

Risikostratifizierung mit Galectin-3 und natriuretischem Peptid bei Patienten mit katheter- gestützter Aortenklappenimplantation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Schmid, Hanna Margarete
aus Albstadt

Gießen 2019

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin

Aus der Abteilung für Kardiologie unter der Leitung von
Prof. Dr. med. Christian W. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. Christoph Liebetrau

Gutachter: Prof. Dr. Susanne Rohrbach

Tag der Disputation: 29.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Die Aortenklappenstenose	2
1.1.1 Anatomie und Funktion der Aortenklappe	2
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.1.3 Diagnostik	3
1.2 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose	4
1.2.1 Transkatheter-Aortenklappenimplantation.....	5
1.2.1.1 Historie und Entwicklung	5
1.2.1.2 Technik	5
1.2.1.3 Indikationen und Kontraindikationen	9
1.2.1.4 Ergebnisse der TAVI	11
1.3 Etablierte Scores zur Einstufung des Mortalitätsrisikos bei TAVI.....	11
1.3.1 Euro-SCORE I + II	11
1.3.2 STS-Score	12
1.3.3 German AV-Score (Deutscher Aortenklappen-Score)	13
1.3.4 American College of Cardiology TAVI-Score.....	13
1.4 Biomarker zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos	14
1.4.1 Galectin-3.....	15
1.4.1.1 Struktur, Aufbau und Funktion von Galectin-3	15
1.4.1.2 Bedeutung von Galectin-3 bei TAVI	16
1.4.2 Natriuretische Peptide	16
1.4.2.1 Struktur, Aufbau und Funktion des „brain natriuretic peptides“	16
1.4.2.2 Bedeutung des natriuretischen Peptides bei TAVI	17
2 PATIENTEN UND METHODIK	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	19

2.1.2 Definierte Endpunkte.....	19
2.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf	20
2.3 Datenerfassung	20
2.3.1 Intrahospitale Datenerfassung	20
2.3.2 Posthospitale Datenerfassung	21
2.4 Labordiagnostik	22
2.4.1 Messung von Galectin-3	22
2.4.2 Messung von BNP	22
2.5 Statistische Analyse	23
2.6 Ziele der Studie	24
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Patientencharakteristika	25
3.1.1 30-Tages-Mortalität.....	26
3.1.2 Ein-Jahres-Mortalität	28
3.2 Labormessungen und Risikoscores der gesamten Kohorte	30
3.2.1 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	30
3.2.2 Grenzwertbestimmungskurven für die Verlaufsmortalität.....	32
3.2.3 Kombination aus STS-Score und Biomarkern.....	33
3.3 Patienten mit transfemoraler Aortenklappenimplantation.....	34
3.3.1 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	34
3.3.2 Grenzwertbestimmungskurven für die Verlaufsmortalität.....	36
3.3.3 Kombination aus STS-Score und Biomarkern.....	38
3.4 Patienten mit transapikaler Aortenklappenimplantation	39
3.4.1 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	39
3.4.2 Grenzwertbestimmungskurven für die Verlaufsmortalität.....	41
3.4.3 Kombination aus STS-Score und Biomarkern.....	42
3.5 COX-Regressionsanalyse.....	44

4 DISKUSSION	45
4.1 Ergebnisse im Vergleich zu anderen TAVI-Studien	45
4.1.1 Analyse intrahospitaler Daten	45
4.1.2 Analyse der Verlaufsmortalität.....	46
4.2 Risikostratifizierung bei TAVI-Patienten	47
4.2.1 Risikostratifizierung anhand etablierter Risikoscores	47
4.2.2 Risikostratifizierung anhand mortalitätsassoziierter Risikofaktoren	49
4.2.3 Risikostratifizierung anhand von Biomarkern.....	50
4.3 Bedeutung von BNP bei der Risikostratifizierung	51
4.4 Bedeutung von Galectin-3 bei der Risikostratifizierung	52
4.5 Die Kombination aus Risikoscore und Biomarker.....	54
5 LIMITATIONEN	55
6 SCHLUSSFOLGERUNG.....	56
7 ZUSAMMENFASSUNG	57
8 SUMMARY	59
9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	60
10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
11 TABELLENVERZEICHNIS.....	65

