jahre über 60	1
Geschlecht	Weiblich	1
Chronische Lungenerkrankung	Langzeitanwendung von Bronchodilatoren, Steroiden	1
Extrakardiale Arteriosklerose	Min. einer der folgenden Faktoren: Claudicatio, Arteria-carotis-Verschluss oder > 50 % Stenose, vorausgegangene oder indizierte Operation an der Bauchaorta, den Arterien der Extremitäten oder den Karotiden	2
Neurologische Erkrankung	Einschränkung der Fortbewegung oder des Alltagsablaufs	2
Zustand nach herzchirurgischem Eingriff	Erfordert erneute Perikarderöffnung	3
Serumkreatinin	> 200 µmol/l präoperativ	2
Akute Endokarditis	Andauernde Antibiotikatherapie	3
Präoperativer Intensivpatient	Min. einer der folgenden Faktoren: ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, präoperative Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamintherapie, intraaortale Ballonpumpe, präoperatives akutes Nierenversagen	3
<b>Kardiale Faktoren</b>		
Instabile Angina pectoris	Ruheangina	2
Linksventrikuläre Dysfunktion	Moderat (LVEF 30 - 50 %) Hochgradig (LVEF < 30 %)	1 3
Kürzlicher Myokardinfarkt	< 90 Tage	2
Pulmonale Hypertonie	Systolischer pulmonalarterieller Druck > 60 mmHg	2
<b>Operationsbezogene Faktoren</b>		
Notfallindikation	Operation sofort oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages	2
Andere Operation außer isolierte Bypass-Operation	Große Herz-Operation außer Bypass-Operation oder in Kombination mit Bypass-Operation	2
Eingriff der thorakalen Aorta	Aufsteigende Aorta, Aortenbogen, Absteigende Aorta	3
Septumruptur nach Myokardinfarkt		4

Der ursprüngliche EuroSCORE wurde vor über 15 Jahren entwickelt. 2003 veröffentlichte man als Verbesserung den logistischen EuroSCORE. Dieser überschätzt allerdings gerade bei der TAVI die Intra-Hospital-Mortalität. Daher erschien 2010 der neue EuroSCORE II, der zusätzliche Parameter wie die Mobilität des Patienten, das NYHA-Stadium, die CCS-Klasse und das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus beinhaltet und vier verschiedene Operationsverfahren unterscheidet. Der EuroSCORE II zeigt bei isoliertem Aortenklappenersatz oder bei einem Aortenklappenersatz in Kombination mit einer Bypass-Operation in der Tat eine verbesserte Kalibration und eine verbesserte Diskrimination. Das detaillierteste verfügbare Modell zur Risikobeurteilung ist der regelmäßig aktualisierte STS Score. Nichtsdestoweniger weisen alle aktuellen Scores Grenzen auf, da sie beispielsweise Risikofaktoren wie das Vorliegen einer Porzellanaorta oder eine ausgeprägte Gebrechlichkeit des Patienten nicht miteinbeziehen. Zudem korrelieren die Scores untereinander nur sehr schlecht, was dazu führt, dass durch die verschiedenen Scores verschiedene Patiententypen einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation zugeordnet werden können. Man muss beachten, dass alle bisher erwähnten Scores entwickelt wurden, um die Intra-Hospital-Mortalität einer offenen OP und nicht nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation vorherzusagen. Es bedarf der Entwicklung von spezifischen Scores für dieses Verfahren (Arangalage et al., 2014). In diesem Zusammenhang entstand der deutsche Aortenklappen Score (GARY-Score), der dazu beitragen soll, das periprozedurale Risiko der TAVI-Patienten besser abzuschätzen. Dieser zeigte bisher in der Vorhersage des Risikos einer TAVI befriedigende und bei der Einteilung der TAVI-Patienten in Bezug auf ihr Risiko der 1-Jahres-Mortalität sehr gute Ergebnisse, war den genannten chirurgischen Scores aber nicht überlegen. Daher muss der GARY-Score in Zukunft noch weiterentwickelt und besser kalibriert werden (Fuchs, 2015).

Bei der Auswahl des für den Patienten am besten geeigneten Verfahrens sind auch die Kontraindikationen für eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation zu beachten. Diese sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Bei Vorliegen einer absoluten Kontraindikation kommt eine TAVI nicht in Betracht. Wenn bei dem Patienten relative Kontraindikationen vorhanden sind, muss eine ausführliche und genaue Abwägung innerhalb des Herzteams erfolgen.

**Tab. 3:** Kontraindikation für eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Vahanian et al., 2012)

<b>Absolute Kontraindikationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen eines Herzteams und einer institutionalisierten Herzchirurgie</li> <li>• Fehlen der Zustimmung des Herzteams zur TAVI als Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz</li> </ul>
<b>Klinisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• geschätzte Lebenserwartung &lt; 1 Jahr</li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität durch eine TAVI unwahrscheinlich aufgrund von Komorbiditäten</li> <li>• schwere Erkrankung weiterer Herzklappen, die zum großen Teil zur Symptomatik beiträgt und nur chirurgisch behandelt werden kann</li> </ul>
<b>Anatomisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ungeeigneter Anulusdurchmesser (&lt; 18 mm, &gt; 29 mm)</li> <li>• Thrombus im linken Ventrikel</li> <li>• aktive Endokarditis</li> <li>• erhöhtes Risiko für eine Obstruktion der Koronarostien (asymmetrisches Verkalkungsmuster, kleiner Abstand zwischen Anulus und Koronarostien, kleiner Aortensinus)</li> <li>• Plaques mit beweglichen Thromben in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen</li> <li>• bei nicht-apikalem Zugang: ungeeigneter Gefäßstatus (Gefäßgröße, Verkalkungsgrad, Gefäßschlängelung)</li> </ul>
<b>Relative Kontraindikationen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bikuspidale oder nicht-kalzifizierte Aortenklappe</li> <li>• unbehandelte koronare Herzerkrankung, die einer Revaskularisation bedarf</li> <li>• hämodynamische Instabilität</li> <li>• linksventrikuläre Ejektionsfraktion &lt; 20 %</li> <li>• bei apikalem Zugang: schwere pulmonale Erkrankung, linksventrikuläre Herzspitze nicht erreichbar</li> </ul>

### 2.1.6.3 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Die Operation am offenen Herzen war lange Zeit das einzige Verfahren, um eine Aortenklappe zu ersetzen. Der erste chirurgische Aortenklappenersatz wurde bereits 1960 in Boston durchgeführt (Harken et al., 1962). Das Verfahren wurde seitdem stets weiterentwickelt, sodass der Aortenklappenersatz mittlerweile als Routineoperation durchgeführt wird. Die Anzahl der Eingriffe lag im Jahr 2010 in Deutschland bei über 10.000 und die Mortalität nach 30 Tagen betrug nur 3,1 % (Möllmann et al., 2013).

Traditionell erfordert der chirurgische Aortenklappenersatz eine mediane Sternotomie. Neuere minimal-invasive Techniken hingegen benutzen als Zugang eine rechte anteriore Thorakotomie oder eine obere Hemisternotomie, was möglicherweise mit einer niedrigeren perioperativen Mortalität ohne Einbuße in der Sicherheit einhergeht. Dennoch sind ein kardiopulmonaler Bypass und eine kardiale Ischämie während der Abklemmung der Aorta erforderlich (Malaisrie et al., 2016). Die verkalkte Aortenklappe wird entfernt und nach einer direkten Größenbestimmung des Aortenannulus eine passende Klappenprothese ausgewählt und eingenäht. Hier stehen biologische und mechanische Prothesen zur Auswahl. Erstere erfordern keine Antikoagulation, sind aber nur begrenzt haltbar, weshalb sie eher für ältere Patienten in Frage kommen. Letztere machen zwar die Einnahme von oralen Antikoagulantien notwendig, haben aber eine längere Haltbarkeit, weshalb sie tendenziell eher für jüngere Patienten sinnvoll sind (Möllmann et al., 2013).

Jedoch kommen nicht alle Patienten mit einer schweren, symptomatischen Aortenklappenstenose für einen chirurgischen Aortenklappenersatz in Frage. In der Euro Heart Survey Studie erhielten 31,8 % der Patienten im NYHA-Stadium III oder IV mit einer hochgradigen Herzklappen-Erkrankung keine Operation. Gründe hierfür waren die Regression der Symptome unter medikamentöser Therapie (insgesamt 39,9 %, als alleiniger Grund 1,8 %), eine Erkrankung im Endstadium (18,4 %), Symptome einer koronaren Herzerkrankung (14,9 %) und der Zustand nach einem kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkt (7,9 %). Darüber hinaus gab es in 55,3 % der Fälle mindestens einen extrakardialen Grund, der gegen einen operativen Klappenersatz sprach. Die häufigsten extrakardialen Gründe waren ein fortgeschrittenes Lebensalter (27,6 %, als alleiniger Grund 1,3 %), eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (13,6 %), Nierenversagen (6,1 %) und eine kurze Lebenserwartung (19,3 %) (Lung et al., 2003). Auch die Gebrechlichkeit der zum größten Teil sehr alten Patienten führt neben diversen Komorbiditäten zu einem hohen Operationsrisiko.

#### **2.1.6.4 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation**

Bevor die kathetergestützte Aortenklappenimplantation verfügbar war, galt die Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe, bei der eben diese mittels eines Ballons aufgedehnt und gesprengt wird, lange als letzter Ausweg für die Gruppe der inoperablen Patienten oder Hochrisikopatienten. Die Ballonvalvuloplastie zeigt jedoch nur mäßigen Erfolg, da es mit

einer hohen Wahrscheinlichkeit innerhalb von sechs Monaten zu einer erneuten Stenose der Aortenklappe kommt (Möllmann et al., 2013).

Mittlerweile stellt die kathetergestützte Aortenklappenimplantation für die genannte Patientengruppe eine anerkannte Behandlungsoption dar, die zunehmend an Bedeutung gewinnt (Malaisrie et al., 2016).

Das Verfahren weist eine lange Entwicklungsgeschichte auf. Im Jahr 1965 führte Hywel Davies die erste perkutane Implantation einer Herzklappe über die Arteria femoralis bei einem Hund durch (Malaisrie et al., 2016). Die kathetergestützte Technik wurde seitdem kontinuierlich weiterentwickelt, sodass Alain Cribier im Jahr 2002 zum ersten Mal in der Medizingeschichte eine Aortenklappenprothese perkutan bei einem Menschen implantierte. Er wählte hierfür einen antegraden, transseptalen Zugang über die rechte Vena femoralis. Der Eingriff erfolgte als Ultima Ratio bei einem 57-jährigen Patienten mit einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose, kardiogenem Schock und subakuter Ischämie des rechten Beines aufgrund einer ausgeprägten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Vor dem kathetergestützten Aortenklappenersatz bestand ein mittlerer transvalvulärer Druckgradient von 30 mmHg, die Klappenöffnungsfläche betrug 0,6 cm<sup>2</sup> und die Ejektionsfraktion 14 %. Unmittelbar danach verbesserte sich der mittlere transvalvuläre Druckgradient auf 6 mmHg, die Klappenöffnungsfläche auf 1,9 cm<sup>2</sup> und die Ejektionsfraktion auf 17 %. Der Patient verstarb 17 Wochen nach der perkutanen Herzklappenimplantation aufgrund der fortschreitenden PAVK, einer Reihe nichtkardialer Komplikationen und der daraus resultierenden Verschlechterung seines Zustandes. Während der vier Monate nach der Implantation blieb die Klappenfunktion zufriedenstellend und die Zeichen der Herzinsuffizienz verbesserten sich deutlich (Cribier et al., 2002). Cribier verwendete eine ballonexpandierbare Klappenprothese. Die erste selbstexpandierende Klappe wurde zwei Jahre später implantiert. Damit begann die Ära der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (Malaisrie et al., 2016).

Aktuell steht für die Durchführung einer TAVI der transfemorale, transapikale, transaxilläre und transaortale Zugangsweg zur Verfügung. Auch ein transcavalärer oder transcarotidaler Zugang ist möglich, allerdings sind Daten zur Sicherheit dieser beiden Zugangswege nur begrenzt verfügbar.

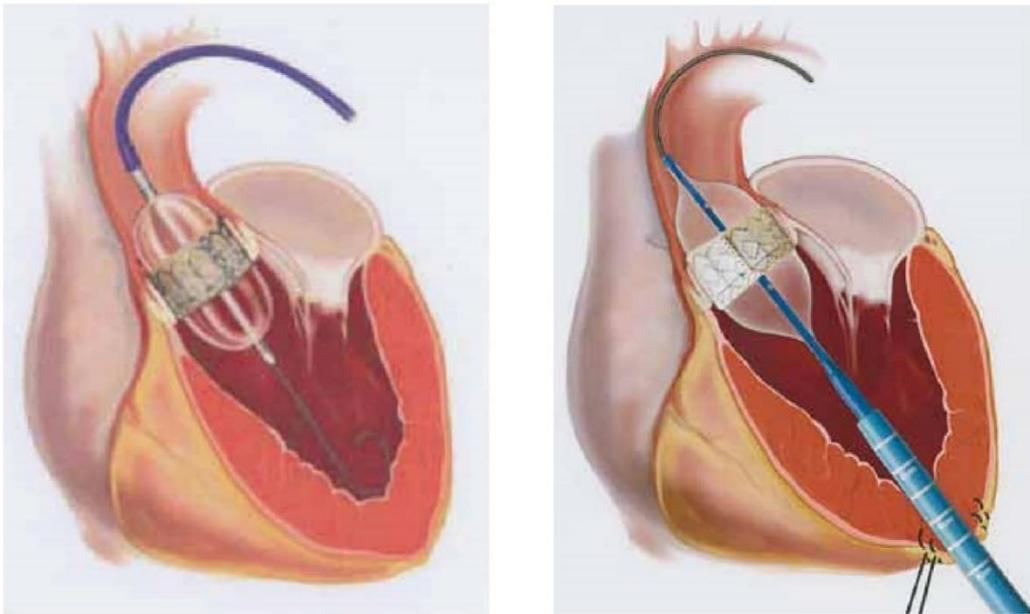
Am häufigsten wird der transfemorale Zugang genutzt. Dieser erlaubt eine komplett perkutane Durchführung der TAVI ohne chirurgische Gefäßfreilegung. Hierbei wird eine Schleuse über die Arteria femoralis retrograd in die Aorta eingeführt. Während die ersten Schleusen noch einen Durchmesser von 26 French (ungefähr 8,67 mm) maßen, hat sich ihr Durchmesser mittlerweile bis auf 14 French (ungefähr 4,67 mm) reduziert und damit einhergehend auch das Risiko für Blutungskomplikationen. Durch die immer kleiner werdenden Schleusensysteme steigt die Zahl der transfemoral durchgeführten Aortenklappenimplantationen und macht derzeit fast 90 % aller kathetergestützten Aortenklappenimplantationen aus. Auch die Nahtsysteme für den Verschluss der Punktionsstelle werden stetig angepasst und optimiert.

Beim antegraden transapikalen Zugang erfolgt nach einer linken Minithorakotomie die direkte Punktion der linksventrikulären Herzspitze. Auf diese Weise umgeht man einen möglicherweise schlechten peripheren Gefäßstatus und pathologischen Zustand der Aorta. Darüber hinaus fallen Beschränkungen des Kathetersystems auf eine bestimmte Größe weg. Nachteile sind jedoch die apikale Blutung, die mechanische Herzschädigung, eine mögliche Verletzung der Mitralklappe und die Notwendigkeit der endotrachealen Intubation (Malaisrie et al., 2016).

Wann immer ein transfemorale Zugang möglich ist, sollte er dem transapikalen Zugang vorgezogen werden, da letzterer schlechtere Ergebnisse zeigt (Colombo und Ruparelia, 2015) und die Sterblichkeit bei transvaskulärem Zugang niedriger ist (Eggebrecht und Mehta, 2016).

Der transaortale Zugangsweg erfordert entweder eine partielle Sternotomie oder eine rechte anteriore Thorakotomie. Vorteile sind keine Beschränkungen bei der Schleusengröße und eine kurze Distanz zu der erkrankten Aortenklappe. Eine ausgeprägte Kalzifizierung der Aorta kann aber eine sichere Punktion verhindern.

Beim retrograden transaxillären Zugang wird die Arteria axillaris chirurgisch freigelegt und eine Schleuse eingeführt. Die Größe des Schleusendurchmessers unterliegt hier wie bei dem transfemorale Zugang gewissen Limitationen (Malaisrie et al., 2016).



**Abb. 3:** Einführung des Katheters über die Aorta (links) und vom Apex aus (rechts) (Scharmer, 2011)

Der genaue Ablauf einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation wird ausführlich im Kapitel zur Methodik erläutert. Daher erfolgt hier lediglich eine grobe Schilderung einer TAVI über den transfemorale Zugangsweg, der in 90 % der Fälle gewählt wird.

Nach der Punktion der Arteria femoralis und Einbringung eines Nahtsystems wird eine Schleuse unter fluoroskopischer Kontrolle retrograd bis in die distale Bauchaorta vorgeschoben. Über einen zentralen Venenkatheter wird ein temporärer Schrittmacher in den rechten Ventrikel eingebracht. Die Positionierung der Klappenprothese wird angiographisch oder mittels transthorakaler Echokardiographie überprüft und gegebenenfalls optimiert, da sie von großer Bedeutung ist. Zu tief implantierte Prothesen führen zu einer paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz sowie zu einer Störung des Reizleitungssystems, während zu hoch implantierte Prothesen in den Aortenbogen dislozieren oder die Koronarostien verlegen können. Eine selbstexpandierende Klappenprothese wird am schlagenden Herzen freigesetzt. Die sichere Implantation einer ballonexpandierbaren Klappe hingegen erfordert einen funktionellen Herzstillstand durch tachykarde Schrittmacherstimulation (Möllmann et al., 2013).

Optional erfolgt vor der Implantation der Klappenprothese eine Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe. Diese hat aber eine Reihe von Nachteilen. Die Ballonvalvuloplastie erfordert eine tachykarde Schrittmacherstimulation, die zu einem funktionellen Kreislaufstillstand führt und so eine koronare, zerebrale und renale Ischämie verursacht. Zudem tritt bei Patienten mit einer erniedrigten linksventrikulären Ejektionsfraktion nach der tachykarden Schrittmacherstimulation oft eine verlängerte kardiale Depression auf, welche zum Auftreten eines hämodynamischen Versagens und eines SIRS beitragen kann. Außerdem gilt die Ballonvalvuloplastie als wichtige Quelle für die Entstehung von Emboli aus Thromben oder Klappenmaterial und steigert auf diese Weise das Risiko für die Verlegung der Koronarien und einen resultierenden Herzinfarkt. Durch eine Verletzung des linksventrikulären Ausflusstraktes kann es nach der Ballonvalvuloplastie zu Erregungsleitungsstörungen kommen, die eine Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig machen (Sinning und Grube, 2012). Wenn man auf eine Ballonvalvuloplastie verzichtet, vermindert man möglicherweise die genannten Risiken. Es ist belegt, dass eine TAVI ohne Ballonvalvuloplastie realisierbar und sicher ist (Grube et al., 2011).

Nach der Prothesenimplantation erfolgt eine finale Aortographie, um Lage und Funktion der Klappenprothese zu überprüfen. Eine gegebenenfalls vorhandene paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz kann in vielen Fällen mit einer Nachdilatation verbessert werden. Schließlich wird die Schleuse entfernt und die Punktionsstelle durch das Nahtsystem verschlossen (Möllmann et al., 2013).

Die PARTNER Studie zeigte als erste große randomisierte, kontrollierte klinische Studie zum kathetergestützten Aortenklappenersatz, dass dieser einer konservativen Therapie überlegen ist. Dabei wurden die Daten von 1057 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose untersucht. 699 von ihnen kamen für einen operativen Aortenklappenersatz in Frage, allerdings mit hohem Operationsrisiko. Sie wurden der Gruppe A zugeteilt. Die übrigen 358 Patienten waren inoperabel und wurden der Gruppe B zugeordnet. Daraufhin erhielten zufällig ausgewählt 244 Patienten aus Gruppe A und 177 Patienten aus Gruppe B eine transfemoral durchgeführte TAVI mit einer Edwards Sapien Klappenprothese der ersten Generation (Genereux et al., 2012). Durch die PARTNER Studie konnte belegt werden, dass die Standardtherapie, bestehend aus einer medikamentösen Behandlung

und in 83,3 % auch aus einer Ballonvalvuloplastie, den natürlichen Verlauf der Aortenklappenstenose nicht verändern kann. Die Mortalität nach einem Jahr betrug hier 50,7 %. Mit einer Mortalität nach einem Jahr von 30,7 % zeigte sich die transfemorale TAVI der Standardtherapie überlegen. Bezüglich der Mortalität nach 30 Tagen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen TAVI und Standardtherapie – trotz des Einsatzes von Systemen der ersten Generation und minimaler Erfahrungen der Kardiologen mit dem Verfahren. Darüber hinaus führte die kathetergestützte Aortenklappenimplantation zu einer signifikanten Reduktion der Symptome, beurteilbar durch die NYHA-Klassifikation und einen Sechs-Minuten-Gehtest. Allerdings kam es nach TAVI zu einem vermehrten Auftreten von Schlaganfällen und schweren Gefäßkomplikationen. Die Inzidenz und der Einfluss der schweren Gefäßkomplikation auf die Mortalität nach einem Jahr sanken aber in der Patientengruppe mit niedrigerem Operationsrisiko (Genereux et al., 2012). Die hämodynamischen Ergebnisse der Klappenprothese waren sehr gut und es gab keinen Anhaltspunkt für eine Degeneration innerhalb des ersten Jahres (Leon et al., 2010). Auch hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität in Gruppe B erzielte die TAVI gute Ergebnisse und war der Standardtherapie überlegen (Reynolds et al., 2011).

In der PARTNER 2 Studie wurde belegt, dass eine TAVI mit Klappenprothesen der nächsten Generation dem operativen Aortenklappenersatz bei Patienten mit intermediärem Operationsrisiko nicht unterlegen ist. Zudem waren bei Verwendung der Sapien XT Klappe die transvalvulären Druckgradienten niedriger und Klappenöffnungsflächen größer im Vergleich zu einer chirurgischen Klappe. Jedoch kam es in der Studie nach einer TAVI häufiger zu einer Aortenklappeninsuffizienz als nach einer Operation. Vorteile der TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz waren niedrigere Raten an Blutungsereignissen, akuter Nierenschädigung und neu aufgetretenem Vorhofflimmern, sowie eine raschere Genesung, welche sich in einem kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation widerspiegelt (Leon et al., 2016).

Obwohl die Daten zur Haltbarkeit der Klappenprothesen vielversprechend sind, entwickelte sich bei einigen Patienten eine Prothesendysfunktion. Als Entstehungsmechanismen kommen eine Endokarditis, Thrombose, strukturelle Degeneration, paravalvuläre Leckage, späte Prothesenembolisation und Prothesendeformation in Betracht (Sinning und Grube, 2015).

Eine Studie zur Entwicklung der TAVI in Deutschland zwischen 2008 und 2014 beschreibt einen zwanzigfachen Anstieg der Anzahl der durchgeführten kathetergestützten Aortenklappenimplantation in diesem Zeitraum. Seit 2013 werden in Deutschland jährlich mehr kathetergestützte als chirurgische Aortenklappenersätze durchgeführt. Auch das Auftreten von Komplikationen im Rahmen einer TAVI ist stark gesunken und die Intra-Hospital-Mortalität hat sich halbiert. Des Weiteren zeigt sich ein Trend, eine TAVI auch bei Patienten mit niedrigerem oder intermediärem Risiko durchzuführen (Eggebrecht und Mehta, 2016).

Die wachsende Bedeutung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation führte zur Entwicklung und Zulassung vieler weiterer Klappenprothesen. In der Studie der Arbeitsgruppe wurden sechs verschiedenen Prothesentypen zur TAVI verwendet: Sapien XT und Sapien 3 von Edwards Lifescience (Irvine, Kalifornien, USA), die dritte Generation der CoreValve und CoreValve Evolut R von Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA), Lotus von Boston Scientific (Marlborough, Massachusetts, USA) und Direct Flow Medical von Direct Flow Medical Inc. (Santa Rosa, Kalifornien, USA).

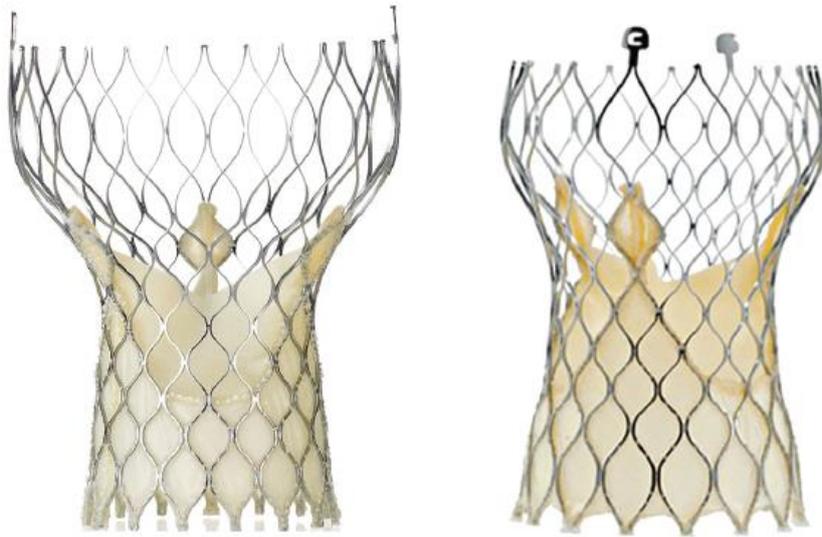
Die Sapien Prothesen von Edwards Lifescience bestehen aus Rinderperikardklappentaschen, die auf einen ballonexpandierbaren Stent aus Edelstahl (erste Klappengeneration) oder Chrom und Cobalt (Sapien XT und Sapien 3) montiert sind. Die 2014 zugelassene Klappenprothese Sapien XT ist in Größen von 23, 26 und 29 mm mit einem notwendigen Schleusendurchmesser von 16, 18 und 20 French verfügbar und so bei einem Aortenannulus zwischen 20 und 27 mm einsetzbar. Die Sapien XT Prothese kann transfemorale sowie transapikal implantiert werden und ist für eine „Valve-in-Valve“-Implantation geeignet. Im Juni 2015 wurde die Klappenprothese Sapien 3 zugelassen. Besonderheiten sind die Verfügbarkeit in einer Größe von 20 mm, eine Abdichtungsmanschette zur Reduktion einer paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz und die weitere Profilreduktion, durch welche nur noch Schleusen von 14 und 16 French benötigt werden. Zudem erlaubt das Sapien 3 eSheath System eine Anpassung an größere Schleusensysteme (Malaisrie et al., 2016).



**Abb. 4:** Sapien XT (links) und Sapien 3 (rechts) Klappenprothese

(Quelle: <http://www.edwards.com/devices/heart-valves/transcatheter>, Zugriffsdatum: 24.10.2016)

Die von Medtronic entwickelte CoreValve Prothese aus Schweineperikardklappensegeln besitzt einen selbstexpandierenden Nitinolstent. Sie steht in Größen von 23, 26, 29 und 31 mm zur Verfügung, deckt so Anulusgrößen von 18 bis 29 mm ab und kann mittels eines transfemorale, transaortalen oder transaxillären Zugangs implantiert werden. Die weiter optimierte CoreValve Evolut R, welche im Juni 2015 zugelassen wurde, zeichnet sich dadurch aus, dass sie repositionierbar ist und eine kleinere Schleuse benötigt. Zusätzlich sollen die Optimierung der Größenanpassung und der Radialkraft des Nitinolrahmens die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz minimieren. Des Weiteren ist die CoreValve Evolut R auch für eine „Valve-in-Valve“-Implantation zur Behandlung einer degenerierten biologischen Klappenprothese zugelassen. Da ein großer Anteil der CoreValve Prothese oberhalb des Aortenannulus verankert wird, erreicht die CoreValve eine größere effektive Öffnungsfläche des Ausflusstraktes als chirurgische Bioprothesen und weist niedrigere mittlere transvalvuläre Druckgradienten auf als die Sapien XT Klappenprothese in kleineren Größen (Malaisrie et al., 2016).



**Abb. 5:** CoreValve (links) und Evolut R (rechts) Klappenprothese

(Quellen: <http://www.corevalve.com/intl/product/index.htm>, Zugriffsdatum: 24.10.2016; <http://www.corevalve.com/evolut-r/product/index.htm>, Zugriffsdatum: 24.10.2016)

Boston Scientific entwickelte die Lotus Klappenprothese, bestehend aus drei Rinderperikardklappensegeln, die von Hand auf den aus Nitinoldraht geflochtenen Rahmen aufgenäht werden. Sie besitzt einen Marker aus Tantal zur fluoroskopischen Unterstützung bei der korrekten Positionierung der Klappe und benutzt einen einzigartigen mechanischen Entfaltungsmechanismus. Während der Verankerung verkürzt sich die Prothese entlang von drei gleichmäßig um den Rahmen verteilten Aufspanndornen. Der Rahmen erreicht so seine finale Höhe von 19 mm und die Klappe entfaltet sich gleichzeitig radiär auf eine Größe von 23, 25 oder 27 mm. Die untere Hälfte der Klappenprothese wird von einer zusammengesetzten Polymer-Membran umgeben mit dem Ziel der Reduktion einer paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz. Nachdem die Lotus Klappenprothese freigesetzt wurde, nimmt sie unverzüglich ihre Funktion auf, sodass hämodynamische Instabilitäten minimiert werden. Darüber hinaus ist sie vollständig repositionierbar, lässt sich erneut ummanteln und selbst aus der vollständig expandierten, verriegelten Position kann man die Boston Lotus Klappenprothese zurückgewinnen (Malaisrie et al., 2016). Im Rahmen der SURPRISE II Studie erhielten 120 Patienten eine Lotus Klappenprothese. Dort zeigte die Boston Lotus Klappe ein Jahr nach Implantation eine gute hämodynamische Funktion, keine moderate oder schwere Aortenklappeninsuffizienz und eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums (Meredith et al., 2016).



**Abb. 6:** Boston Lotus Klappenprothese

(Quelle: <http://www.bostonscientific.com/en-US/medical-specialties/interventional-cardiology/procedures-and-treatments/transcatheter-aortic-valve-implantation--tavi-.html>, Zugriffsdatum: 24.10.2016)

Die Direct Flow Medical Klappenprothese besteht aus Rinderperikard, welches in einem metallfreien Doppelringsystem vernäht wird. Sie ist in Größen von 23, 25, 27 und 29 mm verfügbar und benötigt für den transfemorale Zugangsweg eine Schleuse von 18 French. Auch diese Prothese lässt sich vollständig repositionieren. Sobald sie sich in ihrer korrekten Position befindet, wird das Kochsalz-Kontrastmittel-Gemisch über die drei Positionierungsdrähte durch ein schnell-härtendes Polymer ersetzt, das über einige Stunden aushärtet (Malaisrie et al., 2016). Die DISCOVER Studie, welche das klinische Ergebnis einer TAVI mit der Direct Flow Medical Klappenprothese nach einem Jahr untersucht, konnte zeigen, dass die Direct Flow Medical Klappenprothese eine niedrige Rate an frühen Komplikationen, ein niedriges Risiko für eine Aortenklappeninsuffizienz und eine stabile hämodynamische Funktion nach einem Jahr aufweist. Die 1-Jahres-Mortalität der in der Studie untersuchten Hochrisikopatienten lag bei 10 % (Lefèvre et al., 2016).



**Abb. 7:** Direct Flow Medical Klappenprothese

(Quelle: [https://www.researchgate.net/figure/276363429\\_fig8\\_Figure-8-Direct-Flow-Medical-O-prosthesis-Direct-Flow-Bovine-pericardial-lea-fl-ets](https://www.researchgate.net/figure/276363429_fig8_Figure-8-Direct-Flow-Medical-O-prosthesis-Direct-Flow-Bovine-pericardial-lea-fl-ets), Zugriffsdatum: 13.05.2017)

## **2.2 Myocardial Injury**

### **2.2.1 Begriffsbestimmung**

Die Myocardial Injury ist nach den aktualisierten VARC-2 Leitlinien definiert als Anstieg des kardialen Troponins über das 15fache des oberen Referenzwertes oder als Anstieg des herzspezifischen Isoenzym der Creatininphosphokinase (CK-MB) über das 5fache des oberen Referenzwertes innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI. Falls die Biomarker schon vor der TAVI über die 99. Perzentile erhöht sind, ist ein weiterer Anstieg um 50 % notwendig und der Spitzenwert muss den zuvor definierten Grenzwert übersteigen, um die Definition einer Myocardial Injury zu erfüllen (Kappetein et al., 2012).

### **2.2.2 Begriffliche Abgrenzung zum Myokardinfarkt**

Von einer Myocardial Injury ist der periprozedurale Myokardinfarkt abzugrenzen, welcher ebenfalls innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI auftreten kann. Dieser ist aber sehr selten und kommt nur in ungefähr 1 % der Fälle vor (Giordana et al., 2014). Zur Definition eines periprozeduralen Myokardinfarkts müssen neben dem Anstieg der Biomarker zusätzlich bestimmte klinische Kriterien, z.B. das Auftreten einer Angina pectoris oder pathologische EKG-Veränderungen, erfüllt werden (Kappetein et al., 2012). Aus pathologischer Sicht bezeichnet der Myokardinfarkt den Zelltod von Kardiomyozyten aufgrund einer verlängerten Ischämie. Dieser tritt nicht unverzüglich auf, sondern entwickelt sich über einige Stunden. Zur Entstehung einer Myokardnekrose kommt es erst nach einigen Stunden (Thygesen et al., 2007).

### **2.2.3 Entstehungsmechanismen**

Als mögliche Entstehungsmechanismen einer Myocardial Injury im Rahmen einer katetergestützten Aortenklappenimplantation werden eine direkte Verletzung bei Auswahl des transapikalen Zugangs, ein mechanisches Trauma, eine globale myokardiale Ischämie und eine regionale myokardiale Ischämie diskutiert (Kim et al., 2016). Diese vier möglichen Ursachen einer Myocardial Injury werden im Folgenden genauer beschrieben.

Der transapikale Zugangsweg führt unvermeidbar zu einem Defekt in der Region des Apex und konsekutiv zu höheren Anstiegen der kardialen Biomarker im Vergleich zum transvaskulären Zugang. In der kardialen Magnetresonanztomographie lassen sich am

linksventrikulären Apex nach transapikalem Zugang signifikante Myokardnekrosen finden. Die Analysen zeigen zudem, dass sich die apikalen Läsionen über die Punktionsstelle hinaus erstrecken. Dies deutet an, dass die Myokardschädigung hier nicht allein durch die Punktion, sondern auch durch die Naht verursacht wird. In einer Studie von Ribeiro et al. war das Ausmaß der Myocardial Injury nach transapikaler TAVI im Vergleich zu einem herzchirurgischen Eingriff zwar eindeutig niedriger, dennoch betrug der beobachtete Myokardverlust nach transapikalem Zugang ungefähr 5 % der linksventrikulären Masse (Ribeiro et al., 2015a). Dieser Verlust kann eine Erklärung dafür liefern, dass der transapikale Zugangsweg dem transvaskulären Zugangsweg in verschiedenen Studien unterlegen und mit einer schlechteren Prognose verbunden war (Li et al., 2013; Blackman et al., 2014). Man erwartet allerdings, dass das Ausmaß der Myokardschädigung, die durch die Auswahl des transapikalen Zugangsweges verursacht wird, mit der zunehmenden Ausreifung der Technologie zukünftig reduziert werden kann (Kim et al., 2016).

Ein mechanisches Trauma entsteht durch die Ballonvalvuloplastie sowie durch Einführen, Positionierung, Entfaltung und Verankerung der Prothese. Bei ballonexpandierbaren Klappenprothesen verursacht der Druck durch den Rahmen bei der Aufdehnung noch einen größeren Schaden in der Aortenwurzel als der flexible Ballon allein (Kim et al., 2016). Auch das Oversizing der Klappenprothese kann zu einem mechanischen Trauma beitragen. Selbstexpandierende Klappen zeigen oft ein größeres Maß an Oversizing, was zu einer stärker ausgeprägten Kompression und damit zu einer größeren Schädigung des Myokards führen kann. Ein hohes Ausmaß an Oversizing der Klappenprothese spiegelt sich in einem höheren Cover-Index wider. Dieser war bereits in unserer Vorstudie mit der Entwicklung einer Myocardial Injury assoziiert (Sinning et al., 2016). Ob sich dieser Zusammenhang zwischen hohem Cover-Index und Myocardial Injury bestätigen lässt, soll hier ebenfalls mit dem Einsatz von Herzkatheterklappen der nächsten Generation untersucht werden. Der Cover-Index lässt sich anhand der folgenden Formel berechnen.

$$\text{Cover – Index} = 100 * \frac{\text{Prothesendurchmesser} - \text{Anulusdurchmesser im TEE}}{\text{Prothesendurchmesser}}$$

**Formel 2:** Cover-Index  
(Détaint et al., 2009)

Eine globale myokardiale Ischämie resultiert aus der tachykarden Schrittmacherstimulation oder aus Episoden einer Hypotonie aufgrund anderer Ursachen. Sie geht mit einem erniedrigten Sauerstoffangebot einher. Demgegenüber steht ein erhöhter Sauerstoffbedarf, ausgelöst durch eine kurzzeitige Steigerung des Blutrückflusses durch die Aortenklappe, die intravenöse Gabe von Inotropika und eine Tachykardie während des Eingriffs. Resultierend entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch, das eine Myokardschädigung hervorrufen kann. Patienten mit Linksherzhypertrophie sind besonders anfällig, da sie eine relativ niedrigere myokardiale Kapillardichte und höhere intrakavitäre Drücke besitzen (Yong et al., 2012). Eine Studie von Kahlert et al. legt eine hypotensionsinduzierte Ischämie als Entstehungsmechanismus für eine Myocardial Injury nahe, da eine positive Korrelation zwischen der Dauer der tachykarden Schrittmacherstimulation sowie der Zeit der Blutdruckerholung und der Fläche unter der Kurve des Troponins I nachgewiesen werden konnte (Kahlert et al., 2016).

Eine Obstruktion der Koronarien führt zu einer regionalen myokardialen Ischämie. Oft ist dies eine Folge des Verschlusses der Koronarostien durch verkalkte Klappentaschen oder durch die Rahmen der Klappenprothesen. Auch eine Mikroembolisation in den Koronarien durch kleinste kalzifizierte Partikel kommt hier als Ursache in Betracht (Kim et al., 2016). Allerdings wurden in einer Magnetresonanztomographie Studie keine relevanten prozeduralen Veränderungen der koronaren Flussparameter vor und nach TAVI festgestellt. Zudem zeigte sich keine Korrelation zwischen der Fläche unter der Kurve des Troponins I und den koronaren Flussparametern. Dieses Ergebnis macht eine Mikroembolisation als Entstehungsmechanismus für eine Myocardial Injury eher unwahrscheinlich (Kahlert et al., 2016).

### 2.3 Fragestellung

Im Rahmen einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation kommt es oft zu einer Myokardschädigung, Myocardial Injury, mit einer Erhöhung kardialer Biomarker.

Während ein Zusammenhang zwischen Myocardial Injury und einem schlechten klinischen Ergebnis bei perkutaner Koronarintervention und herzchirurgischen Eingriffen gut belegt ist (Herrmann, 2005; Domanski et al., 2011), ist die Bedeutung einer Myocardial Injury nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation noch nicht vollständig geklärt.

Mittlerweile gibt es einige Studien, die zeigen, dass das Auftreten einer Myocardial Injury nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation mit einem negativen klinischen Ergebnis und einer erhöhten postprozeduralen Mortalität verbunden ist (Rodés-Cabau et al., 2011; Yong et al., 2012; Nilsson et al., 2015; Paradis et al., 2015; Ribeiro et al., 2015b; Koskinas et al., 2016). In anderen Studien hingegen war das Auftreten einer Myocardial Injury kein signifikanter Prädiktor für die postprozedurale Mortalität (Carrabba et al., 2013; Sinning et al., 2016). Auch hinsichtlich der prä- und periprozeduralen Faktoren, die in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer Myocardial Injury stehen, zeigen die bisher durchgeführten Studien zum Teil divergierende Ergebnisse. Zudem gibt es insbesondere für die Klappenprothesen der neuen Generation nur wenige Daten zum Auftreten einer Myocardial Injury in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp.

Ziel der Arbeit ist es daher, die Inzidenz, das Ausmaß und den Zeitablauf einer Myocardial Injury in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp zu ermitteln. Zudem wird untersucht, ob und welche Prädiktoren es für das Auftreten einer Myocardial Injury gibt. Dabei werden die Ausgangscharakteristika der Patienten, wie etwa das Alter, bestimmte vorbestehende Krankheiten und hämodynamische Parameter, sowie die periprozeduralen Charakteristika, wie etwa der Cover-Index-Fläche oder die Prädilatationsrate, analysiert. Der letzte Untersuchungsaspekt gilt den Auswirkungen der Myocardial Injury auf die Prognose des Patienten.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

756 konsekutive Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose erhielten im Zeitraum von Januar 2010 bis August 2016 im Herzzentrum des Universitätsklinikums Bonn eine transvaskuläre TAVI. Nach schriftlicher Einwilligung wurden sie in unsere prospektive Studie und zusätzlich auch in das Bonner TAVI-Register aufgenommen.

180 Patienten, die sich ebenfalls in diesem Zeitraum einer TAVI unterzogen, wurden nicht in die Datenanalyse einbezogen. Gründe hierfür waren das Fehlen des präprozeduralen Wertes für das kardiale Troponin I (n=5), ein transapikaler Zugangsweg wegen des assoziierten myokardialen Traumas (n=160), intraprozeduraler Tod (n=1), der Einsatz extrakorporaler Zirkulation (n=3) und eine Konversion zu einer herzchirurgischen Operation aufgrund einer Perikardtamponade (n=3), Anulusruptur (n=2), Prothesenembolisation (n=3), hochgradiger paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz (n=2) und aufgrund von Komplikationen mit dem Zugangsweg (n=1). Da die genannten Ereignisse selbst zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Myokardschädigung führen, wurden diese Patienten von der Analyse ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden und den Einfluss der rein mit der Prozedur assoziierten Myokardschädigung zu untersuchen.

#### **3.2 Patientenevaluation und präinterventionelle Diagnostik**

Zur Evaluation der Aortenklappenstenose wurden bei allen Patienten eine dreidimensionale transthorakale Echokardiographie (3D-TTE) durchgeführt. Neben dem Verkalkungsgrad der Aortenklappen wurden so die Klappenöffnungsfläche, die transvalvuläre Flussgeschwindigkeit, der mittlere Druckgradient und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Zudem lieferte die 3D-TTE Informationen zu möglichen pathologischen Veränderungen des Herzens und der herznahen Aorta. Eine direkte planimetrische Messung der Aortenklappenöffnungsfläche erfolgte mittels transösophagealer Echokardiographie.

Darüber hinaus wurde eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt und auf diese Weise hämodynamische Parameter, wie der Peak-to-Peak-Gradient über der Aortenklappe, invasiv gemessen und die Aortenklappenöffnungsfläche mithilfe der Gorlin-Formel genauer ermittelt. In diesem Rahmen fanden auch eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer hämodynamisch relevanten koronaren Herzerkrankung, eine Lävokardiographie zur Beurteilung des linken Ventrikels, eine Aortographie zum Ausschluss eines Aortenaneurysmas oder einer Aortendilatation und eine Becken-Bein-Angiographie zur Evaluation der Zugangswege statt.

Eine Mehrschicht-Computertomographie mit Angiographie erfolgte, um die Größe des Aortenklappenannulus und den Abstand der Koronarostien zur Aortenklappenebene genau ausmessen zu können. In seltenen Ausnahmen, bei stark erhöhten Kreatinin-Werten, wurde auf die CT-Angiographie verzichtet.

Die Beschwerdesymptomatik der Patienten wurde mittels der NYHA-Klassifikation quantifiziert. Der logistische EuroSCORE, der EuroSCORE II und STS Score wurden berechnet, um das perioperative Risiko abzuschätzen.

Auf der Grundlage dieser Datenerhebung wurde der jeweilige Patient in der interdisziplinären Herzteamkonferenz, bestehend aus einem Team von Kardiologen, Herzchirurgen und Kardioanästhesisten, vorgestellt und dort das für ihn geeignetste Therapieverfahren ausgewählt. Die Entscheidung zur TAVI wurde den Patienten und deren Angehörigen jeweils im persönlichen Gespräch mitgeteilt. Bei Zustimmung erfolgte baldmöglichst die kathetergestützte Aortenklappenimplantation.

### **3.3 Prozedurales Vorgehen**

Im Falle einer koronaren Herzerkrankung, bei der in der Angiographie der Stenosegrad des linken Hauptstammes  $\geq 50\%$  oder eines proximalen Gefäßes  $\geq 70\%$  des Gefäßdurchmessers betrug, fand zunächst eine vollständige Revaskularisation mittels PCI statt. Ausgenommen waren Verschlüsse in kleinen Gefäßen ( $< 2,5\text{ mm}$ ), distale Verschlüsse und chronische, komplette Verschlüsse mit negativem Stresstest. Alle Patienten erhielten als Prämedikation 500 mg ASS, 300 mg Clopidogrel und 2 g Ceftriaxon. Ab einem Serum-Kreatininwert von 1,3 mg/dl erhielt jeder Patient zudem Natrium-Bicarbonat,

um eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie zu vermeiden. Vor dem Eingriff wurde ein Blasenkatheter, ein zentraler Venenkatheter mit zusätzlicher 7 French-Schleuse für einen passageren Schrittmacher und ein Arterienkatheter gelegt. Die TAVI erfolgte unter lokaler Anästhesie und Analgosedierung. Das periprozedurale Monitoring bestand aus Pulsoxymetrie, EKG, invasiver arterieller Blutdruckmessung und Messung des zentralen Venendrucks. Als Kontrastmittel wurde Visipaque 320 (GE Healthcare, München, Deutschland) verwendet.

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation erfolgte fast ausschließlich über die Arteria femoralis (97,1 %), nur selten über die Arteria subclavia (1,9 %) oder transaortal (1,1 %). Für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation über den transfemorale Zugangsweg musste dieser zunächst über die kontralaterale Seite durch Kontrastmittelgabe dargestellt werden. Dies erfolgte über einen in die kontralaterale Arteria femoralis eingebrachten Pigtail-Katheter. Nach erfolgreicher Punktion des Gefäßes auf der eigentlichen Zugangsseite und dem Einbringen einer Schleuse wurde für den späteren Verschluss ein Nahtverschlussystem (Prostar XL Percutaneous Vascular Surgical System, Abbott Park, Illinois, USA) eingelegt. Der kontralaterale Pigtail-Katheter wurde in die Aorta ascendens vorgeschoben. Daraufhin brachte man auf der Zugangsseite über einen Führungsdraht einen linken Amplatz-Katheter (Amplatz Left 1, AL1) in die Aorta ascendens ein und passierte die native Aortenklappe mit einem geraden hydrophilen Draht. Der linke Amplatz-Katheter konnte nun in den linken Ventrikel vorgeführt und gegen einen Pigtail-Katheter ausgetauscht werden. Über diesen und den anfangs in die Aorta ascendens eingelegten Pigtail-Katheter konnten die Drücke im linken Ventrikel und der Aorta ascendens gemessen und der Druckgradient über der Klappe bestimmt werden. Danach wurde der Katheter im linken Ventrikel durch einen steifen Führungsdraht (Amplatz Super Stiff, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) ausgewechselt, der im linksventrikulären Apex zu liegen kam. Über den steifen Führungsdraht brachte man schließlich eine großkalibrige Schleuse in die Aorta descendens ein. Gegebenenfalls wurde über die Schleuse nun ein Ballonkatheter eingeführt und zur Prädilatation der nativen Aortenklappe eine Ballonvalvuloplastie unter tachykarder rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation durchgeführt.