12 LITERATURVERZEICHNIS.....67

13 ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION76

14 DANKSAGUNG77

1. EINLEITUNG

Die Aortenklappenstenose (AS) ist sowohl in Europa als auch in Nordamerika das häufigst erworbene und operierte Klappenvitium.^{30,53} Sie ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit.⁹ Die Inzidenz in der Bevölkerung steigt dabei mit zunehmendem Alter an. Schätzungen gehen von einer Inzidenz der AS von 2-9% bei den über 65-Jährigen aus.^{58,59} Unbehandelt haben symptomatische Patienten eine hohe 5-Jahres-Mortalität von 50%-85%.⁵⁷ Die demographische Entwicklung geht bei immer älter werdenden Patienten mit vermehrten Begleiterkrankungen einher. Hierdurch erhöht sich das Operationsrisiko. Durch die Einführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation; TAVI) gibt es insbesondere für Patienten mit mittlerem- und hohem Operationsrisiko eine risikoärmere Therapieoption.

Die TAVI kann mittlerweile mit geringem prozeduralem Risiko durchgeführt werden. Jedoch ist sowohl die 30-Tages- (3%), als auch die 1-Jahres- (24%) und die 2-Jahres- (43%) Mortalität bei Patienten mit hohem Operationsrisiko immer noch hoch.^{47,76} Trotz der Verwendung von verschiedenen Risiko-Scores ist die Beurteilung des peri- bzw. postoperativen Risikos herausfordernd. Existierende Scores schätzen das Risiko des einzelnen Patienten nur unzureichend ein. Die zusätzliche Messung von Biomarkern könnte die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten verbessern. Neben etablierten Biomarkern wie den natriuretischen Peptiden (B-type natriuretic peptide; BNP) bei Patienten mit akuter bzw. chronischer Herzinsuffizienz gibt es Evidenz über Galectin-3 als Biomarker mit prognostischer Bedeutung bei herzinsuffizienten Patienten. Galectin-3 ist an Aktivierungsprozessen von Fibroblasten und damit im myokardialen Remodeling beteiligt, sowie in inflammatorischen Vorgängen involviert. Dadurch spielt Galectin-3 eine wichtige Rolle in der Ausbildung von Myokardfibrose und Myokardhypertrophie. Derzeit existieren nur wenige Daten über die Bedeutung von Galectin-3 bei Patienten mit AS.² Zudem gibt es kaum Erkenntnisse über die frühe postprozedurale BNP-Konzentration.⁴²

In der vorliegenden Arbeit soll daher die prognostische Wertigkeit von Galectin-3 und BNP zusätzlich zu etablierten Risikoscores hinsichtlich der Verlaufsmortalität nach TAVI untersucht werden.

1.1 Die Aortenklappenstenose

1.1.1 Anatomie und Funktion der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist eine Semilunarklappe (Taschenklappe), die den linken Ventrikel mit der Aorta ascendens verbindet. Sie besteht aus drei distal geöffneten Taschen, die aus Duplikaturen des Endokards gebildet werden: Valvula semilunaris sinistra, Valvula semilunaris dextra, Valvula semilunaris posterior. Die Aortenklappe wird passiv während der sich ändernden Druckverhältnisse zu Beginn der Systole geöffnet und schließt mit dem hörbaren zweiten Herzton wieder. Der Rückfluss des Blutes während der Diastole wird durch den Schluss der Taschenklappe verhindert. Ist dieser Mechanismus gestört, so spricht man von einer Aortenklappeninsuffizienz. Kann die Klappe nicht vollständig geöffnet werden, so liegt eine AS vor.