Anschließend führte man die Klappenprothese, die in der Zwischenzeit auf einen entsprechenden Katheter gesetzt wurde, über die großkalibrige Schleuse ein und positionierte

sie mithilfe des steifen Führungsdrahtes in der zuvor evaluierten optimalen Implantationsebene. Die korrekte Position wurde angiographisch kontrolliert. Selbstexpandierende Prothesen konnten am schlagenden Herzen freigesetzt werden. Die Implantation einer ballonexpandierbaren Klappenprothese erforderte einen funktionellen Herzstillstand durch tachykarde rechtsventrikuläre Schrittmacherstimulation. Waren in der Kontrollangiographie paravalvuläre Leckagen sichtbar, erfolgten zur Korrektur eine Postdilatation durch Ballonvalvuloplastie oder die „Valve-in-Valve“-Implantation einer zweiten Klappenprothese. Wurde eine repositionierbare Klappenprothese verwendet, fand gegebenenfalls eine Verbesserung der Prothesenplatzierung statt. Es erfolgte über Pigtail-Katheter erneut eine Messung der Drücke im linken Ventrikel und der Aorta ascendens. Schließlich wurde die Schleuse entfernt und die Punktionsstelle mittels des anfangs eingebrachten Nahtverschlussystems oder selten chirurgisch verschlossen. Zum Ausschluss einer Gefäßverletzung erfolgte eine Kontroll-Becken-Bein-Angiographie über den kontralateral eingebrachten Pigtail-Katheter.

Die Intervention wurde unter angiographischer Kontrolle mittels biplaner Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Da die Patienten lediglich analgosediert waren, fand kein routinemäßiges TEE-Monitoring statt.

Nach dem Eingriff wurden die Patienten auf der Intensivstation überwacht. Der passagere Schrittmacher wurde für den Fall, dass postprozedural neue Herzrhythmusstörungen auftraten, für mindestens 48 Stunden belassen.

### **3.4 Myocardial Injury-spezifische Datenerhebung**

Zur Untersuchung des Auftretens einer Myocardial Injury wurde allen 756 Patienten vor und unmittelbar nach dem Eingriff sowie 4, 24, 48, 72 Stunden und sieben Tage nach TAVI Blut abgenommen. Aus den Blutproben wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn die Werte für das kardiale Troponin I und CK-MB bestimmt.

Während für die Analyse von Troponin I die Werte aller 756 Patienten verwendet werden konnten, wurden für die Analyse von CK-MB die Werte von 742 Patienten ausgewertet, da bei 14 Patienten keine Ausgangswerte für CK-MB vorhanden waren.

Der obere Referenzwert, basierend auf der 99. Perzentile einer gesunden Population und der Voraussetzung einer Koeffizienten-Variation  $\leq 10\%$ , lag für Troponin I bei 0,1 ng/ml und für CK-MB bei 3,6 ng/ml, sodass eine Myocardial Injury nach den aktualisierten VARC-2-Leitlinien bei einem Anstieg der Troponin-I-Werte  $\geq 1,5$  ng/ml (das 15fache des oberen Referenzwertes) oder CK-MB-Werte  $\geq 18$  ng/ml (das 5fache des oberen Referenzwertes) innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI vorlag. Falls die Biomarker schon im Vorhinein über die 99. Perzentile erhöht waren, war ein weiterer Anstieg um 50 % notwendig und der Spitzenwert musste den zuvor definierten Grenzwert übersteigen (Kappetein et al., 2012).

### **3.5 Labormethoden**

Zur Bestimmung der Troponin-I- und CK-MB-Werte wurde ein homogener Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay, der auf der LOCI™-Technologie basiert, eingesetzt. Als Reagenz benutzte man für die Analyse der Troponin-I-Werte die CTNI Flex®-Reagenzkassette (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) und für die Analyse der CK-MB-Werte die MMB Flex®-Reagenzkassette (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH). Bei dem verwendeten Analysesystem handelt es sich in beiden Fällen um das Dimension Vista® System (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH).

### **3.6 Follow-up und Endpunkte der Studie**

Alle Patienten wurden nach der Entlassung im Rahmen eines Follow-up weiter beobachtet. Jeder Patient erhielt Termine zur Nachsorgeuntersuchung in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikum Bonn 3, 6 und 12 Monate nach der TAVI. Im Anschluss wurde die Nachsorge jährlich fortgesetzt. Falls ein Patient die Nachsorge im Universitätsklinikum Bonn nicht wahrnehmen konnte, wurden die Informationen von behandelnden Krankenhäusern, Kardiologen oder Hausärzten gewonnen. Kein Patient ist während der Follow-up-Zeit verschollen. Im Falle des Todes eines Patienten wurde die Ursache telefonisch erfragt oder über die Todesbescheinigung ermittelt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Mortalität nach einem Jahr und ko-primärer Endpunkt das Auftreten einer Myocardial Injury innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI.

Sekundäre Endpunkte waren die klinischen Ergebnisse entsprechend den Kriterien des VARC-2.

### 3.7 Statistische Analyse

Bei Normalverteilung nach Gauß wird zur Beschreibung der Daten der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung verwendet. Wenn keine Normalverteilung vorliegt, wird der Median und Interquartilsabstand (Differenz zwischen dem dritten und ersten Quartil) angegeben. Die Normalverteilung von stetigen Variablen wird mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test überprüft. Zum Vergleich zweier Gruppen stetiger Variablen wird der Student's t-Test im Falle einer Normalverteilung eingesetzt oder der Mann-Whitney-U-Test, falls keine Normalverteilung vorliegt. Der Vergleich von mehr als zwei Gruppen findet mittels ANOVA oder Kruskal-Wallis-Test statt. Kategoriale Variablen werden in Häufigkeiten und Prozenten angegeben, analysiert werden sie mittels  $\chi^2$ -Test.

Die Troponin-I-Werte werden entsprechend der Definition der Myocardial Injury des VARC-2 in zwei Gruppen unterteilt:  $< 15x$  URL ( $< 1,5$  ng/ml) vs.  $\geq 15x$  URL ( $\geq 1,5$  ng/ml). Ebenso erfolgt eine Unterteilung der CK-MB-Werte:  $< 5x$  URL ( $< 18$  ng/ml) vs.  $\geq 5x$  URL ( $\geq 18$  ng/ml).

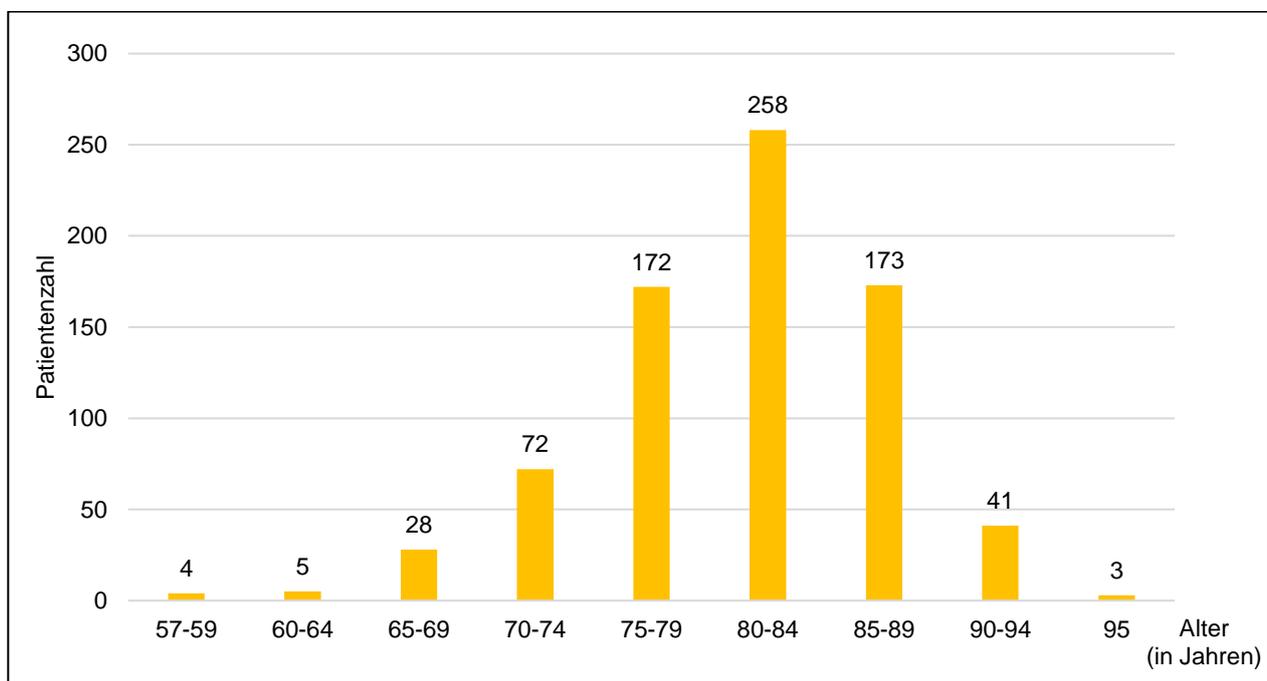
Um die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Auftreten einer Myocardial Injury zu untersuchen, wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Der Log-Rank-Test dient der Ermittlung statistischer Unterschiede bezüglich der Mortalität. Eine Cox-Regressionsanalyse erfolgt zur Ermittlung von Prädiktoren der Myocardial Injury. Für die relevanten Ausgangs- und für die periprozeduralen Charakteristika wird die Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall von 95 % angegeben. Statistische Signifikanz wird erreicht, wenn die Nullhypothese mit einem  $p \leq 0,05$  abgelehnt werden kann.

Für die statistische Analyse wird SPSS Statistics Version 22.0 (IBM Corporation, Somers, New York, USA) und MedCalc Version 11.6.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ausgangscharakteristika

Bei 756 Patienten mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose wurde im Zeitraum von Januar 2010 bis August 2016 eine transkathetrische TAVI durchgeführt. Davon waren 397 (52,5 %) männlich und 359 (47,5 %) weiblich. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $80,9 \pm 6,1$  Jahre. Eine Aufschlüsselung der Patienten nach Altersgruppen lässt sich der unten abgebildeten Grafik entnehmen.



**Abb. 8:** Altersverteilung der Patientenpopulation

Oft lagen bei den Patienten neben der Aortenklappenstenose weitere Komorbiditäten vor, was sich in den erhöhten Risikoscores widerspiegelt. Der Median des logistischen EuroSCORE lag bei 17,0 (10,7 - 28,6) %, des EuroSCORE II bei 5,2 (3,2 - 9,1) % und des STS Score bei 5,0 (3,3 - 8,0) %.

Bei 212 Patienten (28 %) bestand ein Diabetes mellitus, bei 469 Patienten (62 %) eine koronare Herzerkrankung, bei 321 Patienten (42,5 %) eine extrakardiale Arteriopathie und bei 324 Patienten (42,9 %) Vorhofflimmern.

Vor der TAVI hatten 109 Patienten (14,4 %) einen Schlaganfall und 80 Patienten (10,6 %) einen Myokardinfarkt erlitten. 268 Patienten (35,4 %) hatten sich bereits einer perkutanen Koronarintervention unterzogen sowie 126 Patienten (16,7 %) einem herzchirurgischen Eingriff. 171 Patienten (22,6 %) litten an einer COPD und 272 Patienten (36 %) an einer pulmonalen Hypertonie. 451 Patienten (59,7 %) zeigten ein chronisches Nierenversagen.

Der mediane Ausgangswert des kardialen Troponins I betrug 0,02 (0,02 - 0,05) ng/ml. Für die CK-MB lag er bei 1,4 (0,9 - 2,1) U/l.

Die Ausgangscharakteristika der Patienten werden ausführlich in den folgenden Tabellen dargestellt.

**Tab. 4:** Ausgangscharakteristika der Patientenpopulation (I)

	<b>Alle Patienten (n = 756)</b>
Alter (Jahre)	80,9 ± 6,1
Männliches Geschlecht, n (%)	397 (52,5)
Logistischer EuroSCORE (%)	17,0 (10,7 - 28,6)
EuroSCORE II (%)	5,2 (3,2 - 9,1)
STS Score (%)	5,0 (3,3 - 8,0)
LVEF (%)	53,2 ± 13,7
Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0,72 ± 0,17
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	41,8 ± 15,9
EDV (ml)	115,1 (90,3 - 150,2)
ESV (ml)	58,4 (42,2 - 82,4)
Relative Wanddicke	0,5 ± 0,1
Troponin I (ng/ml)	0,02 (0,02 - 0,05)
CK (U/l)	66,0 (45,3 - 98,0)
CK-MB (U/l)	1,4 (0,9 - 2,1)
NT-proBNP (pg/ml)	2743,5 (1094,8 - 7278,5)

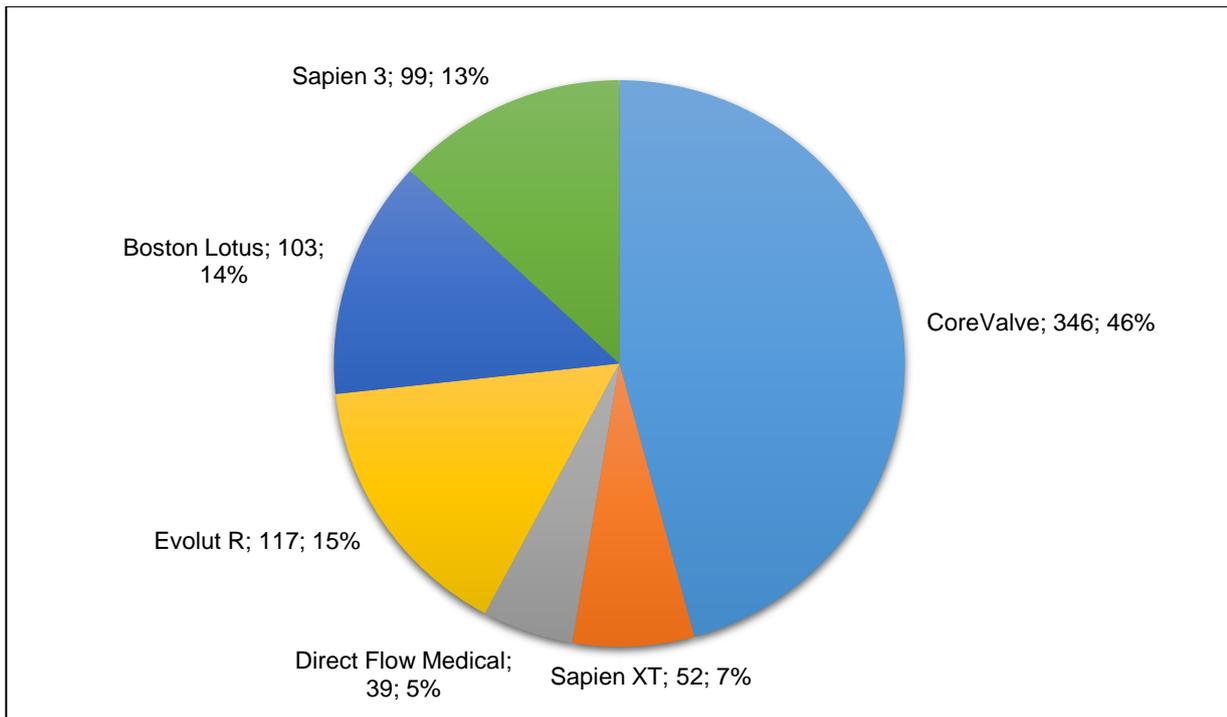
**Tab. 5:** Ausgangscharakteristika der Patientenpopulation (II)

	<b>Alle Patienten (n = 756)</b>
KHK, n (%)	469 (62,0)
1-Gefäß-KHK, n (%)	158 (20,9)
2-Gefäß-KHK, n (%)	117 (15,5)
3-Gefäß-KHK, n (%)	194 (25,7)
SYNTAX Score (%)	6,0 (0,0 - 21,0)
Vorhofflimmern, n (%)	324 (42,9)
Extrakardiale Arteriopathie, n (%)	321 (42,5)
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	80 (10,6)
Früherer Schlaganfall, n (%)	109 (14,4)
Frühere PCI, n (%)	268 (35,4)
Früherer herzchirurgischer Eingriff, n (%)	126 (16,7)
Pulmonale Hypertonie, n (%)	272 (36,0)
COPD, n (%)	171 (22,6)
Diabetes mellitus, n (%)	212 (28,0)
Chronisches Nierenversagen, n (%)	451 (59,7)
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	52,6 ± 17,6
Dialyse, n (%)	22 (2,9)

#### 4.2 Verwendete Zugangswege und Klappentypen

Bei 734 Patienten (97,1 %) erfolgte die kathetergestützte Aortenklappenimplantation über die Arteria femoralis, bei 14 Patienten (1,9 %) über die Arteria subclavia und bei 8 Patienten (1,1 %) transaortal.

Sechs verschiedene Klappenprothesen wurden in der Studie implantiert. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung der eingesetzten Klappentypen.



**Abb. 9:** Verwendete Klappentypen, angegeben sind jeweils die absoluten und prozentualen Anteile

### 4.3 Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für Troponin I

#### 4.3.1 Ausgangscharakteristika

390 Patienten (51,6 %) entwickelten eine Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI. Dabei lassen sich einige statistisch signifikante Verbindungen zwischen gewissen Ausgangscharakteristika und dem Auftreten einer Myocardial Injury aufweisen. So zeigten die Patienten, die eine Myocardial Injury entwickelten, ein höheres mittleres Alter ( $81,4 \pm 6,1$  Jahre), aber einen niedrigeren logistischen EuroSCORE und EuroSCORE II vor dem Eingriff auf.

Des Weiteren waren die Patienten mit einer Myocardial Injury häufiger weiblich, waren vor dem Eingriff seltener an Vorhofflimmern oder pulmonaler Hypertonie erkrankt und hatten seltener einen Myokardinfarkt erlitten. Darüber hinaus zeigten die Patienten mit einer Myocardial Injury eine signifikant höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktion und einen höheren mittleren Druckgradienten. Das enddiastolische und endsystolische Volumen hingegen war niedriger, ebenso der Ausgangswert für NT-proBNP.

Die nächste Tabelle zeigt die Auswertung der Ausgangscharakteristika, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI.

**Tab. 6:** Ausgangscharakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für kardiales Troponin I

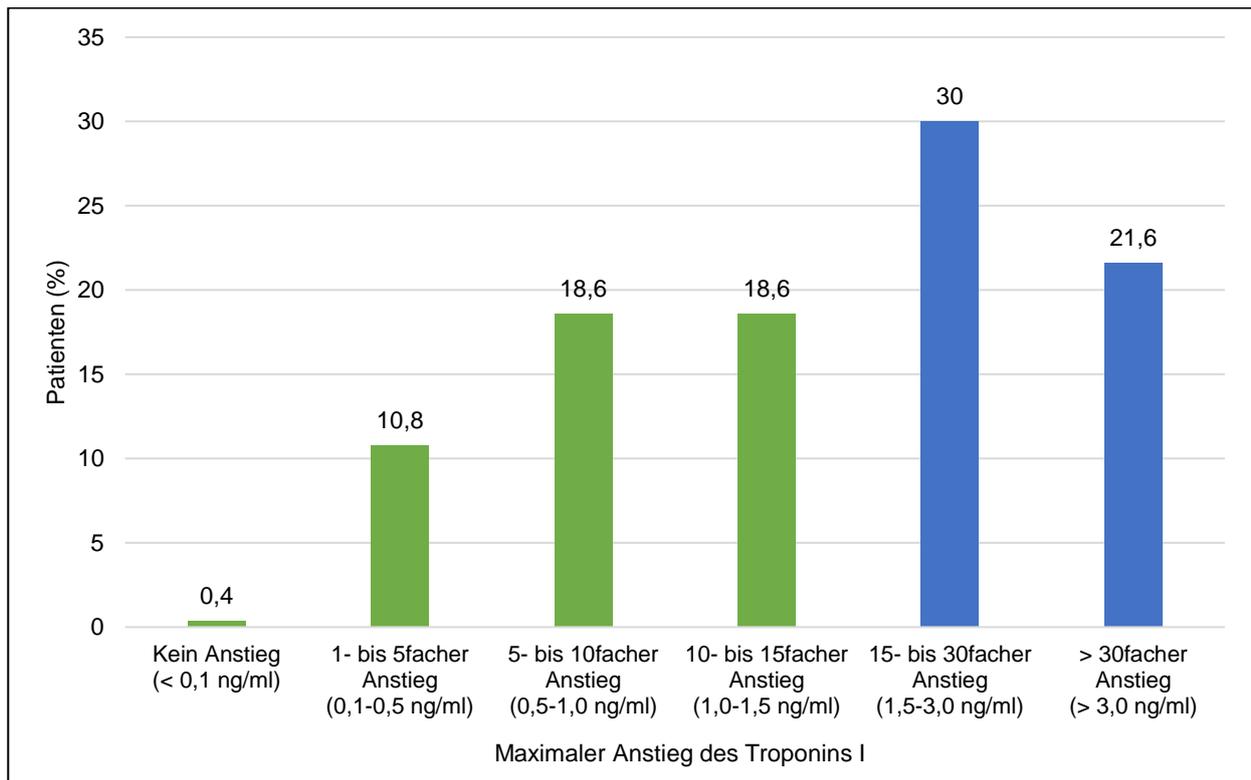
Faktoren mit statistischer Relevanz sind in dieser wie in den folgenden Tabellen farblich hervorgehoben ( $p \leq 0,05$ ).

	Alle Patienten (n = 756)	$\Delta$ Troponin I < 15x URL (n = 366)	$\Delta$ Troponin I $\geq$ 15x URL (n = 390)	p-Wert
Alter (Jahre)	80,9 $\pm$ 6,1	80,3 $\pm$ 6,1	81,4 $\pm$ 6,1	<b>0,013</b>
Männliches Geschlecht, n (%)	397 (52,5)	217 (59,3)	180 (45,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Logistischer EuroSCORE (%)	17,0 (10,7 - 28,6)	17,8 (11,3 - 31,1)	16,0 (10,1 - 26,0)	<b>0,008</b>
EuroSCORE II (%)	5,2 (3,2 - 9,1)	5,8 (3,4 - 10,7)	4,7 (3,0 - 8,1)	<b>0,002</b>
STS Score (%)	5,0 (3,3 - 8,0)	4,9 (3,3 - 8,1)	5,1 (3,2 - 8,0)	0,886
LVEF (%)	53,2 $\pm$ 13,7	49,0 $\pm$ 14,9	57,1 $\pm$ 11,2	<b>&lt; 0,001</b>
KÖF (cm <sup>2</sup> )	0,72 $\pm$ 0,17	0,73 $\pm$ 0,18	0,72 $\pm$ 0,16	0,163
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	41,8 $\pm$ 15,9	40,2 $\pm$ 15,6	43,2 $\pm$ 16,0	<b>0,011</b>
EDV (ml)	115,1 (90,3 - 150,2)	128,1 (99,0 - 169,4)	105,2 (83,7 - 133,4)	<b>&lt; 0,001</b>
ESV (ml)	58,4 (42,2 - 82,4)	67,8 (49,0 - 96,2)	52,0 (37,7 - 70,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Relative Wanddicke	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1	0,460
Troponin I (ng/ml)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,651
CK (U/l)	66,0 (45,3 - 98,0)	63,5 (44,0 - 93,3)	68,0 (48,0 - 102,0)	0,082

CK-MB (U/l)	1,4 (0,9 - 2,1)	1,4 (0,9 - 2,1)	1,5 (1,0 - 2,1)	0,532
NT-proBNP (pg/ml)	2734,5 (1094,8 - 7278,5)	3581,5 (1587,5 - 9448,0)	2060 (807,3 - 5480,0)	<b>&lt; 0,001</b>
KHK, n (%)	469 (62,0)	223 (60,9)	246 (63,1)	0,543
1-Gefäß-KHK, n (%)	158 (20,9)	69 (18,9)	89 (22,8)	
2-Gefäß-KHK, n (%)	117 (15,5)	56 (15,3)	61 (15,6)	
3-Gefäß-KHK, n (%)	194 (25,7)	98 (26,8)	96 (24,6)	
SYNTAX Score (%)	6,0 (0,0 - 21,0)	5,5 (0,0 - 21,0)	6,0 (0,0 - 22,0)	0,668
Vorhofflimmern, n (%)	324 (42,9)	171 (46,7)	153 (39,2)	<b>0,038</b>
Extrakardiale Arteriopathie, n (%)	321 (42,5)	151 (41,3)	170 (43,6)	0,517
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	80 (10,6)	49 (13,4)	31 (7,9)	<b>0,015</b>
Früherer Schlaganfall, n (%)	109 (14,4)	55 (15,0)	54 (13,8)	0,644
Frühere PCI, n (%)	268 (35,4)	126 (34,4)	142 (36,4)	0,569
Früherer herzchirurgischer Eingriff, n (%)	126 (16,7)	71 (19,4)	55 (14,1)	0,051
Pulmonale Hypertonie, n (%)	272 (36,0)	155 (42,3)	117 (30,0)	<b>&lt; 0,001</b>
COPD, n (%)	171 (22,6)	91 (24,9)	80 (20,5)	0,153
Diabetes mellitus, n (%)	212 (28,0)	110 (30,1)	102 (26,2)	0,233
Chronisches Nierenversagen, n (%)	451 (59,7)	230 (62,8)	221 (56,7)	0,084
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	52,6 ± 17,6	52,1 ± 16,3	53,2 ± 18,7	0,432
Dialyse, n (%)	22 (2,9)	12 (3,3)	10 (2,6)	0,559

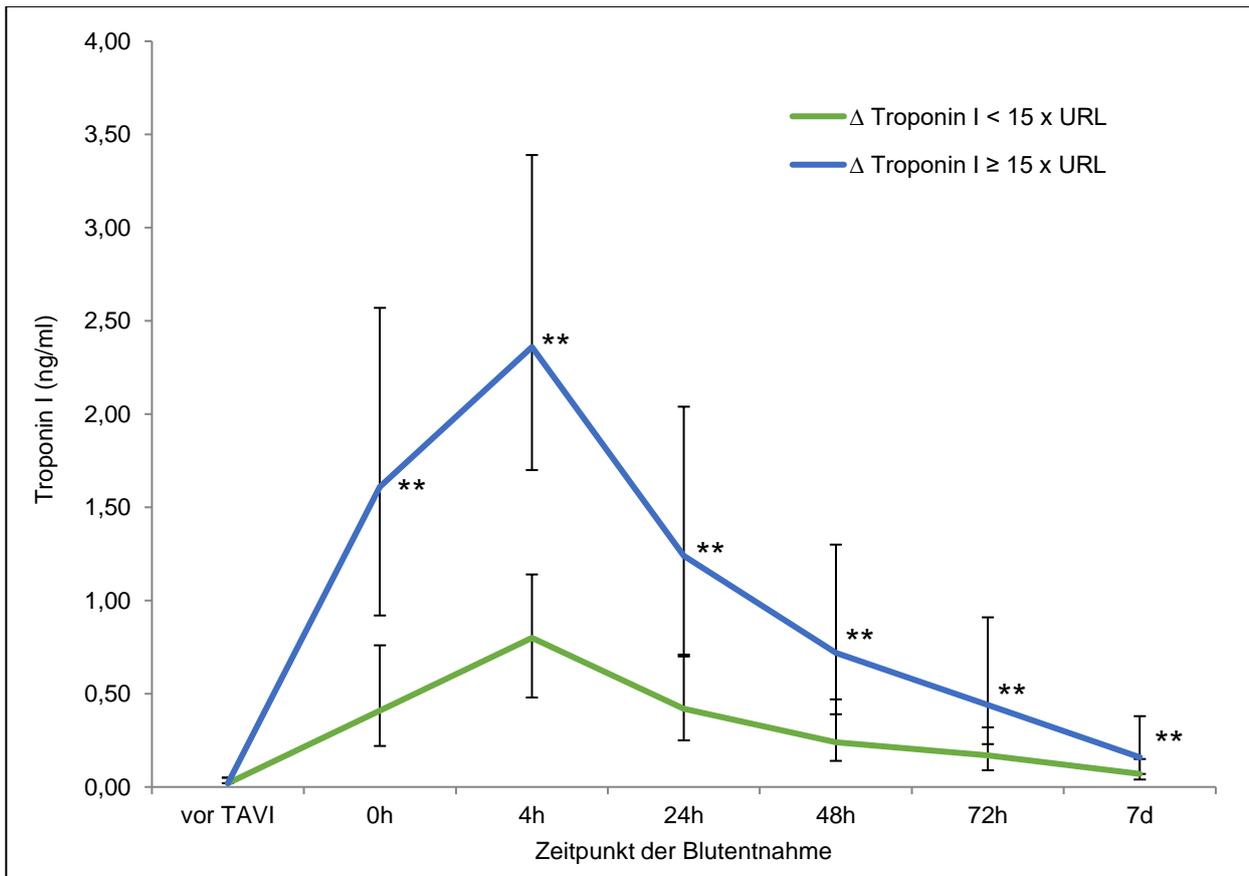
### 4.3.2 Auftreten einer Myocardial Injury

Eine Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI, zeigte sich bei 390 Patienten (51,6 %). Davon zeigten 30 % einen 15- bis 30fachen Anstieg des Troponins I. Bei 21,6 % kam es sogar zu einem Anstieg des Troponins I über das 30fache des oberen Referenzwertes.



**Abb. 10:** Maximaler Anstieg des Troponins I über den oberen Referenzwert innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI

In der Gruppe der Patienten mit Myocardial Injury wurde ein medianer Spitzenwert des Troponins I von 2,36 ng/ml vier Stunden nach TAVI erreicht. Die Patientengruppe ohne Myocardial Injury zeigte ebenfalls vier Stunden nach TAVI einen medianen Spitzenwert des Troponins I, der hier 0,8 ng/ml betrug. Sieben Tage nach dem Eingriff konnte noch eine milde bis moderate Erhöhung des Troponins I gemessen werden. In der nächsten Grafik wird der zeitliche Verlauf der Troponin-I-Werte, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, dargestellt.



**Abb. 11:** Zeitlicher Verlauf der medianen Troponin-I-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes

Die Angabe 0h entspricht der Bestimmung unmittelbar nach TAVI.

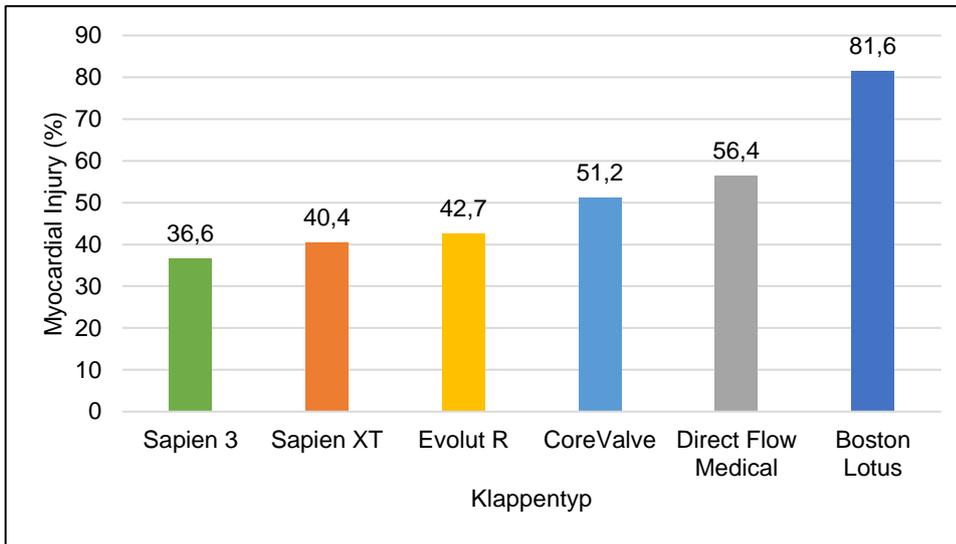
\*\* =  $p < 0,001$

### 4.3.3 Periprozedurale Charakteristika

Die Verwendung eines spezifischen Zugangsweges stand in keinem deutlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Myocardial Injury.

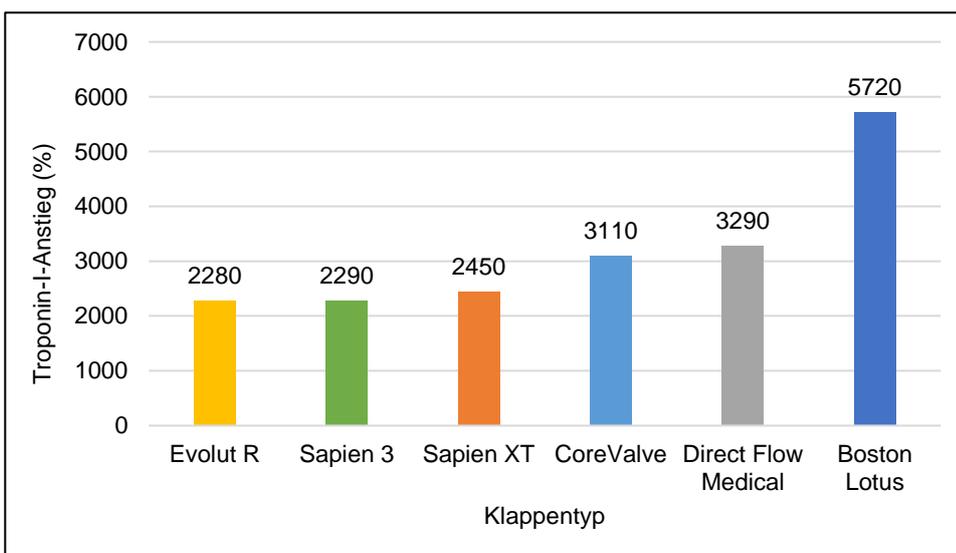
Signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens einer Myocardial Injury lassen sich aber bei den verwendeten Klappentypen finden. Vor allem die Patienten, die eine Boston Lotus Klappenprothese erhielten, entwickelten häufiger eine Myocardial Injury (81,6 %). Auch bei Einsatz der Direct Flow Medical Klappenprothese kam es öfter zu einer Myocardial Injury (56,4 %) als bei der CoreValve, Edwards Sapien XT, Evolut R oder Sapien 3 Klappenprothese. Patienten, bei denen eine Sapien 3 Klappenprothese eingesetzt wurde, entwickelten lediglich in 36,6 % der Fälle eine Myocardial Injury. Die prozentualen Zahlen

zum Auftreten einer Myocardial Injury in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp lassen sich der folgenden Grafik entnehmen.



**Abb. 12:** Auftreten einer Myocardial Injury in prozentualen Angaben, definiert als Anstieg des Troponin I über das 15fache des oberen Referenzwertes, in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp

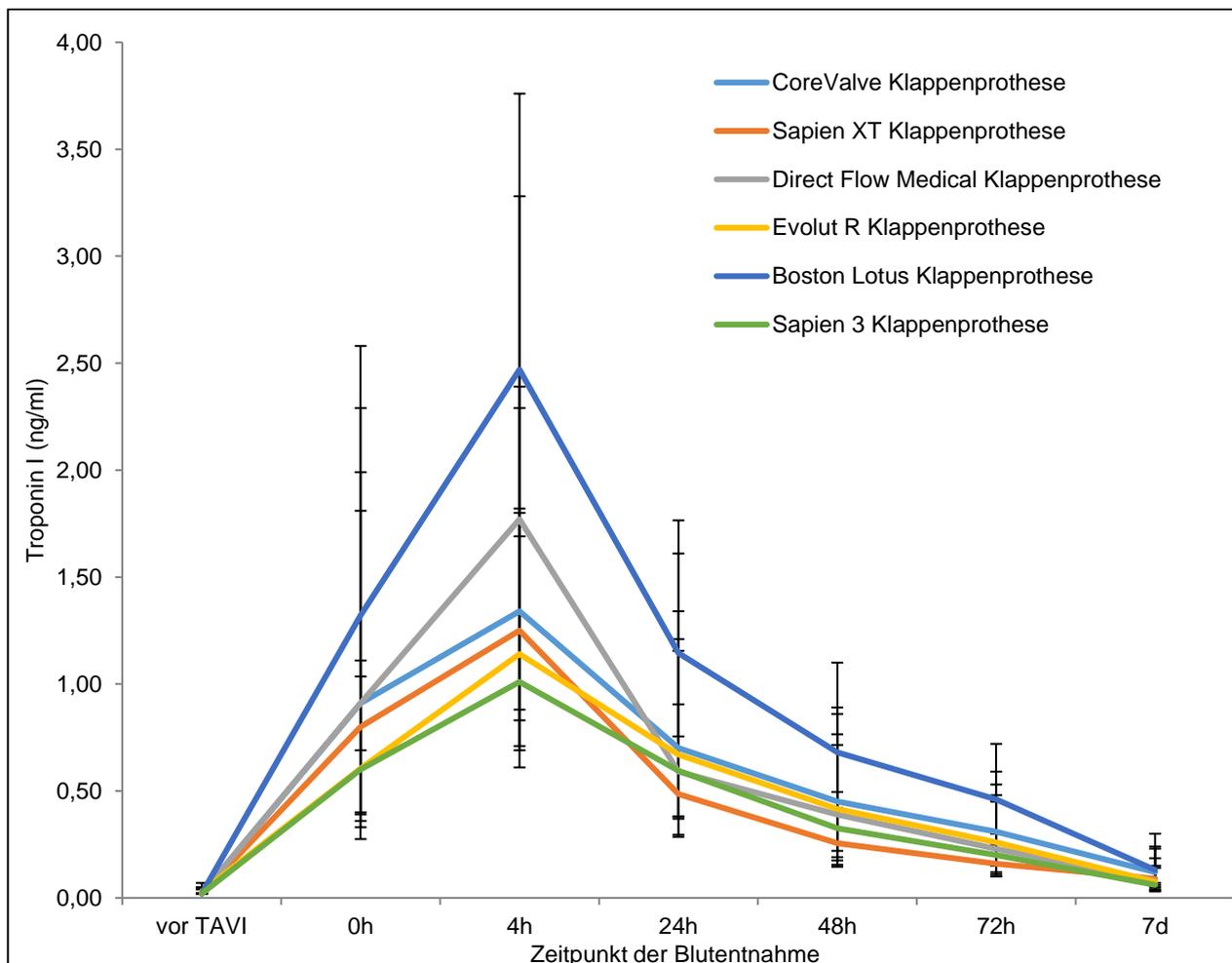
Der Einsatz der Evolut R und Sapien 3 Klappenprothesen führte zum geringsten prozentualen Troponin-I-Anstieg (2280 bzw. 2290 %). Der Einsatz der Boston Lotus Klappenprothese verursachte den höchsten prozentualen Troponin-I-Anstieg (5720 %). Dieser Sachverhalt wird in der nächsten Grafik veranschaulicht.



**Abb. 13:** Prozentualer Troponin-I-Anstieg in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp

Der stärkste Anstieg des Troponins I ließ sich bei allen Klappentypen vier Stunden nach dem Eingriff beobachten. Die Boston Lotus Klappenprothese wies hier den höchsten medianen Spitzenwert (2,47 ng/ml) auf, die Sapien 3 Klappenprothese den niedrigsten (1,01 ng/ml). Die folgende Grafik zeigt den zeitlichen Verlauf der medianen Troponin-I-Werte, aufgeschlüsselt nach dem verwendeten Klappentyp.

Des Weiteren fällt auf, dass bei Patienten, die eine Boston Lotus Klappenprothese erhielten (n=103), der Anstieg des kardialen Troponins I vier Stunden nach TAVI in signifikanter Assoziation mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation aufgrund von neu aufgetretenen Erregungsleitungsstörungen stand (2,47 (IQA: 1,69-3,76) ng/ml vs. 1,25 (IQA: 0,71-2,13) ng/ml,  $p < 0,001$ ).



**Abb. 14:** Zeitlicher Verlauf der medianen Troponin-I-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem verwendeten Klappentyp

Die Angabe 0h entspricht der Bestimmung unmittelbar nach TAVI.

Die Patienten, die eine Myocardial Injury entwickelten, wiesen einen signifikant höheren Anulusdurchmesser und eine signifikant längere Eingriffszeit auf.

Ein Zusammenhang zwischen Cover-Index-Fläche, die als Maß für das Oversizing gilt, und Myocardial Injury, ließ sich hier nicht feststellen. Ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede konnten für die Prothesengeneration, die Durchführung von Prä- oder Postdilatation sowie die mittlere Implantationstiefe gefunden werden.

Eine ausführliche Darstellung der periprozeduralen Charakteristika, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes, findet sich in der folgenden Tabelle.

**Tab. 7:** Periprozedurale Charakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für kardiales Troponin I

	Alle Patienten (n = 756)	$\Delta$ Troponin I < 15x URL (n = 366)	$\Delta$ Troponin I $\geq$ 15x URL (n = 390)	p-Wert
<b>Zugangsweg</b>				0,468
Arteria femoralis, n (%)	734 (97,1)	358 (97,8)	376 (96,4)	
Arteria subclavia, n (%)	14 (1,9)	4 (1,1)	10 (2,6)	
Transaortal, n (%)	8 (1,1)	4 (1,1)	4 (1,0)	
<b>Klappentyp</b>				<b>&lt; 0,001</b>
CoreValve, n (%)	346 (45,8)	169 (48,8)	177 (51,2)	
Sapien XT, n (%)	52 (6,9)	31 (59,6)	21 (40,4)	
Direct Flow Medical, n (%)	39 (5,2)	17 (43,6)	22 (56,4)	
Evolut R, n (%)	117 (15,5)	67 (57,3)	50 (42,7)	
Boston Lotus, n (%)	103 (13,6)	19 (18,4)	84 (81,6)	
Sapien 3, n (%)	99 (13,1)	63 (63,4)	36 (36,6)	

<b>Prothesengeneration</b>				0,286
Erste Generation, n (%)	398 (52,6)	200 (54,6)	198 (50,8)	
Nächste Generation, n (%)	358 (47,4)	166 (45,4)	192 (49,2)	
Anulusdurchmesser (mm)	23,9 ± 2,4	24,3 ± 2,5	23,5 ± 2,3	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Cover-Index-Fläche</b>	31,7 ± 21,1	30,6 ± 20,8	32,8 ± 21,3	0,164
CoreValve	43,7 ± 18,7	41,6 ± 18,8	45,7 ± 18,3	<b>0,040</b>
Sapien XT	18,7 ± 11,3	19,8 ± 10,4	17,2 ± 12,6	0,425
Direct Flow Medical	17,5 ± 13,4	13,1 ± 12,9	20,6 ± 13,2	0,095
Evolut R	40,1 ± 14,3	38,6 ± 13,8	41,8 ± 14,9	0,283
Boston Lotus	13,2 ± 10,6	8,5 ± 7,2	14,2 ± 11,0	<b>0,043</b>
Sapien 3	10,1 ± 9,1	8,9 ± 8,6	12,2 ± 9,9	0,111
Prädilatation, n	355 (47,0)	185 (50,5)	170 (43,6)	0,055
Postdilatation, n (%)	159 (21,0)	69 (18,9)	90 (23,1)	0,154
<b>Mittlere Implantations-tiefe (mm)</b>	6,9 (4,4 - 9,2)	7,2 (4,5 - 9,3)	6,6 (4,2 - 9,2)	0,247
CoreValve (mm)	7,9 (5,6 - 10,1)	8,3 (5,6 - 10,1)	7,5 (5,6 - 9,9)	0,271
Sapien XT (mm)	5,4 (3,5 - 7,3)	6,4 (4,1 - 7,3)	4,8 (2,8 - 6,6)	0,119
Direct Flow Medical (mm)	4,0 (2,7 - 5,0)	3,8 (2,3 - 5,5)	4,2 (3,5 - 4,9)	0,750
Evolut R (mm)	7,7 (5,5 - 10,0)	7,5 (5,4 - 9,6)	8,2 (5,6 - 10,8)	0,239
Boston Lotus (mm)	6,1 (3,6 - 8,3)	6,7 (2,0 - 7,5)	6,1 (3,6 - 8,3)	0,930
Sapien 3 (mm)	5,6 (4,5 - 8,0)	5,4 (4,4 - 8,7)	6,0 (4,9 - 7,1)	0,610
Eingriffszeit (min)	64,0 (50,0 - 87,0)	59,0 (47,0 - 80,0)	70,0 (54,0 - 90,0)	<b>&lt; 0,001</b>

#### 4.3.4 Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury

In der univariaten Regressionsanalyse ließen sich folgende Variablen als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes, ermitteln: Alter, männliches Geschlecht, logistischer EuroSCORE, EuroSCORE II, Vorhofflimmern, früherer Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie, LVEF, mittlerer Druckgradient, enddiastolisches Volumen, endsystolisches Volumen, Prothesentyp (mit der Sapien 3 Klappenprothese als Referenz), Anulusdurchmesser und Eingriffszeit.

Nach Durchführung der multivariaten Regressionsanalyse verblieben als einzige unabhängige Variablen, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Myocardial Injury erhöhten, das Alter, die LVEF, das enddiastolische Volumen, der Prothesentyp und die Eingriffszeit.

**Tab. 8:** Univariate und multivariate Regressionsanalyse für kardiales Troponin I ( $\Delta$  Troponin I  $\geq 15$ x URL)

<sup>1</sup> = Hazard Ratio mit 95 % Konfidenzintervall pro Anstieg um eine Standardabweichung

<sup>2</sup> = direkter Vergleich der Prothesentypen in Bezug zur Sapien 3 Klappenprothese, die die geringste Freisetzung von kardialem Troponin I verursachte

	<b>Univariate HR OR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Multivariate HR OR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter	1,030 (1,006 - 1,055)	<b>0,013</b>	1,039 (1,005 - 1,074)	<b>0,023</b>
Männliches Geschlecht	0,589 (0,441 - 0,785)	<b>&lt; 0,001</b>		
Logistischer EuroSCORE	0,986 (0,976 - 0,995)	<b>0,004</b>		
EuroSCORE II	0,964 (0,941 - 0,988)	<b>0,003</b>		
Vorhofflimmern	0,736 (0,551 - 0,983)	<b>0,038</b>		
Früherer Myokardinfarkt	0,559 (0,348 - 0,898)	<b>0,016</b>		
Pulmonale Hypertonie	0,583 (0,432 - 0,787)	<b>&lt; 0,001</b>	0,698 (0,457 - 1,067)	0,097

LVEF <sup>1</sup>	1,904 (1,618 - 2,240)	< 0,001	1,816 (1,439 - 2,293)	< 0,001
Mittlerer Druckgradient <sup>1</sup> (mmHg)	1,214 (1,044 - 1,411)	0,012		
EDV <sup>1</sup> (ml)	0,562 (0,473 - 0,667)	< 0,001	0,713 (0,569 - 0,893)	0,003
ESV <sup>1</sup> (ml)	0,536 (0,448 - 0,640)	< 0,001		
NT-proBNP (pg/ml)	1,000 (1,000 - 1,000)	0,110		
Prothesentyp <sup>2</sup>		< 0,001		< 0,001
Evolut R	1,306 (0,754 - 2,262)		1,438 (0,697 - 2,967)	
Sapien XT	1,185 (0,595 - 2,361)		1,333 (0,439 - 4,042)	
CoreValve	1,833 (1,156 - 2,905)		2,696 (1,440 - 5,048)	
Direct Flow Medical	2,265 (1,066 - 4,813)		2,667 (1,008 - 7,051)	
Boston Lotus	7,737 (4,061 - 14,741)		9,656 (4,358 - 21,393)	
Anulusdurchmesser <sup>1</sup> (mm)	0,699 (0,600 - 0,814)	< 0,001		
Eingriffszeit <sup>1</sup> (min)	1,465 (1240 - 1,731)	< 0,001	1,891 (1,464 - 2,443)	< 0,001

#### 4.3.5 Klinisches Ergebnis und Prognose

Patienten, die im Rahmen der TAVI eine Myocardial Injury entwickelt hatten, erlitten im weiteren Verlauf signifikant öfter einen Schlaganfall, eine ausgeprägte Blutung oder eine akute Nierenschädigung.