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die im höheren Lebensalter häufig vorkommende degenerative, sklerotische AS ist zur Zeit die häufigste Form der AS in Europa und in den USA. Etwa 30% der über 65-Jährigen zeigen Befunde einer Aortenklappensklerose, der Vorstufe der AS.¹¹

Meist spielen atherosklerotische Prozesse, Kalzifikation und Fibrosierung eine entscheidende Rolle. Durch das Vorliegen von atherosklerotischen Risikofaktoren, wie beispielsweise Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie oder arterielle Hypertonie, wird der zur Verkalkung führende Entzündungsprozess begünstigt.³² Als Folge einer Endotheldysfunktion mit Lipidablagerungen kommt es zur Plaquebildung, die zu einer Verhärtung der Arterienwand und zu einer Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn führt. Der dadurch entstehende systolische Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta wird zunächst ohne Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens durch eine konzentrische Linksherzhypertrophie kompensiert. Kommt dieser Kompensationsmechanismus zum Erliegen, nimmt die Funktion des linken Ventrikels ab, das Herzzeitvolumen sinkt und die AS kann symptomatisch werden.

Des Weiteren kann die AS kongenital, hierbei am häufigsten als bikuspidale Aortenklappe oder aufgrund einer rheumatischen Erkrankung bzw. nach einer chronisch inflammatorischen Klappenschädigung, zum Beispiel im Rahmen einer Endokarditis auftreten.¹¹

1.1.3 Diagnostik

In den aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien von 2017 zum Management von Herzklappenvitien ist die Doppler-Echokardiographie als Goldstandard in der Diagnosestellung der AS angegeben. Sie erlaubt sowohl eine morphologische Beurteilung der Aortenklappe als auch eine Bestimmung des Ausmaßes der Klappenverkalkung. Des Weiteren gibt sie Auskunft über die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), über die Wanddicke und über möglicherweise zusätzlich vorhandene Klappenvitien. Mit Hilfe der Echokardiographie kann die Flussgeschwindigkeit über der Klappe sowie die Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) bestimmt werden. Mittlerweile lassen sich vier Kategorien der AS differenzieren, welche in der nachfolgenden *Tabelle 1* aufgeführt sind.

	Beschreibung
Hochgradige AS	AVA < 1,0 cm ² ; mittlerer Druckgradient > 40 mmHg
Hochgradige low-flow low-gradient AS	AVA < 1,0 cm ² ; mittlerer Druckgradient < 40 mmHg; LVEF < 50%; SVi ≤ 35 ml/m ²
Hochgradige paradoxical low-flow low-gradient AS	AVA < 1,0 cm ² ; mittlerer Druckgradient < 40 mmHg; LVEF > 50%; SVi ≤ 35 ml/m ²
Mittelgradige AS	AVA 1,0-1,5 cm ² ; mittlerer Druckgradient 20-40 mmHg; LVEF > 50%; SVi ≥ 35 ml/m ²
Leichtgradige AS	AVA > 1,5 cm ² ; mittlerer Druckgradient < 20 mmHg; LVEF > 50%; SVi ≥ 35 ml/m ²

Tabelle 1: Graduierung der Aortenklappenstenose. AS, Aortenklappenstenose; AVA, aortic valve area, Aortenklappenöffnungsfläche; LVEF, left ventricular ejection fraction, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SVi, Schlagvolumenindex.