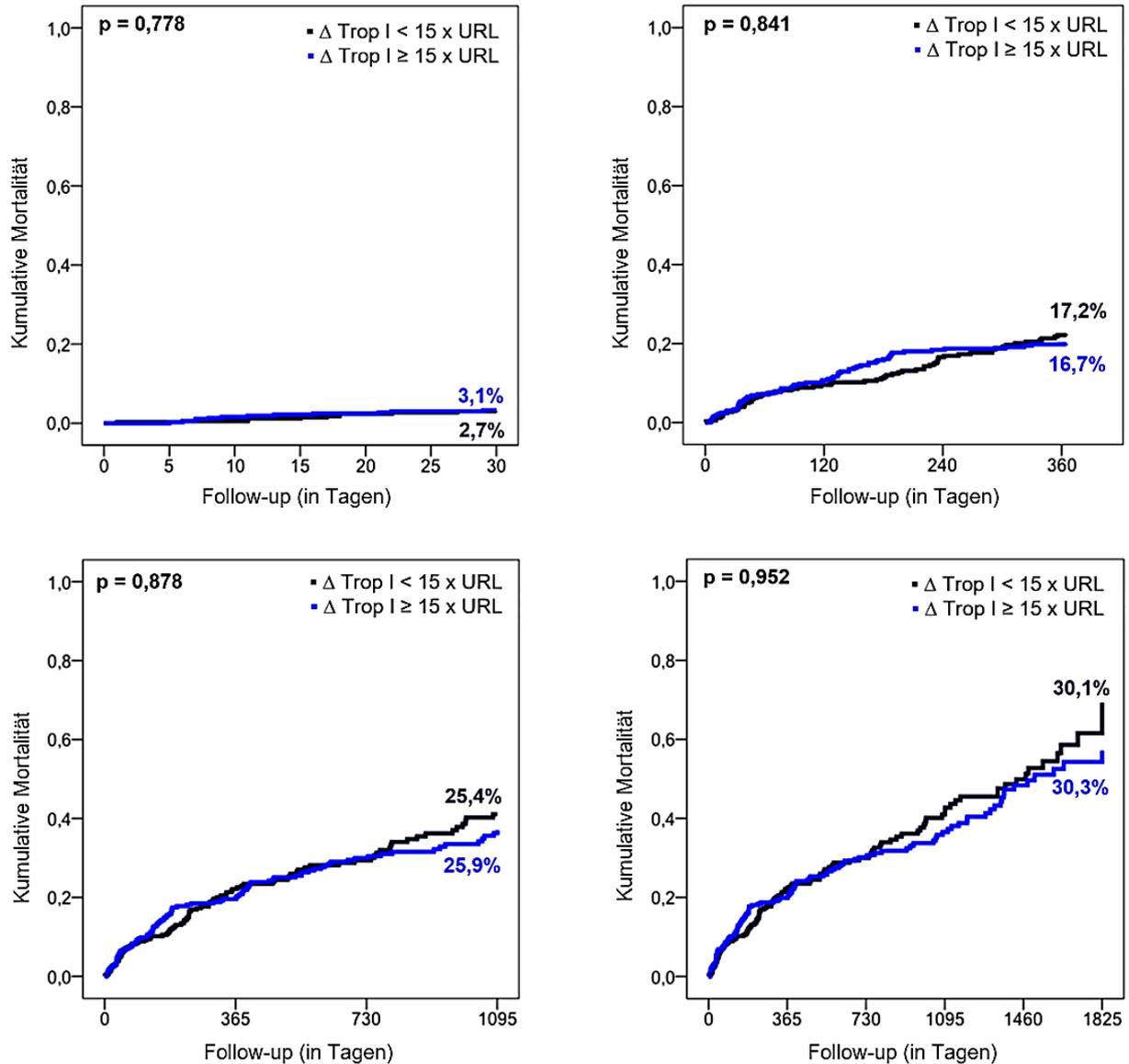
Bezüglich des Auftretens eines Myokardinfarkts, kleiner oder großer Gefäßkomplifikationen sowie einer mehr als milden Aortenklappeninsuffizienz ließen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Myocardial Injury finden. Ebenso wenig war das Auftreten einer Myocardial Injury mit einem Aortenklappeninsuffizienz-Index < 25 oder der Implantation eines permanenten Schrittmachers, welche bei 111 Patienten (14,7 %) nach TAVI erforderlich war, signifikant assoziiert.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die klinischen Ergebnisse und Mortalität der Patienten, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury.

**Tab. 9:** Klinisches Ergebnis und Mortalität, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für kardiales Troponin I

	Alle Patienten (n = 756)	Δ Troponin I < 15x URL (n = 366)	Δ Troponin I ≥ 15x URL (n = 390)	p-Wert
Schlaganfall, n (%)	17 (2,2)	4 (1,1)	13 (3,3)	<b>0,038</b>
Myokardinfarkt, n (%)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	0,332
Kleine Gefäßkomplikationen, n (%)	148 (19,6)	64 (17,5)	84 (21,5)	0,161
Große Gefäßkomplikationen, n (%)	24 (3,2)	8 (2,2)	16 (4,1)	0,133
Ausgeprägte Blutung, n (%)	24 (3,2)	6 (1,6)	18 (4,6)	<b>0,020</b>
Schrittmacherimplantation, n (%)	111 (14,7)	44 (12,0)	67 (17,2)	0,102
Mehr als milde AR, n (%)	44 (5,8)	18 (4,9)	26 (6,7)	0,305
AR-Index < 25, n (%)	201 (26,6)	108 (29,5)	93 (23,8)	0,078
Akute Nierenschädigung, n (%)	114 (15,1)	41 (11,2)	73 (18,7)	<b>0,004</b>
30-Tages-Mortalität, n (%)	22 (2,9)	10 (2,7)	12 (3,1)	0,778
1-Jahres-Mortalität, n (%)	128 (16,9)	63 (17,2)	65 (16,7)	0,841
3-Jahres-Mortalität, n (%)	194 (25,7)	93 (25,4)	101 (25,9)	0,878
5-Jahres-Mortalität, n (%)	228 (30,2)	110 (30,1)	118 (30,3)	0,952

Die Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für Troponin I zeigte keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Myocardial Injury und der Mortalität nach 30 Tagen ( $p = 0,778$ ), einem Jahr ( $p = 0,841$ ), drei Jahren ( $p = 0,878$ ) und fünf Jahren ( $p = 0,952$ ).



**Abb. 15:** Kumulative Mortalität nach 30 Tagen, einem Jahr, drei Jahren und fünf Jahren, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes (Stundl et al., 2017)

## 4.4 Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB

### 4.4.1 Ausgangscharakteristika

55 Patienten (7,4 %) entwickelten eine Myocardial Injury, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes. Auch hier ließen sich wie bei der Auswertung für Troponin I – wenn auch mit gewissen Unterschieden – einige statistisch signifikante Verbindungen zwischen bestimmten Ausgangscharakteristika und dem Auftreten einer Myocardial Injury finden. Die Patienten mit Myocardial Injury wiesen vor dem Eingriff einen niedrigeren logistischen EuroSCORE, EuroSCORE II und STS Score auf und litten seltener an Vorhofflimmern und chronischem Nierenversagen. Zudem besaßen die Patienten mit einem Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes eine höhere LVEF, ein niedrigeres endsystolisches Volumen, eine höhere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und niedrigere NT-proBNP-Werte.

Die folgende Tabelle zeigt die Auswertung der Ausgangscharakteristika, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes.

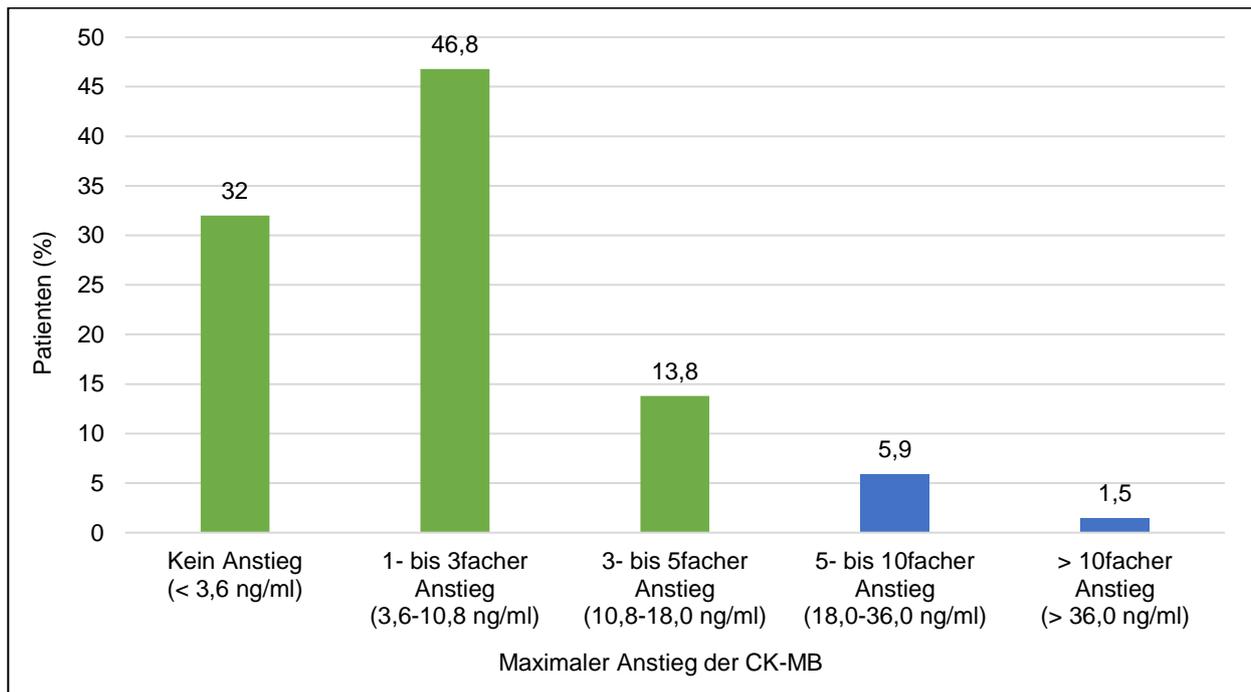
**Tab. 10:** Ausgangscharakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB

	Alle Patienten (n = 742)	Δ CK-MB < 5x URL (n = 687)	Δ CK-MB ≥ 5x URL (n = 55)	p-Wert
Alter (Jahre)	80,9 ± 6,1	80,9 ± 6,1	80,6 ± 6,4	0,715
Männliches Geschlecht, n (%)	390 (52,6)	360 (52,4)	30 (54,5)	0,759
Logistischer EuroSCORE (%)	17,0 (10,7 - 28,6)	17,4 (11,0 - 29,0)	13,5 (8,7 - 22,6)	<b>0,033</b>
EuroSCORE II (%)	5,2 (3,2 - 9,1)	5,4 (3,2 - 9,5)	3,8 (2,8 - 6,5)	<b>0,017</b>
STS Score (%)	5,0 (3,3 - 8,0)	5,2 (3,3 - 8,2)	3,9 (2,7 - 6,9)	<b>0,018</b>
LVEF (%)	53,2 ± 13,7	52,8 ± 13,9	57,3 ± 12,0	<b>0,022</b>
KÖF (cm <sup>2</sup> )	0,72 ± 0,17	0,72 ± 0,17	0,72 ± 0,16	0,970
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	41,8 ± 15,9	41,8 ± 16,0	42,6 ± 15,7	0,724

EDV (ml)	115,1 (90,3 - 150,2)	116,6 (90,4 - 151,5)	102,2 (85,1 - 133,0)	0,064
ESV (ml)	58,4 (42,2 - 82,4)	58,8 (42,6 - 83,1)	45,4 (38,1 - 73,6)	<b>0,030</b>
Relative Wanddicke	0,50 ± 0,1	0,50 ± 0,1	0,49 ± 0,1	0,522
Troponin I (ng/ml)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,02 (0,02 - 0,05)	0,02 (0,02 - 0,04)	0,214
CK (U/l)	66,0 (45,3 - 98,0)	66,0 (45,0 - 98,0)	69,0 (51,0 - 98,5)	0,499
CK-MB (U/l)	1,4 (0,9 - 2,1)	1,4 (0,9 - 2,1)	1,8 (1,1 - 2,3)	0,078
NT-proBNP (pg/ml)	2734,5 (1094,8 - 7278,5)	2950,0 (1159,0 - 7594,0)	1237,0 (673,0 - 3950,0)	<b>0,001</b>
KHK, n (%)	462 (62,3)	430 (62,6)	32 (58,2)	0,516
1-Gefäß-KHK, n (%)	155 (20,9)	144 (21,0)	11 (20,0)	
2-Gefäß-KHK, n (%)	115 (15,5)	105 (15,3)	10 (18,2)	
3-Gefäß-KHK, n (%)	192 (25,9)	181 (26,3)	11 (20,0)	
SYNTAX Score, (%)	6,0 (0,0 - 21,0)	7,0 (0,0 - 21,0)	3,0 (0,0 - 18,0)	0,491
Vorhofflimmern, n (%)	317 (42,7)	302 (44,0)	15 (27,3)	<b>0,016</b>
Extrakardiale Arteriopa- thie, n (%)	317 (42,7)	291 (42,4)	26 (47,3)	0,478
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	80 (10,8)	77 (11,2)	3 (5,5)	0,186
Früherer Schlaganfall, n (%)	108 (14,6)	102 (14,8)	6 (10,9)	0,426
Frühere PCI, n (%)	263 (35,4)	240 (34,9)	23 (41,8)	0,304
Früherer herzchirurgischer Eingriff, n (%)	125 (16,8)	119 (17,3)	6 (10,9)	0,221
Pulmonale Hypertonie, n (%)	269 (36,3)	251 (36,5)	18 (32,7)	0,572
COPD, n (%)	166 (22,4)	152 (22,1)	14 (25,5)	0,569
Diabetes mellitus, n (%)	209 (28,2)	198 (28,8)	11 (20,0)	0,162
Chronisches Nierenver- sagen, n (%)	445 (60,0)	419 (61,0)	26 (47,3)	<b>0,046</b>
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	52,7 ± 17,6	52,1 ± 17,7	58,3 ± 16,3	<b>0,014</b>
Dialyse, n (%)	22 (3,0)	21 (3,1)	1 (1,8)	0,602

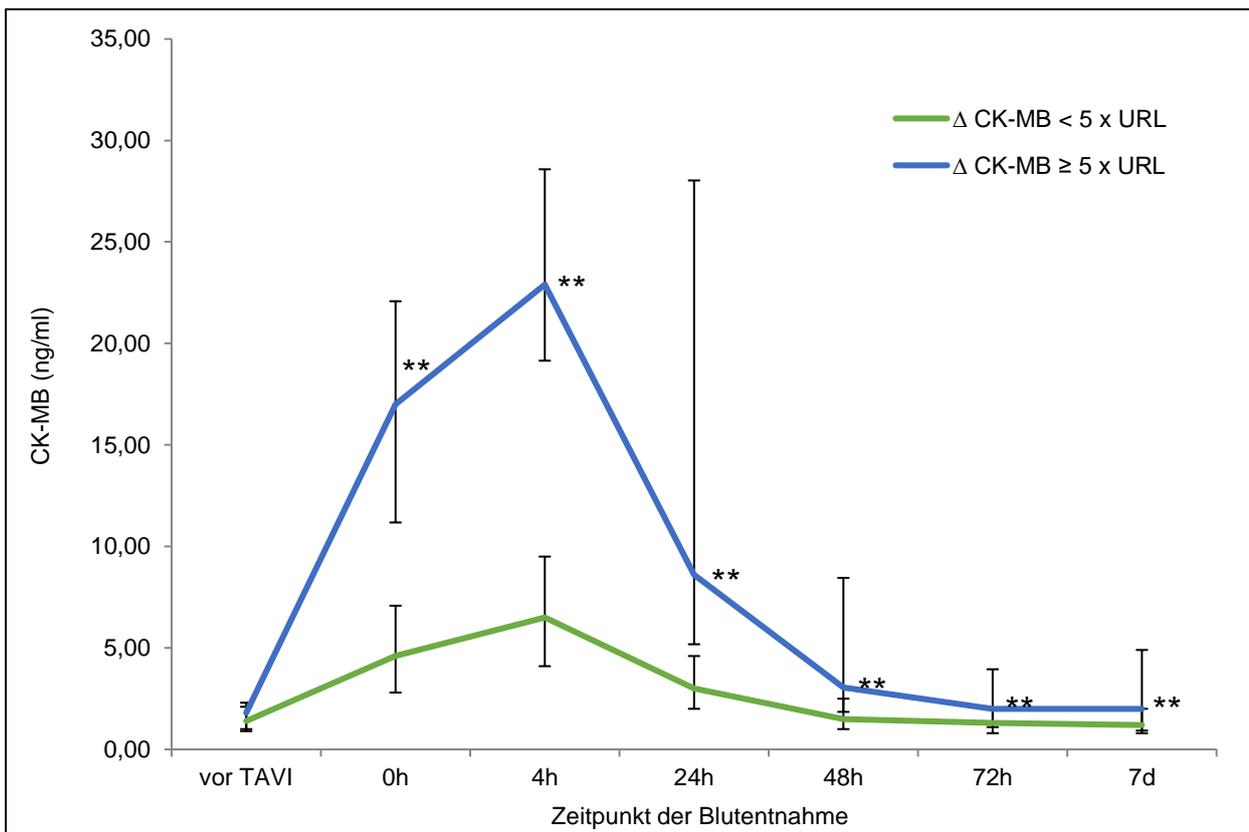
#### 4.4.2 Auftreten einer Myocardial Injury

Während eine Myocardial Injury, basierend auf der Definition für Troponin I, bei über der Hälfte der Patienten auftrat, wiesen bei der Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB nur 55 Patienten (7,4 %) eine Myocardial Injury auf. Einen 5- bis 10fachen Anstieg der CK-MB zeigten dabei 5,9 % der Patienten. Nur bei 1,5 % kam es zu einem Anstieg der CK-MB über das 10fache des oberen Referenzwertes.



**Abb. 16:** Maximaler Anstieg der CK-MB über den oberen Referenzwert innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI

Vor dem Eingriff lag der mediane CK-MB-Wert der Gruppe ohne Myocardial Injury bei 1,4 ng/ml, der mediane CK-MB-Wert der Gruppe mit Myocardial Injury bei 1,8 ng/ml. In der Gruppe der Patienten mit einem Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes wurde ein medianer Spitzenwert der CK-MB von 22,9 ng/ml vier Stunden nach TAVI erreicht. Die Patientengruppe ohne Myocardial Injury zeigte ebenfalls vier Stunden nach TAVI einen medianen Spitzenwert der CK-MB, der hier 6,5 ng/ml betrug. Sieben Tage nach dem Eingriff hatten sich die Werte wieder normalisiert. Die nächste Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der CK-MB-Werte, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury.



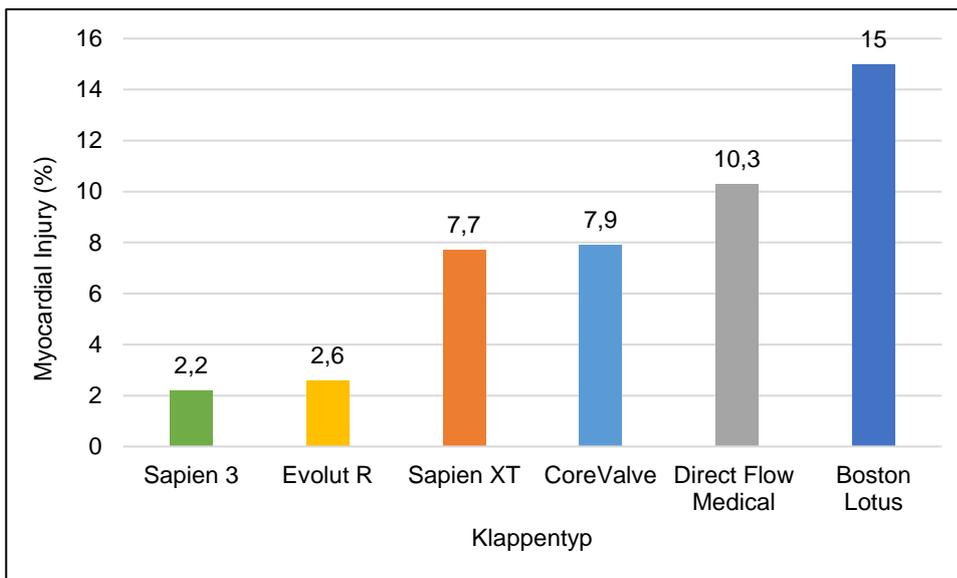
**Abb. 17:** Zeitlicher Verlauf der medianen CK-MB-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes

Die Angabe 0h entspricht der Bestimmung unmittelbar nach TAVI.

\*\* =  $p < 0,001$

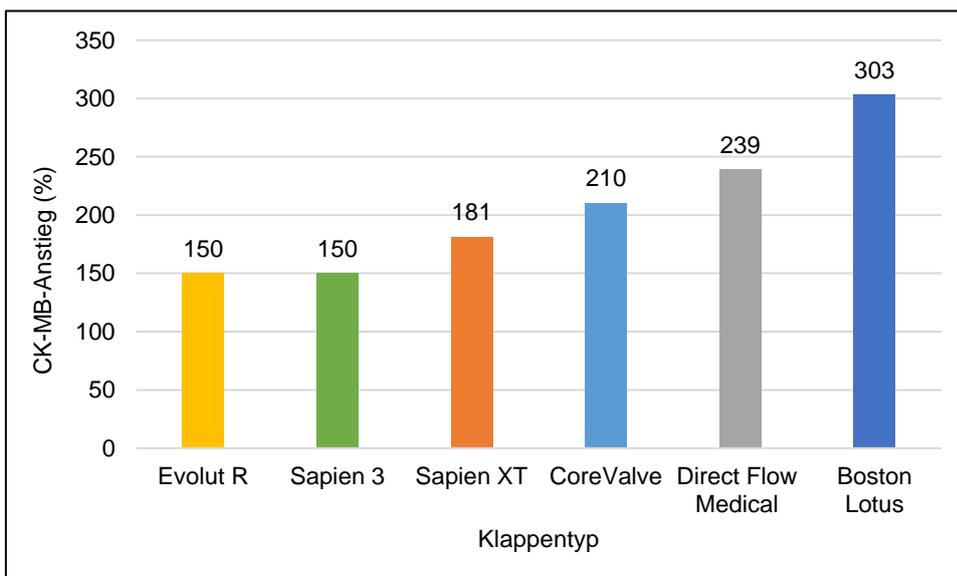
#### 4.4.3 Periprozedurale Charakteristika

Bei der Auswertung für CK-MB war neben einer niedrigeren Prädilatationsrate und einer längeren Eingriffszeit ebenso wie bei der Auswertung für kardiales Troponin I der verwendete Klappentyp ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten einer Myocardial Injury. 15 % der Patienten, die eine Boston Lotus Klappenprothese erhielten, und 10,3 % der Patienten, die eine Direct Flow Medical Klappenprothese erhielten, entwickelten eine Myocardial Injury. Bei Verwendung der Sapien 3 Klappenprothese waren dies hingegen nur ungefähr 2,2 %. Die unten abgebildete Grafik enthält die prozentualen Zahlen zum Auftreten einer Myocardial Injury in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp.



**Abb. 18:** Auftreten einer Myocardial Injury in prozentualen Angaben, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes, in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp

Auch in der Analyse für CK-MB führte der Einsatz der Evolut R und Sapien 3 Klappenprothesen zum geringsten prozentualen Biomarker-Anstieg (150 %). Bei der Boston Lotus Klappenprothese entstand der höchste prozentuale CK-MB-Anstieg (303 %). Die Werte für die weiteren Klappentypen lassen sich dem nächsten Diagramm entnehmen.



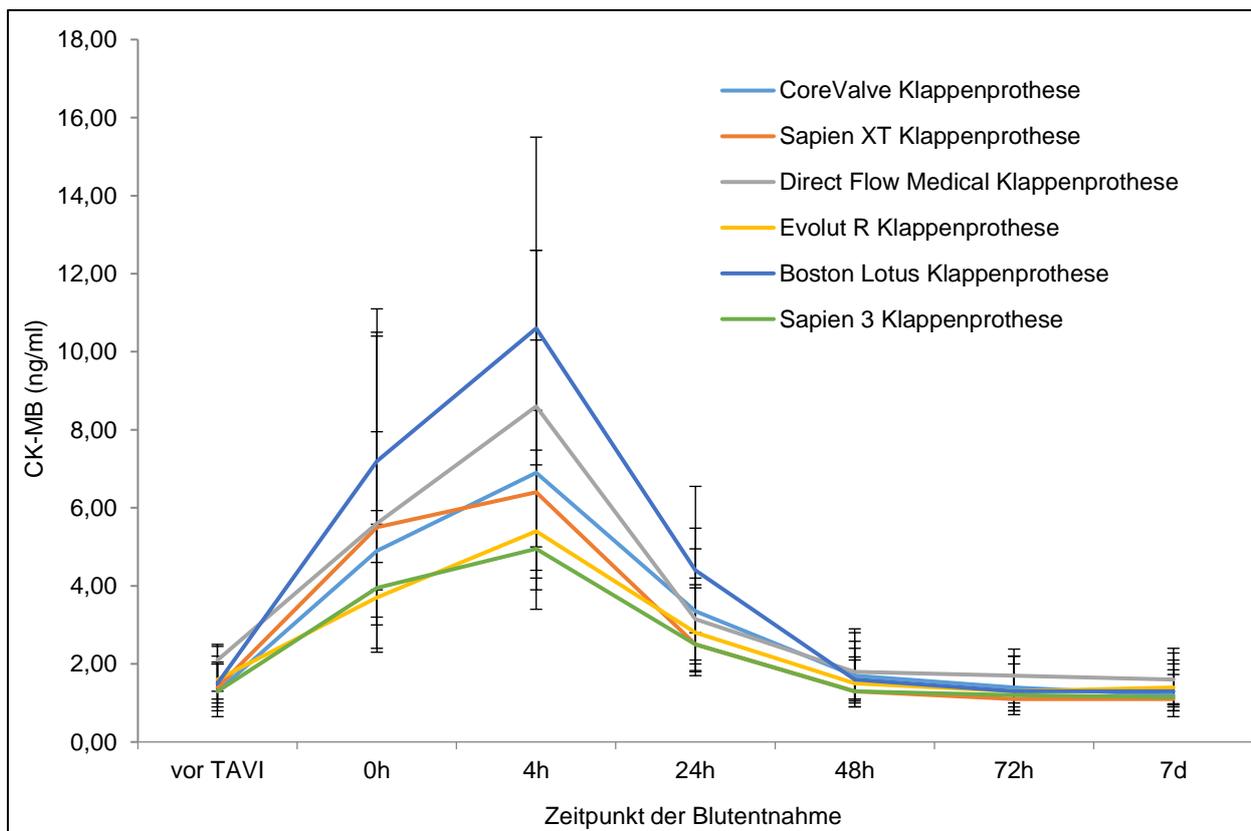
**Abb. 19:** Prozentualer CK-MB-Anstieg in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp

Alle Klappenprothesen führten vier Stunden nach TAVI zu einem medianen CK-MB-Spitzenwert. Die Boston Lotus Klappenprothese war auch hier mit 10,6 ng/ml führend, während die Sapien 3 Klappenprothese mit 4,95 ng/ml den niedrigsten medianen Spitzenwert lieferte.

In der Analyse der periprozeduralen Charakteristika für CK-MB konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Myocardial Injury und dem Zugangsweg, der Prothesengeneration, dem Anulusdurchmesser, der Cover-Index-Fläche, der Durchführung einer Postdilatation sowie der mittleren Implantationstiefe gefunden werden.

Die folgende Grafik veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der medianen CK-MB-Werte in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp.

Die sich der Grafik anschließende Tabelle fasst die Auswertung der periprozeduralen Charakteristika anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB zusammen.



**Abb. 20:** Zeitlicher Verlauf der medianen CK-MB-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem verwendeten Klappentyp

Die Angabe 0h entspricht der Bestimmung unmittelbar nach TAVI.

**Tab. 11:** Periprozedurale Charakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB

	Alle Patienten (n = 742)	Δ CK-MB < 5x URL (n = 687)	Δ CK-MB ≥ 5x URL (n = 55)	p-Wert
<b>Zugangsweg</b>				0,909
Arteria femoralis, n (%)	720 (97,0)	667 (97,1)	53 (96,4)	
Arteria subclavia, n (%)	14 (1,9)	13 (1,9)	1 (1,8)	
Transaortal, n (%)	8 (1,1)	7 (1,0)	1 (1,8)	
<b>Klappentyp</b>				<b>0,005</b>
CoreValve, n (%)	343 (46,2)	316 (92,1)	27 (7,9)	
Sapien XT, n (%)	52 (7,0)	48 (92,3)	4 (7,7)	
Direct Flow Medical, n (%)	39 (5,3)	35 (89,7)	4 (10,3)	
Evolut R, n (%)	115 (15,5)	112 (97,4)	3 (2,6)	
Boston Lotus, n (%)	100 (13,5)	85 (85,0)	15 (15,0)	
Sapien 3, n (%)	93 (12,5)	91 (97,8)	2 (2,2)	
<b>Prothesengeneration</b>				0,629
Erste Generation, n (%)	395 (53,2)	364 (53,0)	31 (56,4)	
Nächste Generation, n (%)	347 (46,8)	323 (47,0)	24 (43,6)	
Anulusdurchmesser (mm)	23,8 ± 2,4	23,9 ± 2,4	23,5 ± 2,3	0,291
<b>Cover-Index-Fläche</b>	31,7 ± 21,1	32,1 ± 21,1	30,2 ± 20,5	0,522
CoreValve	43,7 ± 18,7	43,7 ± 18,9	43,9 ± 17,5	0,947
Sapien XT	18,7 ± 11,3	18,7 ± 11,1	18,8 ± 15,0	0,983
Direct Flow Medical	17,5 ± 13,4	16,8 ± 13,7	23,4 ± 9,5	0,362
Evolut R	40,1 ± 14,3	40,1 ± 14,5	36,0 ± 12,7	0,626
Boston Lotus	13,2 ± 10,6	13,6 ± 10,8	11,2 ± 10,4	0,433
Sapien 3	10,1 ± 9,1	10,4 ± 9,0	14,5 ± 14,4	0,532

Prädilatation, n (%)	349 (47,0)	331 (48,2)	18 (32,7)	<b>0,027</b>
Postdilatation, n (%)	156 (21,0)	144 (21,0)	12 (21,8)	0,881
<b>Mittlere Implantationstiefe (mm)</b>	6,9 (4,4 - 9,3)	6,9 (4,4 - 9,3)	6,8 (4,3 - 9,7)	0,821
CoreValve (mm)	7,9 (5,6 - 10,1)	7,0 (5,4 - 10,1)	7,2 (5,7 - 11,3)	0,956
Sapien XT (mm)	5,4 (3,5 - 7,3)	5,5 (3,3 - 7,3)	5,1 (4,0 - 7,7)	0,853
Direct Flow Medical (mm)	4,0 (2,7 - 5,0)	3,7 (2,4 - 5,0)	4,3 (4,2 - 7,5)	0,235
Evolut R (mm)	7,7 (5,5 - 10,0)	7,7 (5,5 - 10,0)	7,7	0,904
Boston Lotus (mm)	6,1 (3,6 - 8,3)	5,8 (3,0 - 8,1)	6,4 (5,4 - 9,7)	0,203
Sapien 3 (mm)	5,6 (4,5 - 8,0)	5,6 (4,5 - 8,0)	6,4	0,662
Eingriffszeit (min)	64,0 (50,0 - 87,0)	63,0 (50,0 - 87,0)	80,5 (60,0 - 95,0)	<b>0,001</b>

#### 4.4.4 Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury

Die multivariate Regressionsanalyse ergab folgende unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury nach der CK-MB Definition: LVEF, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Prothesentyp verglichen mit der Sapien 3 Klappenprothese, Prädilatation und Eingriffszeit.

Der folgenden Tabelle lassen sich die entsprechenden Signifikanzwerte entnehmen, welche in der uni- und multivariaten Regressionsanalyse für CK-MB ermittelt wurden.

**Tab. 12:** Univariate und multivariate Regressionsanalyse für CK-MB ( $\Delta$  CK-MB  $\geq$  5x URL)<sup>1</sup> = Hazard Ratio mit 95 % Konfidenzintervall pro Anstieg um eine Standardabweichung<sup>2</sup> = direkter Vergleich der Prothesentypen in Bezug zur Sapien 3 Klappenprothese, die die geringste Freisetzung von CK-MB verursachte

	Univariate HR OR (95% KI)	p-Wert	Multivariate HR OR (95% KI)	p-Wert
Logistischer Euro-SCORE	0,988 (0,968 - 1,008)	0,247		
EuroSCORE II	0,958 (0,904 - 1,015)	0,149		
STS Score	0,964 (0,907 - 1,025)	0,240		
Vorhofflimmern	0,478 (0,259 - 0,882)	<b>0,018</b>	0,552 (0,288 - 1,058)	0,073
LVEF <sup>1</sup>	1,442 (1,052 - 1,976)	<b>0,023</b>	1,459 (1,034 - 2,060)	<b>0,032</b>
ESV <sup>1</sup> (ml)	0,717 (0,512 - 1,003)	0,052		
Chronisches Nierenversagen	0,573 (0,330 - 0,995)	<b>0,048</b>		
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	1,020 (1,004 - 1,036)	<b>0,014</b>	1,018 (1,000 - 1,036)	<b>0,046</b>
NT-proBNP (pg/ml)	1,000 (1,000 - 1,000)	0,366		
Prothesentyp <sup>2</sup>		<b>0,014</b>		<b>0,035</b>
Evolut R	1,219 (0,199 - 7,450)		0,696 (0,108 - 4,487)	
Sapien XT	3,792 (0,670 - 21,452)		2,819 (0,429 - 18,520)	
CoreValve	3,888 (0,907 - 16,659)		3,291 (0,731 - 14,816)	
Direct Flow Medical	5,200 (0,911 - 29,673)		7,295 (1,148 - 46,343)	
Boston Lotus	8,029 (1,783 - 36,156)		4,136 (0,858 - 19,929)	
Prädilatation	0,523 (0,292 - 0,937)	<b>0,029</b>	0,342 (0,155 - 0,753)	<b>0,008</b>
Eingriffszeit <sup>1</sup> (min)	1,428 (1,151 - 1,771)	<b>0,001</b>	1,431 (1,130 - 1,811)	<b>0,003</b>

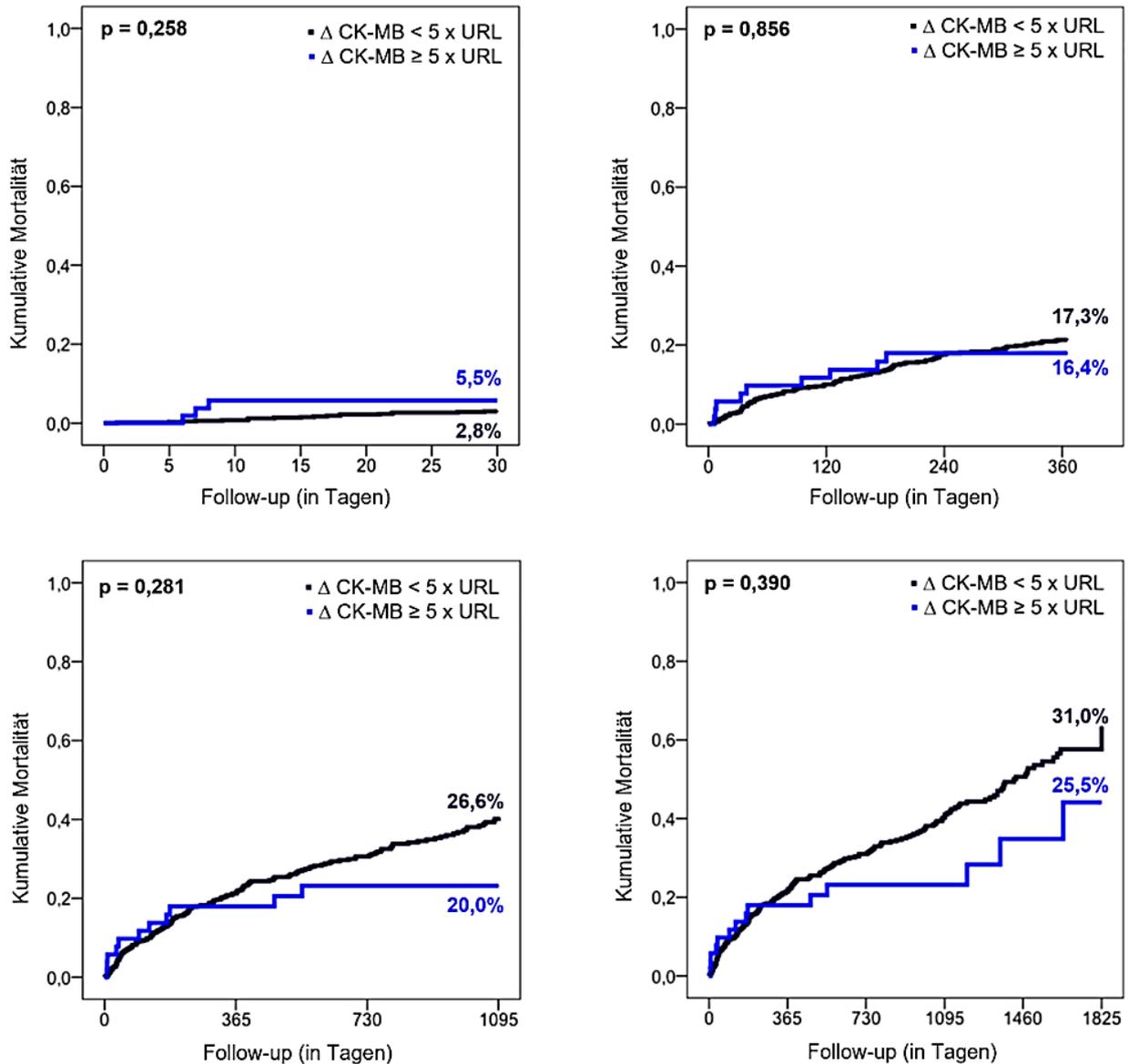
#### 4.4.5 Klinisches Ergebnis und Prognose

Das Auftreten einer Myocardial Injury basierend auf der Definition für CK-MB war statistisch signifikant damit assoziiert, im späteren Verlauf einen Myokardinfarkt zu erleiden. Aufgrund der geringen Patientenanzahl ( $n = 1$ ) ist eine klinische Bedeutsamkeit jedoch fragwürdig. Keine relevante Bedeutung der Myocardial Injury ließ sich für das Auftreten eines Schlaganfalls, kleiner sowie großer Gefäßkomplikationen, einer mehr als milden Aortenklappeninsuffizienz und einer akuten Nierenschädigung nachweisen. Auch ein Aortenklappeninsuffizienz-Index  $< 25$  und die Notwendigkeit eine Schrittmacherimplantation standen in keiner signifikanten Beziehung zum Auftreten einer Myocardial Injury.

**Tab. 13:** Klinisches Ergebnis und Mortalität, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB

	Alle Patienten (n = 746)	$\Delta$ CK-MB < 5x URL (n = 688)	$\Delta$ CK-MB $\geq$ 5x URL (n = 58)	p-Wert
Schlaganfall, n (%)	17 (2,3)	14 (2,0)	3 (5,5)	0,103
Myokardinfarkt, n (%)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (1,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Kleine Gefäßkomplikationen, n (%)	145 (19,5)	134 (19,5)	11 (20,0)	0,929
Große Gefäßkomplikationen, n (%)	24 (3,2)	23 (3,3)	1 (1,8)	0,537
Ausgeprägte Blutung, n (%)	24 (3,2)	21 (3,1)	3 (5,5)	0,333
Schrittmacherimplantation, n (%)	109 (14,7)	102 (14,8)	7 (12,7)	0,603
Mehr als milde AR, n (%)	44 (5,9)	40 (5,8)	4 (7,3)	0,661
AR-Index < 25, n (%)	196 (26,4)	177 (25,8)	19 (34,5)	0,155
Akute Nierenschädigung, n (%)	112 (15,1)	101 (14,7)	11 (20,0)	0,291
30-Tages-Mortalität, n (%)	22 (3,0)	19 (2,8)	3 (5,5)	0,258
1-Jahres-Mortalität, n (%)	128 (17,3)	119 (17,3)	9 (16,4)	0,856
3-Jahres-Mortalität, n (%)	194 (26,1)	183 (26,6)	11 (20,0)	0,281
5-Jahres-Mortalität, n (%)	227 (30,6)	213 (31,0)	14 (25,5)	0,390

Das Auftreten einer Myocardial Injury basierend auf der Definition für CK-MB zeigte keine statistisch signifikante Relevanz für die Mortalität nach 30 Tagen ( $p = 0,258$ ), nach einem Jahr ( $p = 0,856$ ), drei Jahren ( $p = 0,281$ ) und fünf Jahren ( $p = 0,390$ ).



**Abb. 21:** Kumulative Mortalität nach 30 Tagen, einem Jahr, drei Jahren und fünf Jahren, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes (Stundl et al., 2017)

## 5. Diskussion

Das Auftreten einer Myocardial Injury mit einem Anstieg kardialer Biomarker nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation ist mittlerweile gut belegt. Welche Faktoren zur Entstehung einer Myocardial Injury beitragen und welche Auswirkungen die Myocardial Injury auf die Prognose eines Patienten hat, ist aber immer noch nicht vollständig geklärt. Mehrere Studien wurden zur genaueren Untersuchung dieser Fragestellung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind gerade in Bezug auf die prognostische Bedeutung zum Teil widersprüchlich, sodass es schwer ist, ein endgültiges Fazit zu ziehen, und weiterhin eine Debatte über die prognostische Relevanz der Myocardial Injury nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation geführt wird.

Ein Ziel der vorliegenden Dissertation war es daher zu untersuchen, welche Faktoren mit dem Auftreten einer Myocardial Injury assoziiert sind und welche Relevanz die Myocardial Injury im Hinblick auf das klinische Ergebnis und die Prognose eines Patienten hat. Das spezifische Interesse der Untersuchung galt zudem der Ermittlung der Inzidenz, des Ausmaßes und des Zeitablaufs einer Myocardial Injury in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp.

Die prospektiv durchgeführte Studie, in der 756 konsekutive Patienten mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose eine TAVI erhielten, kann zeigen, dass eine Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponin I über das 15fache des oberen Referenzwertes, bei über der Hälfte der Patienten (51,6 %) innerhalb der ersten 72 Stunden mit einem medianen Spitzenwert von 2,36 ng/ml vier Stunden nach TAVI auftrat. Dagegen trat eine Myocardial Injury, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes, nur bei 7,4 % der Patienten auf. Es ließen sich bestimmte unabhängige Prädiktoren für das Auftreten der Myocardial Injury ermitteln. Übereinstimmend in der Analyse für Troponin I und CK-MB waren dies eine höhere präprozedurale LVEF, der Klappentyp im Vergleich zur Sapien 3 Klappenprothese und eine längere Eingriffszeit. Während die Verwendung der Boston Lotus Klappenprothese zum höchsten Anstieg der kardialen Biomarker und somit am häufigsten zu einer Myocardial Injury führte, kam es beim Einsatz der Sapien 3 Klappenprothese zum geringsten Anstieg der kardialen Biomarker. Die multivariate Regressionsanalyse für Troponin I zeigte darüber hinaus eine

signifikante Verbindung zwischen dem Auftreten einer Myocardial Injury und einem höheren Lebensalter sowie einem niedrigeren präprozeduralen enddiastolischen Volumen auf. Unabhängige Prädiktoren in der multivariaten Regressionsanalyse für CK-MB waren zudem eine höhere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und eine niedrigere Prädilatationsrate. Die Auswertung belegt allerdings auch, dass eine Myocardial Injury nicht mit einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen, einem Jahr, drei Jahren und fünf Jahren verbunden ist.

Diese Ergebnisse sollen im Folgenden mit den Ergebnissen der bisherigen, zur Untersuchung der Myocardial Injury durchgeführten Studien in Beziehung gesetzt und mögliche Erklärungen aufgezeigt werden.

Die vorliegende Studie hebt sich von vorherigen Studien, die eine Verbindung zwischen dem Auftreten einer Myocardial Injury und der postprozeduralen Mortalität konstatieren, ab, da hier Patienten mit transapikalem Zugangsweg und schweren periprozeduralen Komplikationen bewusst ausgeschlossen wurden. In vielen Studien, die im Verlauf der Diskussion angeführt werden, war dies nicht der Fall und auch die Werte von Patienten mit transapikalem Zugangsweg oder periprozeduralen Komplikationen wie z.B. der Konversion zu einer herzchirurgischen Operation wurden in der Analyse berücksichtigt. So beinhalten diese Studien viele Patienten, die aufgrund des transapikalen Zugangswegs und der schweren Komplikationen per se eine schlechte Prognose haben. Bei diesen Patienten ist der Anstieg der kardialen Biomarker lediglich ein zwangsläufiges Epiphänomen. Um eine solche Verfälschung zu vermeiden, wurden in der vorliegenden Studie 180 Patienten aufgrund der Auswahl des transapikalen Zugangswegs oder periprozeduraler Komplikationen ausgeschlossen. Denn das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Bedeutung der Myocardial Injury nach einer TAVI ohne besondere zusätzliche Komplikationen zu untersuchen.

In diesem Rahmen ist es zunächst wichtig, einen Blick auf die verschiedenen Definitionen der Myocardial Injury, die in den Studien verwendet werden, zu werfen. Denn während hinsichtlich der Tatsache Einigkeit besteht, dass ein Anstieg der hier relevanten kardialen Biomarker ein häufiges Ereignis nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation ist, gibt es zum Teil erhebliche Divergenzen bei den verwendeten Definitionen zur Diagnose einer Myocardial Injury. Rodés-Cabau et al. definieren eine Myocardial Injury als einen

Anstieg von cTnT  $\geq 0,04$  ng/ml oder von CK-MB  $> 10$  ng/ml (Rodés-Cabau et al., 2011). Yong et al. orientieren sich eher an den alten VARC-Kriterien und diagnostizieren eine Myocardial Injury ab einem Anstieg von cTnT oder CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes. Daraus ergibt sich eine Myocardial Injury ab Werten für cTnT  $> 0,5$  ng/ml und für CK-MB  $> 26$  ng/ml (Yong et al., 2012). Bei Barbash et al. erfordert es einen Anstieg der Biomarker über das 10fache des oberen Referenzwertes, was cTnI-Werten  $> 0,45$  ng/ml und CK-MB-Werten  $> 36$  ng/ml entspricht. Gleichzeitig bemerken die Autoren aber, dass ein CK-MB-Anstieg über das 2fache des oberen Referenzwertes (7,2 ng/ml) nach transfemoraler TAVI eine bessere prognostische Aussagekraft hatte (Barbash et al., 2013). Bei Carrabba et al. wiederum muss nur der obere Referenzwert zur Diagnose einer Myocardial Injury überschritten werden. Dieser liegt für cTnI bei 0,15 ng/ml und für CK-MB bei 3,6 ng/ml (Carrabba et al., 2013). In einer unserer Vorarbeiten verwendeten wir die aktuellen Kriterien des VARC-2, die auch in der vorliegenden Studie zugrunde gelegt werden. Eine Myocardial Injury liegt demnach bei einem Anstieg des Troponin über das 15fache ( $\geq 1,5$  ng/ml) oder der CK-MB über das 5fache ( $\geq 18$  ng/ml) des oberen Referenzwertes vor (Sinning et al., 2016). Auch Nilsson et al. verwenden diese aktuelle Definition. Ihre oberen Referenzwerte liegen für Troponin bei 0,015 ng/ml und für CK-MB bei 5 ng/ml. Bei der Analyse der Myocardial Injury orientieren sie sich für CK-MB an einem Anstieg über 25 ng/ml, für Troponin aber an einem Anstieg über 0,6 ng/ml, was dem 40fachen des oberen Referenzwertes entspricht (Nilsson et al., 2015). Paradis et al. unterteilen in ihrer Subanalyse der PARTNER Studie die Werte der beiden Biomarker jeweils in drei Terzile, basierend auf dem Unterschied zwischen den präprozeduralen Werten und den Werten 24 Stunden nach TAVI (Paradis et al., 2015). Ribeiro et al. untersuchen ausschließlich die CK-MB-Werte, welche zur Diagnose einer Myocardial Injury den oberen Referenzwert überschreiten müssen, der nicht angegeben war (Ribeiro et al., 2015b). In der Studie von Koskinas et al. wird nur das kardiale Troponin T untersucht. Eine Myocardial Injury liegt bei einem Anstieg über das 15fache des oberen Referenzwertes vor. Dies entspricht aufgrund der Verwendung zwei verschiedener Assays einem Grenzwert von 0,15 ng/ml bzw. 0,21 ng/ml (Koskinas et al., 2016). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verwendeten Definitionen der Myocardial Injury und verdeutlicht die großen Unterschiede der Grenzwerte.

**Tab. 14:** In Studien verwendete Grenzwerte zur Definition der Myocardial Injury

	Troponin (ng/ml)	CK-MB (ng/ml)
Rodés-Cabau et al. 2011	≥ 0,04	> 10 (URL)
Yong et al. 2012	> 0,5 (5x URL)	> 26 (5x URL)
Barbash et al. 2013	> 0,45 (10x URL)	> 36 (10x URL)
Carrabba et al. 2013	> 0,15 (URL)	> 3,6 (URL)
Nilsson et al. 2015	> 0,6 (40x URL)	> 25 (5x URL)
Paradis et al. 2015	drei Terzile	drei Terzile
Ribeiro et al. 2015b	nicht untersucht	> URL
Sinning et al. 2015	≥ 1,5 (15x URL)	≥ 18 (5x URL)
Koskinas et al. 2016	> 0,15 / 0,21 (15x URL)	nicht untersucht
Vorliegende Studie	≥ 1,5 (15x URL)	≥ 18 (5x URL)

Diese Unterschiede in der Definition können zu den abweichenden Ergebnissen der Studien beitragen und erschweren einen Vergleich der Resultate. Um zukünftig eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen zur Myocardial Injury zu gewährleisten, empfiehlt sich die Verwendung einer einheitlichen Definition. Nur so lassen sich auch zukünftige Ergebnisse in Relation zu den vorhandenen Ergebnissen setzen und es ist möglich, zu einem Konsens bezüglich der Auswirkungen einer Myocardial Injury zu kommen. Ein weiterer Aspekt, der hier eine Rolle spielt, ist die Verwendung unterschiedlicher Assays zur Bestimmung der Werte, welche ebenfalls zu unterschiedlichen Resultaten führen.

Des Weiteren ist immer noch nicht vollständig geklärt, welcher der beiden Biomarker, Troponin oder CK-MB, besser zur Diagnose einer Myocardial Injury, auch im Hinblick auf ihre prognostische Relevanz, geeignet ist. In der Studie von Barbash et al. korrelieren die CK-MB-Werte gut mit der periprozeduralen Nekrose des Myokards, was durch eine späte

Gadolinium-Anreicherung in der Magnetresonanztomographie bestätigt wurde. Nicht geringe, aber starke Anstiege der CK-MB-Werte sagten ein schlechteres Ergebnis nach transfemoraler TAVI voraus. Dies war für Troponin I nicht der Fall. Ebenso wenig ließ sich für Troponin I eine späte Gadolinium-Anreicherung in der Magnetresonanztomographie finden. Barbash et al. gaben zu bedenken, dass das kardiale Troponin I aufgrund seiner sehr hohen Sensitivität für die Detektion einer Myokardschädigung möglicherweise kein guter prognostischer Marker nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation ist (Barbash et al., 2013). Die ausgeprägte Sensitivität des Troponins I kann erklären, warum es in der vorliegenden Studie bei Verwendung der Definition der Myocardial Injury für Troponin I zu einem deutlich höheren Auftreten einer Myocardial Injury kam als bei der Auswertung für CK-MB. Wie bei Barbash et al. zeigt die Myocardial Injury, diagnostiziert anhand der Troponin-I-Werte, hier keine prognostische Relevanz für die spätere Mortalität, allerdings ist der relevante CK-MB-Anstieg ebenso wenig ein signifikanter Prädiktor für die postprozedurale Mortalität. In einer unserer Vorarbeiten empfehlen wir höhere Troponin-Grenzwerte für die Definition einer Myocardial Injury als durch das VARC-2 festgelegt, damit eine prognostische Relevanz erreicht wird (Sinning et al., 2016). Dieser Vorschlag wird auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützt. Ribeiro et al. merken an, dass Troponin sensitiver als CK-MB ist, aber akute und chronische Erkrankungen oft zu Erhöhungen der Troponin-Werte führen. Diese Tatsache und die neu entwickelten ultra- und hochsensitiven Assays würden es schwer machen, präzise Grenzwerte zu definieren (Ribeiro et al., 2015b). Für Nilsson et al. ist Troponin T trotz seiner Beeinflussung durch die Nierenfunktion im Vergleich mit CK-MB der spezifischere Biomarker für eine Myocardial Injury (Nilsson et al., 2015). Es ist gut belegt, dass eine renale Dysfunktion oft zu hohen Troponin-Werten führt (Bosselmann et al., 2014; Cardinaels et al., 2016). Auch Koskinas et al. präferieren das kardiale Troponin und halten die durch das VARC-2 definierten Troponin-Grenzwerte für prognostisch bedeutsam (Koskinas et al., 2016). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Grenzwerte für Troponin überdacht werden müssen. Zum einen besitzt Troponin eine sehr hohe Sensitivität für die Myokardschädigung, zum anderen wird es durch weitere akute oder chronische Krankheiten beeinflusst. Daneben spielt es keine unerhebliche Rolle, welche Art von Assay für die Detektion des Troponins verwendet wird.

In den bisherigen Untersuchungen wurden bereits einige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury identifiziert. Rodés-Cabau et al. zeigen, dass der transapikale Zugangsweg und eine vorbestehende renale Dysfunktion die einzigen unabhängigen Prädiktoren für einen höheren Anstieg des kardialen Troponins waren (Rodés-Cabau et al., 2011). In Bezug auf den transapikalen Zugangsweg, welcher bei Rodés-Cabau in 99 % der Fälle mit einer Myocardial Injury verbunden war, kann man anhand der vorliegenden Studie keine Aussage treffen, da hier ausschließlich die Ergebnisse transvaskulär durchgeführter kathetergestützter Aortenklappenimplantationen untersucht wurden. Es ist allerdings ausführlich belegt, dass der transapikale Zugangsweg in hohem Maße mit einer Myocardial Injury verknüpft ist, bei Koskinas et al. sogar in 100 % der Fälle (Koskinas et al., 2016). Dies lässt sich durch die direkte Schädigung des Myokards bei Punktion des Apex erklären. Anders als bei Rodés-Cabau waren in der vorliegenden Studie chronisches Nierenversagen und Dialyse nicht mit dem Auftreten einer Myocardial Injury assoziiert. Im Gegenteil, es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten geschätzten glomerulären Filtrationsrate und dem Ausmaß des CK-MB-Anstiegs. Hier scheint eher eine gute Nierenfunktion, nicht ein Nierenversagen, die Entstehung einer Myocardial Injury zu begünstigen. Der dahinterstehende Mechanismus bleibt aber unklar und erfordert weitere Untersuchungen.

Die Studie von Rodés-Cabau et al. ergab keine Assoziation zwischen einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung und einer Myocardial Injury und unterstützt die Durchführung einer Revaskularisation vor TAVI nicht. In unserer Vorstudie hingegen ist das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung ein Prädiktor für einen signifikanten Anstieg der kardialen Biomarker (Sinning et al., 2016). Dieser Zusammenhang lässt sich in der vorliegenden Studie mit einer deutlich höheren Patientenzahl, in der bei Vorliegen einer relevanten koronaren Herzerkrankung vor TAVI eine Revaskularisation durchgeführt wurde, nicht nachweisen, auch wenn es plausibel scheint, dass es auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung schneller zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch kommen kann, welches bei der Entstehung einer Myocardial Injury eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Sinning et al., 2016).

Yong et al. ermittelten als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury die Eingriffszeit, eine niedrige präprozedurale  $\beta$ -Blocker-Einnahme, das Vorliegen

einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und die Protheseninsertionstiefe (Yong et al., 2012). Während sich die Eingriffszeit in der vorliegenden Studie als Prädiktor für eine Myocardial Injury bestätigen lässt, gibt es hier keinen Zusammenhang zwischen extrakardialer Arteriopathie sowie Protheseninsertionstiefe und Myocardial Injury. Das vermehrte Auftreten einer Myocardial Injury bei längerer Dauer der TAVI lässt sich dadurch erklären, dass eine längere Eingriffszeit meist durch das Auftreten von Komplikationen zustande kommt. Dies können etwa Schwierigkeiten bei der Positionierung der Klappe sein, die eine vermehrte Manipulation erfordern, welche wiederum mit einer höheren Kompression und Schädigung des Myokards einhergeht.

In Einklang mit Rodés-Cabau et al. und Yong et al. bestätigen Barbash et al., dass vor allem Patienten mit vorbestehendem Nierenversagen und fehlender  $\beta$ -Blocker-Therapie bei stationärer Aufnahme ein höheres Risiko für das Entwickeln einer ausgeprägten Myocardial Injury trugen (Barbash et al., 2013). Die Einnahme von  $\beta$ -Blockern scheint das Auftreten einer Myocardial Injury zu senken. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass  $\beta$ -Blocker den myokardialen Sauerstoffverbrauch senken und somit auch das Ausmaß einer myokardialen Ischämie reduzieren, die als Entstehungsmechanismus einer Myocardial Injury diskutiert wird (Yong et al., 2012).

Unsere Vorstudie zeigt, dass die Verwendung einer selbstexpandierenden Klappenprothese, das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung, eine höhere LVEF und die Eingriffszeit unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury sind. Die TAVI erfolgte entweder mit der ballonexpandierbaren Edwards Sapien Klappenprothese oder mit der selbstexpandierenden CoreValve Klappenprothese der dritten Generation. Während die Verwendung der CoreValve Klappenprothese in 55,1 % der Fälle zu einer Myocardial Injury führte, war dies für die Sapien Klappenprothese nur in 35,7 % der Fall (Sinning et al., 2016). Eine gleiche Tendenz zeigt die vorliegende Studie. Unter Verwendung der CoreValve Klappenprothese entwickelten 51,2 % der Patienten eine Myocardial Injury, definiert über Troponin I. Im Vergleich dazu waren dies bei den ballonexpandierbaren Klappenprothesen Sapien XT und Sapien 3 nur 40,4 % bzw. 36,6 %. Es ist anzunehmen, dass die Klappenentfaltung durch Verwendung eines Ballons schonender für das Myokard ist als ein selbstexpandierender Mechanismus. Eine höhere präprozedurale LVEF, eine längere Eingriffszeit und ein niedrigeres enddiastolisches Volumen ließen sich

ebenso wie in unserer Vorstudie auch in der vorliegenden Studie als Prädiktoren für das Auftreten einer Myocardial Injury identifizieren. So kommt es insbesondere bei Patienten mit höherer LVEF und kleineren linksventrikulären Maßen aufgrund der Nachlastreduzierung nach TAVI und konsekutiv erniedrigtem kardialen Auswurf zu einer Hyperkontraktilität. Die Hyperkontraktilität führt zu einem Teufelskreis mit erhöhtem linksventrikulären enddiastolischen Druck, erhöhtem Sauerstoffverbrauch und einer weiteren Reduktion des koronaren Blutflusses in der Systole. Dies kann zu einer relativen Ischämie beitragen, die eine Myokardschädigung mit sich bringt (Sinning et al., 2016). Darüber hinaus kann in beiden Studien ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen präprozeduralen NT-proBNP-Wert und dem vermehrten Auftreten einer Myocardial Injury beobachtet werden. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei Patienten mit niedrigem NT-proBNP-Wert noch mehr funktionierende Kardiomyozyten zur Verfügung stehen (größere „area at risk“), die in der Folge auch mehr Biomarker ausschütten können. Ein hoher NT-proBNP-Wert hingegen ist ein Indikator für eine Herzinsuffizienz. Hier stehen weniger funktionierende Kardiomyozyten zur Verfügung, entsprechend erfolgt eine geringere Biomarker-Ausschüttung. Dass Patienten, die eine Myocardial Injury entwickelten, in der vorliegenden Studie statistisch signifikant seltener einen Myokardinfarkt in ihrer Vorgeschichte erlitten hatten und somit auch aus diesem Grund über eine größere Anzahl funktionierender Kardiomyozyten verfügten, bestärkt diesen Erklärungsansatz. Auch die bereits angesprochene höhere präprozedurale LVEF ist auf eine höhere Anzahl an funktionellen Kardiomyozyten zurückzuführen und steht im Einklang mit dieser Theorie. Anders als in unserer Vorstudie zeigt sich in der aktuellen Untersuchung keine Assoziation mehr zwischen einem höheren Grad an Oversizing, definiert über eine höhere Cover-Index-Fläche, und einem signifikanten Anstieg kardialer Biomarker. Obwohl ein hoher Grad an Oversizing mit einer größeren Gewebekompression und einem größeren Trauma einhergeht, scheint er damit für das Auftreten einer Myocardial Injury eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Auch bei Paradis et al. gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den höchsten Terzilen der Troponin-I- und CK-MB-Werte, hohen LVEF und einer langen Eingriffszeit. Zudem waren die Patienten im höchsten Terzil von Troponin I und CK-MB signifikant häufiger weiblich und besaßen öfter einen niedrigeren Body Mass Index (Paradis et al., 2015). Auch in der Analyse von Koskinas et al. war ein niedrigerer Body Mass

Index ein multivariater Prädiktor für Troponin-Spitzenwerte (Koskinas et al., 2016). In der vorliegenden Analyse für Troponin I entwickelten ebenfalls Frauen eher eine Myocardial Injury. Zudem ließ sich in der multivariaten Regressionsanalyse ein höheres Alter als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer Myocardial Injury ermitteln. Die ermittelten Faktoren können in Zukunft dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die in besonderem Maße gefährdet sind, eine Myocardial Injury zu erleiden. Bei Risikopatienten könnten dann Präventionsmaßnahmen getroffen werden, um das Auftreten einer Myocardial Injury zu verhindern.

In der Studie von Ribeiro et al. sind der transapikale Zugangsweg, periprozedurale Komplikationen und geringe Erfahrungen mit dem Verfahren der kathetergestützten Aortenklappenimplantation unabhängige Prädiktoren für einen höheren CK-MB-Anstieg (Ribeiro et al., 2015b). Dies lässt erwarten, dass mit steigender Erfahrung und fortschreitender Lernkurve das Auftreten einer Myocardial Injury sinken wird. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Faktoren bewusst ausgeschlossen, um den Einfluss der Myocardial Injury im Rahmen einer regulären, unkomplizierten TAVI zu untersuchen, was sie somit deutlich von den Studien von Rodés-Cabau und Ribeiro unterscheidet.

Koskinas et al. zeigen im Einklang mit den Ergebnissen vorheriger Studien, eingeschlossen der vorliegenden, dass eine hohe LVEF statistisch signifikant mit dem Auftreten einer Myocardial Injury assoziiert war (Koskinas et al., 2016). Die Übereinstimmung der verschiedenen Studien in diesem Aspekt bestärkt die Bedeutung der Verbindung zwischen hoher LVEF und dem Auftreten einer Myokardschädigung.

Die aktuelle Studie zeigt, dass Patienten mit einem signifikanten Biomarker-Anstieg sowohl in der Auswertung für Troponin I als auch in der Auswertung für CK-MB vor dem Eingriff seltener an einem vorbestehenden Vorhofflimmern litten. Da es sich um eine beobachtende Studie handelt, konnte der hier zugrundeliegende Pathomechanismus nicht aufgedeckt werden. Dafür müssen weiterführende Nachforschungen angestellt werden.

In der vorliegenden Studie werden erstmals die Klappenprothesen vier verschiedener Hersteller sowie insbesondere Herzklappenprothesen der neuen Generation hinsichtlich des Auftretens einer Myocardial Injury im Vergleich untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Auswahl des Klappentyps eine entscheidende Rolle bei der Freisetzung

kardialer Biomarker spielt. Die Verwendung der Boston Lotus Klappenprothese führte vermehrt zu einem Auftreten einer Myocardial Injury. Dahingegen kam es bei der Sapien 3 Klappenprothese nur zu geringen Troponin-I- und CK-MB-Erhöhungen. Die hohen Werte der kardialen Biomarker bei Einsatz der Boston Lotus Klappenprothese lassen sich zum Teil durch ihre besonderen Eigenschaften erklären. So ist diese Klappenprothese vollständig repositionierbar, lässt sich erneut repositionieren und selbst aus der vollständig expandierten, verriegelten Position kann man sie zurückgewinnen. Zudem benutzt die Boston Lotus Klappenprothese einen neuartigen mechanischen Entfaltungsmechanismus, der keine tachykarde Schrittmacherstimulation erfordert (Malaisrie et al., 2016). Die Repositionierbarkeit führt zu einer größeren iatrogenen Manipulation und damit eventuell zu einer transienten, globalen myokardialen Ischämie mit Entstehung einer Myocardial Injury. Welche Rolle die Polymer-Membran, die die untere Hälfte der Boston Lotus Klappenprothese zur Reduktion einer paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz ummantelt, in diesem Zusammenhang spielt, muss weiter untersucht werden. Die Sapien 3 Klappenprothese von Edwards Lifescience erfordert als ballonexpandierbare Klappenprothese eine tachykarde Schrittmacherstimulation. Wie die Boston Lotus Klappenprothese verfügt sie über eine Abdichtungsmanschette, um eine paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz zu minimieren (Malaisrie et al., 2016). Aber diese Faktoren führen hier scheinbar nur zu einem geringeren Maß der Myokardschädigung. Ein weiterer Punkt, der zur Erklärung der niedrigeren Biomarker-Freisetzung unter Verwendung ballonexpandierbarer Klappenprothesen beitragen kann, ist die Tatsache, dass diese Prothesen eher eine kürzere Anwendung eines hohen Drucks zur Verankerung benötigen. Die selbstexpandierenden Klappenprothesen hingegen werden durch die Selbstexpansion des Nitinol-Prothesengerüsts und damit verbundenem kontinuierlichen Druck verankert, was möglicherweise eine größere Myokardschädigung verursacht. Ob das besondere Rahmendesign der Sapien 3 Klappenprothese mit der niedrigen Höhe und einer offenen Zell-Geometrie oder andere spezifische Eigenschaften dieser Klappenprothese zur Reduktion der Myocardial Injury beitragen, bleibt hier ungeklärt und erfordert in Zukunft genauere Untersuchungen.

Im zeitlichen Verlauf der Werte für CK-MB und Troponin I zeigt sich bei allen Klappentypen ein Spitzenwert vier Stunden nach der Aortenklappenimplantation. Es ist zu vermuten, dass zu diesem Zeitpunkt eine besonders große Anzahl von Kardiomyozyten aufgrund des mechanischen Traumas und der Ischämie zugrunde geht. Aus der Diagnostik

des Myokardinfarkts ist bekannt, dass die Werte von CK-MB als Marker der myokardialen Zellschädigung oder Nekrose vier Stunden nach Ischämiebeginn ansteigen und nach ungefähr 12 Stunden einen Spitzenwert erreichen. Troponin-Erhöhungen finden sich schon bei Mikrozellschädigungen, bei denen noch kein CK-MB freigesetzt wird. Der Anstieg beginnt drei bis vier Stunden nach einem Myokardinfarkt, Spitzenwerte lassen sich durchschnittlich 11 Stunden nach Symptombeginn beobachten (Dill et al., 2012). Da in der vorliegenden Studie die nächste Bestimmung der kardialen Biomarker 24 Stunden nach TAVI erfolgte, ist es möglich, dass ein weiterer Anstieg der Biomarker mit höheren Spitzenwerten in dem dazwischenliegenden Zeitfenster nicht erfasst wurde.

In den bisherigen Studien kam man bezüglich der prognostischen Relevanz einer Myocardial Injury zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei Rodés-Cabau ist eine größere Myocardial Injury mit einer geringeren Verbesserung der LVEF und einer höheren kardialen Mortalität assoziiert (Rodés-Cabau et al., 2011). Yong et al. identifizieren das Auftreten einer Myocardial Injury nach TAVI als unabhängigen Prädiktor für die 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität. Allerdings weisen sie auch darauf hin, dass das Ausmaß der Myocardial Injury nach TAVI relativ klein und diffus war und die Myokardfunktion nicht verschlechterte und auch keine ventrikulären Arrhythmien verursachte, die zu einem plötzlichen Herztod führten. So lautet ihre Schlussfolgerung, dass das Ausmaß der Myocardial Injury eher eine stärker ausgeprägte Krankheit des Patienten widerspiegelt und ihn für eine postprozedurale kardiovaskuläre Mortalität anfälliger macht (Yong et al., 2012).

Barbash et al. konstatieren, dass hohe Spitzenwerte für CK-MB und Troponin I nur eine geringe prognostische Genauigkeit besitzen. Jedoch zeigte ein CK-MB-Anstieg über das 2fache des oberen Referenzwertes nach transfemorale TAVI eine große Vorhersagekraft für die Mortalität nach 30 Tagen sowie für schlechte Langzeitergebnisse und war assoziiert mit hohen Raten an postprozeduraler Nierenschädigung (Barbash et al., 2013).

Bei Carrabba et al. ist nicht ein signifikanter Biomarker-Anstieg, sondern die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung der einzige starke Prädiktor für die Mortalität nach einem Jahr. Patienten, die nach der TAVI eine akute Nierenschädigung entwickelten, zeigten ein höheres Maß an Myocardial Injury (Carrabba et al., 2013). Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Hier kommt es bei Patienten mit Myocardial Injury, definiert über Troponin I, im Verlauf signifikant öfter zum Auftreten einer

akuten Nierenschädigung. Die Bedeutung der Myocardial Injury bei Patienten, die nach TAVI eine akute Nierenschädigung entwickeln, muss noch geklärt werden. Diese Patientengruppe wies in der Studie von Carrabba et al. ein höheres Alter und einen höheren EuroSCORE auf. Es bestanden keine Unterschiede zur der Patientengruppe ohne akute Nierenschädigung hinsichtlich der Menge des verwendeten, jodhaltigen Kontrastmittels, der Durchleuchtungszeit, der Anzahl der tachykarden Schrittmacherstimulationen und der Verteilung der Prothesengröße (Carrabba et al., 2013). Weitere Nachforschungen sind notwendig, um zu klären, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Myocardial Injury und einer akuten Nierenschädigung gibt.

In unserer Vorstudie war das Auftreten einer Myocardial Injury nicht mit der Mortalität nach 30 Tagen oder einem Jahr verbunden (Sinning et al., 2016). Da auch in der vorliegenden Studie eine Myocardial Injury, definiert über Troponin I, keine Auswirkung auf die Mortalität zeigt, könnte die von uns vorgeschlagene Erhöhung des Troponin-Grenzwertes sinnvoll sein, damit die Erfassung dieses kardialen Biomarkers in Zukunft prognostisch relevante Ergebnisse liefert. In unserer Vorarbeit konnten wir vielmehr zeigen, dass chronische Troponin-Erhöhungen drei und sechs Monate nach TAVI mit einer gesteigerten 1-Jahres-Mortalität assoziiert waren und demzufolge hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko sein können (Sinning et al., 2016). Vor diesem Hintergrund kann eine Bestimmung der kardialen Biomarker bei Nachuntersuchungen interessant sein.

In der Regressionsanalyse von Nilsson et al. ist ein Troponin-T-Wert  $> 0,6$  ng/ml der einzige unabhängige Prädiktor für die Mortalität nach 6 Monaten. Für erhöhte CK-MB-Werte konnte dies nicht nachgewiesen werden. Nilsson et al. kommen zu dem Schluss, dass der postprozedurale Anstieg des Troponins T die periprozedurale Myocardial Injury adäquat widerspiegelt und mit einem ungünstigen Ergebnis assoziiert ist (Nilsson et al., 2015).

Auch bei Paradis et al. ist bei transfemoraler TAVI ein höherer Anstieg der kardialen Biomarker mit einer höheren Gesamtmortalität und kardialen Mortalität nach 30 Tagen assoziiert (Paradis et al., 2015). Ebenso bestätigen Ribeiro et al. eine signifikante Verbindung zwischen einem starken CK-MB-Anstieg und der Mortalität (Ribeiro et al., 2015b). Koskinas et al. kommen gleichfalls zu dem Ergebnis, dass der Anstieg des Troponin T über das

15fache des oberen Referenzwertes ein starker unabhängiger Prädiktor für die Mortalität nach 30 Tagen und ein moderater, aber signifikanter Prädiktor für die Mortalität nach zwei Jahren ist. Sie geben aber zu bedenken, dass eine Troponin-Steigerung eine recht hohe Spezifität, aber niedrige Sensitivität hinsichtlich der Prognose zeigt. Folglich ist das Auftreten einer Myocardial Injury prognostisch relevant, aber das Fehlen einer Myocardial Injury schließt eine negative Prognose nicht aus (Koskinas et al., 2016). Zu einem großen Teil lässt sich der Zusammenhang zwischen Mortalität und Myocardial Injury in den oben angeführten Studien dadurch erklären, dass viele Patienten schwere Komplikationen hatten, die teilweise eine Sternotomie, den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine oder gar die Konversion von der TAVI zu einer offenen OP notwendig machten. Zudem ist der transapikale Zugangsweg per se mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.

In der vorliegenden Studie kann nach Ausschluss von Patienten mit schweren periprozeduralen Komplikationen sowie mit transapikalem Zugangsweg keine prognostische Relevanz der Myocardial Injury hinsichtlich der Mortalität nach 30 Tagen, einem Jahr, drei und fünf Jahren nachgewiesen werden. Allerdings zeigt die Auswertung für Troponin I, dass Patienten mit Myocardial Injury im postprozeduralen Verlauf häufiger einen Schlaganfall erlitten und signifikant öfter eine ausgeprägte Blutung sowie eine akute Nierenschädigung entwickelten. In der Analyse für CK-MB lässt sich keine Relevanz der Myocardial Injury für das klinische Ergebnis der Patienten feststellen. Die statistische Auswertung liefert für das Auftreten eines Myokardinfarkts einen p-Wert  $< 0,001$ . Aufgrund der geringen Patientenzahl kann hier aber keine klinische Signifikanz angenommen werden.

Man muss bedenken, dass sich die Studie der Arbeitsgruppe zur Bestimmung einer Myocardial Injury auf die Erfassung kardialer Biomarker beschränkt. Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie wurden zu diesem Zweck nicht eingesetzt. Diese hätten nachweisen können, ob und in welchem Maße eine Myokardschädigung vorliegt. So kann in dieser Studie kein Beleg für den Zusammenhang zwischen dem Anstieg kardialer Biomarker und einer tatsächlich nachgewiesenen Myokardschädigung geliefert werden.

Da dies eine beobachtende, klinische Studie ist, konnten die genauen Entstehungsmechanismen, die zu einer Myocardial Injury führen, nicht genauer aufgedeckt werden. Dazu bedarf es in der Zukunft weiterer experimenteller Forschung.

Darüber hinaus ist die Studie auf ein Zentrum beschränkt. Um das Ergebnis weiter zu bestätigen, müssen größere, multizentrische Studien durchgeführt werden, die auf einer einheitlichen Definition der Myocardial Injury und standardisierten Kriterien der Patientenrekrutierung und der verwendeten Assays beruhen. Wenn sich dabei die Erhöhung der kardialen Biomarker tatsächlich als prognostisch relevant erweisen sollte, müssen die Grenzwerte dementsprechend angepasst werden.

In der Diskussion um die prognostische Relevanz der Myocardial Injury nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation ist zu bedenken, dass die Patientenkollektive der durchgeführten Studien hinsichtlich des Zugangsweges, der Klappenprothesen und Komplikationen sehr inhomogen waren (Kim et al., 2016). Wie bereits erwähnt unterscheidet sich die vorliegende Studie von den weiteren oben angeführten Studien dadurch, dass Patienten mit transapikalem Zugangsweg und schweren periprozeduralen Komplikationen ausgeschlossen wurden. Die anfangs erläuterten Divergenzen bezüglich der Definition der Myocardial Injury sowie die Verwendung verschiedener Assays zur Bestimmung der Biomarker tragen weiter zur Inkonsistenz der Studien bei. All dies kann zur Erklärung der abweichenden Ergebnisse beitragen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Großteil der durchgeführten Studien eine prognostische Relevanz der Myocardial Injury im Hinblick auf die Mortalität konstatiert, während nur wenige Studien diesem Befund widersprechen. Die vorliegende Studie weist keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer rein prozedur-bedingten Myocardial Injury und der Mortalität nach.

Die abweichenden Ergebnisse der Studien lassen sich zum Teil durch die Unterschiede hinsichtlich der Definition der Myocardial Injury, der verwendeten Assays und der Patientenkollektive erklären. Um in diesem Punkt zu einer einheitlichen Erklärung zu kommen, müssen zukünftige Studien eine höhere Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen aufweisen und eine einheitliche Definition der Myocardial Injury zugrunde legen, möglicherweise mit einem höheren Grenzwert für Troponin als vom VARC-2 empfohlen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt eindeutig, dass das Auftreten einer Myocardial Injury sehr vom verwendeten Klappentyp abhängt.

## 6. Zusammenfassung

Diese Arbeit verfolgte das Ziel, die Inzidenz, das Ausmaß und den zeitlichen Ablauf einer Myokardschädigung, Myocardial Injury, nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp zu untersuchen, eventuelle Prädiktoren zu ermitteln und die Auswirkungen der Myocardial Injury auf die Prognose nach TAVI evaluieren.

Dazu wurden bei 756 konsekutiven TAVI Patienten nach Ausschluss von Patienten mit transapikalem Zugangsweg sowie schweren periprozeduralen Komplikationen (wegen des damit verbundenen myokardialen Traumas und Biomarkeranstiegs) die Werte der kardialen Biomarker hoch sensitives Troponin I und CK-MB vor und unmittelbar nach TAVI sowie 4, 24, 48, 72 Stunden und sieben Tage nach TAVI bestimmt. Eine Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes, trat bei 390 von 756 Patienten (51,6 %) nach unkomplizierter Prozedur auf. Bei Verwendung der Definition für CK-MB war diese Zahl deutlich geringer und lag bei 55 von 742 Patienten (7,4 %). Als unabhängige Prädiktoren konnten unter anderem eine präprozedural höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktion, insbesondere der verwendete Klappentyp und eine längere Eingriffszeit identifiziert werden. Die Boston Lotus Klappenprothese zeigte die höchsten Anstiege der kardialen Biomarker. Eine prognostische Relevanz der Myocardial Injury im Hinblick auf die Mortalität wurde nicht festgestellt. Patienten mit Myocardial Injury, definiert über Troponin I, zeigten im postprozeduralen Verlauf häufiger eine ausgeprägte Blutung sowie eine akute Nierenschädigung. In der Auswertung für CK-MB zeigte sich bei den Patienten mit Myocardial Injury häufiger ein mit der Prozedur assoziierter Myokardinfarkt. Die Verwendung einer einheitlichen Definition und eines höheren Grenzwertes für Troponin sind notwendig, um die prognostische Relevanz der Myocardial Injury nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation endgültig zu klären.

Unsere Ergebnisse geben erste Hinweise darauf, dass auch nach einer unkomplizierten TAVI-Prozedur eine Myocardial Injury auftreten kann und insbesondere von dem verwendeten Prothesentyp und dem damit verbundenen Verankerungsmechanismus abhängt, jedoch keine Bedeutsamkeit für die post-prozedurale Mortalität besitzt und damit eine routinemäßige Bestimmung von kardialen Biomarkern nicht notwendig ist.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Klassifikation (Graduierung) des Schweregrades der Aortenklappenstenose	16
Tab. 2:	Risikofaktoren und numerische Werte für den additiven EuroSCORE	23
Tab. 3:	Kontraindikation für eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation	25
Tab. 4:	Ausgangscharakteristika der Patientenpopulation (I)	47
Tab. 5:	Ausgangscharakteristika der Patientenpopulation (II)	48
Tab. 6:	Ausgangscharakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für kardiales Troponin I	50
Tab. 7:	Periprozedurale Charakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für kardiales Troponin I	56
Tab. 8:	Univariate und multivariate Regressionsanalyse für kardiales Troponin I ( $\Delta$ Troponin I $\geq$ 15x URL)	58
Tab. 9:	Klinisches Ergebnis und Mortalität, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für kardiales Troponin I	60
Tab. 10:	Ausgangscharakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB	62
Tab. 11:	Periprozedurale Charakteristika, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB	68
Tab. 12:	Univariate und multivariate Regressionsanalyse für CK-MB ( $\Delta$ CK-MB $\geq$ 5x URL)	70
Tab. 13:	Klinisches Ergebnis und Mortalität, Auswertung anhand der Definition der Myocardial Injury für CK-MB	71
Tab. 14:	In Studien verwendete Grenzwerte zur Definition der Myocardial Injury	76

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Krankheitsmechanismus und Zeitverlauf der kalzifizierenden Aortenklappenstenose	13
Abb. 2:	Management der schweren Aortenklappenstenose	20
Abb. 3:	Einführung des Katheters über die Aorta (links) und vom Apex aus (rechts)	29
Abb. 4:	Sapien XT (links) und Sapien 3 (rechts) Klappenprothese	33
Abb. 5:	CoreValve (links) und Evolut R (rechts) Klappenprothese	34
Abb. 6:	Boston Lotus Klappenprothese	35
Abb. 7:	Direct Flow Medical Klappenprothese	35
Abb. 8:	Altersverteilung der Patientenpopulation	46
Abb. 9:	Verwendete Klappentypen, angegeben sind jeweils die absoluten und prozentualen Anteile	49
Abb. 10:	Maximaler Anstieg des Troponins I über den oberen Referenzwert innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI	52
Abb. 11:	Zeitlicher Verlauf der medianen Troponin-I-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes	53
Abb. 12:	Auftreten einer Myocardial Injury in prozentualen Angaben, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes, in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp	54
Abb. 13:	Prozentualer Troponin-I-Anstieg in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp	54
Abb. 14:	Zeitlicher Verlauf der medianen Troponin-I-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem verwendeten Klappentyp	55
Abb. 15:	Kumulative Mortalität nach 30 Tagen, einem Jahr, drei Jahren und fünf Jahren, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg des Troponins I über das 15fache des oberen Referenzwertes	61
Abb. 16:	Maximaler Anstieg der CK-MB über den oberen Referenzwert innerhalb der ersten 72 Stunden nach TAVI	64

- Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der medianen CK-MB-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes 65
- Abb. 18: Auftreten einer Myocardial Injury in prozentualen Angaben, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes, in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp 66
- Abb. 19: Prozentualer CK-MB-Anstieg in Abhängigkeit vom verwendeten Klappentyp 66
- Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der medianen CK-MB-Werte mit Interquartilsabständen, aufgeschlüsselt nach dem verwendeten Klappentyp 67
- Abb. 21: Kumulative Mortalität nach 30 Tagen, einem Jahr, drei Jahren und fünf Jahren, aufgeschlüsselt nach dem Auftreten einer Myocardial Injury, definiert als Anstieg der CK-MB über das 5fache des oberen Referenzwertes 72

## 9. Literaturverzeichnis

Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S, Chiampan A, Himbert D, Brochet E, Lung B, Nataf P, Depoix JP, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 353–360

Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R, Corso PJ, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Prevalence and Effect of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1337–1343

Blackman DJ, Baxter PD, Gale CP, Moat NE, Maccarthy PA, Hildick-Smith D, Trivedi U, Cunningham D, Belder MA, Ludman PF. Do Outcomes from Transcatheter Aortic Valve Implantation Vary According to Access Route and Valve Type? The UK TAVI Registry. *J Interv Cardiol* 2014; 27: 86–95

Bosselmann H, Tonder N, Soletormos G, Rossing K, Iversen K, Goetze JP, Gustafsson F, Schou M. Influence of renal impairment on myocardial function in outpatients with systolic heart failure: an echocardiographic and cardiac biomarker study. *Int J Cardiol* 2014; 177: 942–948

Cardinaels EPM, Altintas S, Versteyleen MO, Joosen IA, Jellema LJC, Wildberger JE, Das M, Crijns HJ, Bekers O, van Dieijen-Visser MP, Kietselaer BL, Mingels AMA. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentrations in Patients with Chest Discomfort: Is It the Heart or the Kidneys As Well? *PloS One* 2016; 11: 1-14

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

Colombo A, Ruparelia N. Transcatheter valve interventions: playground for cardiologists or cardiac surgeons? The cardiologist's view. *EuroIntervention* 2015; 11: 20-22

Cribier A, Eltchaninoff 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. *Circulation* 2002; 106: 3006–3008

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

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2014: ESC Pocket Guidelines: Herzklappenerkrankung. [http://leitlinien.dgk.org/files/2014\\_PLL\\_Herzklappenerkrankung\\_Internet.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2014_PLL_Herzklappenerkrankung_Internet.pdf) (Zugriffsdatum: 24.10.2016)

Dill T, Hamm CW, Brandt R. Akutes Koronarsyndrom: instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Hrsg. Duale Reihe Innere Medizin. Stuttgart: Thieme, 2012: 83–84

Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS, Farkouh ME. Association of Myocardial Enzyme Elevation and Survival Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2011; 305: 585–591

Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention* 2016; 11: 1029–1033

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

Fuchs F, 2015: Risikostratifizierung bei Patienten mit kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI): logistischer EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-Score oder GARY-Score? Presstext DGK 04/2015. <http://dgk.org/daten/Fuchs-Risikostratifizierung-TAVI.pdf> (Zugriffsdatum: 24.10.2016)

Genereux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, Davidson CJ, Eisenhauer AC, Makkar RR, Bergman GW, Babaliaros V, Bavaria JE, Velazquez OC, Williams MR, Hueter I, Xu K, Leon MB. Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1043–1052

Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G, Sinning JM, Nickenig G, van Mieghem NM, Chieffo A, Dumonteil N, Tchetché D, Barbash IM, Waksman R, D'Onofrio A, Lefèvre T, Pilgrim T, Amabile N, Codner P, Kornowski R, Yong ZY, Baan J, Colombo A, Latib A, Salizzoni S, Omede P, Conrotto F, La Torre M, Marra S, Rinaldi M, Gaita F. Meta-Analysis of Predictors of All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1447–1455

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

Grube E, Naber C, Abizaid A, Sousa E, Mendiz O, Lemos P, Kalil Filho R, Mangione J, Buellesfeld L. Feasibility of Transcatheter Aortic Valve Implantation Without Balloon Predilation: A Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 751–757

Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML, Jacobey JA. Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am J Cardiol* 1962; 9: 292–299

Herold G. Aortenklappenstenose. In: Herold G, Hrsg. Innere Medizin. Köln: Selbstverlag, 2016: 176–178

Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005; 26: 2493–2519

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

Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B, Wild C, Westholter D, Hildebrandt H, Baars T, Neumann T, Nensa F, Nassenstein K, Wendt D, Thielmann M, Jakob H, Kottenberg E, Peters J, Erbel R, Heusch G. Myocardial injury during transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an intracoronary Doppler and cardiac magnetic resonance imaging study. *EurIntervention* 2016; 11: 1401–1408

Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 45-60

Kim WK, Liebetau C, van Linden A, Blumenstein J, Gaede L, Hamm CW, Walther T, Möllmann H. Myocardial injury associated with transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 379–387

Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O'Sullivan CJ, Praz F, Zuk K, Raber L, Pilgrim T, Moschovitis A, Fiedler GM, Juni P, Heg D, Wenaweser P, Windecker S. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: 1-12

Lefèvre T, Colombo A, Tchetché D, Latib A, Klugmann S, Fajadet J, Marco F, Maisano F, Bruschi G, Bijklic K, Nava S, Weissman N, Low R, Thomas M, Young C, Redwood S, Mullen M, Yap J, Grube E, Nickenig G, Sinning JM, Hauptmann KE, Friedrich I, Lauterbach M, Schmoeckel M, Davidson C, Schofer J. Prospective Multicenter Evaluation of the Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve System: 12-Month Outcomes of the Evaluation of the Direct Flow Medical Percutaneous Aortic Valve 18F System for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis (DISCOVER) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 68–75

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

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609–1620

Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparison 30-day clinical complications between transfemoral versus transapical aortic valve replacement for aortic stenosis: a meta-analysis review. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 168–174

Malaisrie SC, Idriss A, Flaherty JD, Churyla A. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 1–12

Meredith IT, Walters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchetché D, Manoharan G, Blackman DJ, Rioufol G, Hildick-Smith D, Whitbourn RJ, Lefèvre T, Lange R, Muller R, Redwood S, Feldman TE, Alocco DJ, Dawkins KD. 1-Year Outcomes With the Fully Repositionable and Retrievable Lotus Transcatheter Aortic Replacement Valve in 120 High-Risk Surgical Patients With Severe Aortic Stenosis: Results of the REPRISÉ II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 376–384

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

Nashef SA, Roques F, Michel P, 2016: euroSCORE scoring system. [www.euroscore.org/euroscore\\_scoring.htm](http://www.euroscore.org/euroscore_scoring.htm) (Zugriffsdatum: 24.10.2016)

Nilsson L, Appel CF, Hultkvist H, Vanky F. Evaluation of the Valve Academic Research Consortium-2 Criteria for Myocardial Infarction in Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Prospective Observational Study. *PLoS One* 2015; 10: 1-13

Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med* 2014; 371: 744–756

Paradis JM, Maniar HS, Lasala JM, Kodali S, Williams M, Lindman BR, Damiano RJ, Moon MR, Makkar RR, Thourani VH, Babaliaros V, Xu K, Ayele GM, Svensson L, Leon MB, Zajarias A. Clinical and Functional Outcomes Associated With Myocardial Injury After Transfemoral and Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Subanalysis From the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1468–1479

Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Babaliaros VC, Bowers BS, Fearon WF, Herrmann HC, Kapadia S, Kodali SK, Makkar RR, Pichard AD, Cohen DJ. Health-Related Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2011; 124: 1964–1972

- Ribeiro HB, Larose E, de la Paz Ricapito M, Le Ven F, Nombela-Franco L, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, Dahou A, Capoulade R, Clavel MA, Mohammadi S, Paradis JM, Laroche L, Doyle D, Dumont E, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation: insights from delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *EuroIntervention* 2015a; 11: 205–213
- Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Lemos PA, Amat-Santos I, Serra V, Brito FS, Abizaid A, Sarmiento-Leite R, Puri R, Cheema AN, Ruel M, Nietlispach F, Maisano F, Moris C, Del VR, Urena M, Abdul JAO, Del TM, Campelo-Parada F, Jimenez QP, Alonso-Briales JH, Gutierrez H, Garcia DBB, Perin MA, Siqueira D, Bernardi G, Dumont E, Cote M, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Predictors and Impact of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Multicenter Registry. *JACC* 2015b; 66: 2075–2088
- Rodés-Cabau J, Gutierrez M, Bagur R, Laroche L, Doyle D, Cote 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. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1988–1999
- Scharmer U. TAVI oder Operation? Expertengespräch zur Aortenklappenstenose. *Dtsch Med Wschr* 2011; 136: 2106–2108
- Sinning JM, Grube E. Why not “Simplify” TAVI? *Rev Argent Cardiol* 2012; 80: 335–336
- Sinning JM, Grube E. Transcatheter heart valve failure: the sword of Damocles over our heads? *Eur Heart J* 2015; 36: 1284–1287
- Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, Mellert F, Schiller W, Müller C, Vasa-Nicotera M, Zur B, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2016; 11: 1522–1529
- Sinning JM, Nickenig G. Aortenklappenstenose. *Dtsch Med Wschr* 2014; 139: 1583–1586
- Sinning JM, Nickenig G. Therapie der Herzklappenprothesendysfunktion. *Aktuel Kardiologie* 2016; 5: 47–51
- Stundl A, Schulte R, Lucht H, Weber M, Sedaghat A, Shamekhi J, Zur B, Grube E, Mellert F, Welz A, Fimmers R, Nickenig G, Werner N, Sinning JM. Periprocedural Myocardial Injury Depends on Transcatheter Heart Valve Type But Does Not Predict Mortality in Patients After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1550–1560
- Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL. Lipid Lowering on Progression of Mild to Moderate Aortic Stenosis: Meta-analysis of the Randomized Placebo-Controlled Clinical Trials on 2344 Patients. *Can J Cardiol* 2011; 27: 800–808

Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO, Windercker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 1-44

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

Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2004; 94: 740–745

Yong ZY, Wiegerinck EM, Boerlage DK, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, Henriques JP, Cocchieri R, Piek JJ, Mol BA, Baan J. Predictors and Prognostic Value of Myocardial Injury During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovas Interv* 2012; 5: 415–423

Zolk O. Pathophysiologie. In: Böhm M, Hrsg. Herzinsuffizienz. Stuttgart - New York: Thieme, 2000: 12–32

## 10. Danksagung

Prof. Dr. Jan-Malte Sinning gilt mein ganz besonderer Dank für die Betreuung und Begutachtung der vorliegenden Dissertation, für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Forschungsgruppe anfertigen zu können und für vielfältige Hilfen während der Datenerhebung und Fertigstellung.

Herrn Prof. Dr. Röhl bin ich für die Übernahme des Zweitgutachtens dankbar.

Dr. Anja Stundl danke ich für die wertvolle Unterstützung und Hilfe bei den Datenanalysen.

Meinen Dank spreche ich auch allen Mitarbeiterinnen der kardiologischen Studienzentrale, dem Team des Herzkatheterlabors und den Ärzten und Pflegekräften der Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik II aus.

Hannah Lucht danke ich für die erfolgreiche Zeit während der Datenerhebung.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, Kathrin und Dr. Wolfgang Schulte, für ihre verlässliche Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg und während meines Studiums. Mein Vater stand mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit mit zahlreichen Anregungen und Hilfen zur Seite. Ich danke auch meinem Bruder Benedikt für praktische Hilfen. Meiner Familie sei diese Dissertation gewidmet.