Zusätzlich stehen vor der Echokardiographie weitere diagnostische Schritte, wie eine genaue Erhebung der Anamnese und die körperliche Untersuchung. Andere nicht-invasive bildgebende Verfahren, wie eine transösophageale Echokardiographie, können die Diagnosestellung komplettieren. Die früher regelmäßig durchgeführte Linksherzkatheterisierung mit Klappenpassage zur invasiven Druckmessung wird nicht länger empfohlen, sondern dient lediglich der Koronarangiographie. Die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) und die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) können darüber hinaus wichtige Informationen über den Grad der Klappenverkalkungen und über eine mögliche vorliegende Myokardfibrose liefern. Die Bestimmung von Biomarkern, wie den natriuretischen Peptiden, nimmt einen immer größer werdenden Stellenwert ein und kann hilfreich sein, um bei asymptomatischen Patienten den optimalen Zeitpunkt für einen Aortenklappenersatz (AKE) zu erkennen. Vor der Durchführung einer TAVI ist die MSCT mittlerweile die Untersuchungsmethode der Wahl, um die anatomischen Verhältnisse und die möglichen TAVI-Zugangswege zu prüfen. Die CMR stellt eine alternative Untersuchungsmethode zur TAVI dar, ist der MSCT jedoch in Bezug auf die Beurteilung der Koronararterien und der Kalzifizierung unterlegen.⁴

1.2 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose

Die therapeutischen Möglichkeiten der symptomatischen AS bestehen aus dem operativen AKE und aus der TAVI. Die Aortenklappenvalvuloplastie und die konservative Therapie haben ausschließlich palliativen Charakter bzw. dienen als sogenannte „bridge-to“ Therapie. Es gibt derzeit keine medikamentöse Therapie, welche die Prognose der schweren AS günstig beeinflussen kann. Es handelt sich daher um eine bis dato rein supportive Maßnahme. Zum Einsatz kommen Statine, die das Fortschreiten degenerativ kalzifizierender AS verlangsamen sollen. Bei inoperablen Patienten mit Herzinsuffizienz kann die Therapie mit Betablockern, Diuretika und Digitalis versucht werden. Leistungssport, starke körperliche Anstrengung, Dehydratation und daraus resultierende Hypovolämie sollten vermieden werden.¹¹

1.2.1 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1.2.1.1 Historie und Entwicklung

Im Jahr 2002 führten Cribier und seine Mitarbeiter die erste TAVI am Menschen durch. Als Prothese wurde eine ballonexpandierende Klappe aus Rinderperikard verwendet. Die Implantation verlief erfolgreich. Der Hochrisikopatient verstarb nach 17 Wochen an einer nicht kardialen Ursache.⁸ Im Jahr 2005 wurde die erste TAVI in Deutschland durch Sack und seine Mitarbeiter durchgeführt. Weitere Implantationen folgten und mit knapp 17.956 Eingriffen im Jahr 2017 ist die TAVI zu einem Routineeingriff geworden und hat den operativen AKE sogar in der Anzahl überholt.¹⁵

Die bisherigen Studiendaten belegen die gute Durchführbarkeit und Sicherheit der Therapie und in Anbetracht der Schwere der Erkrankung die relativ geringe Mortalitätsrate wenige Monate nach dem Eingriff.^{76,17,18} In den USA wurde 2010 eine große, randomisierte Studie (PARTNER-Studie: Placement of AoRtic TraNscathetER Valve) in Form eines direkten Vergleichs von TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz (Kohorte A) und der medikamentösen Therapie (Kohorte B) durchgeführt. Dabei wurde eine Reduktion der 1-Jahres-Mortalität in der TAVI Gruppe festgestellt.⁷⁶ Diese Studie war die Grundlage für die Etablierung der TAVI als Standardtherapie für Hochrisikopatienten. Im Jahr 2012 wurde die TAVI erstmalig in den europäischen Leitlinien berücksichtigt. Die Indikationsstellung zur TAVI wurde in den aktualisierten Leitlinien von 2017 weiter in Richtung intermediäres Risiko und jüngere Patienten verlagert (STS \geq 4%; Alter \geq 75 Jahre). Ihre prozedurale Erfolgsrate liegt derzeit bei über 90%.⁵

1.2.1.2 Technik

In der klinischen Praxis gibt es ballon-expandierbare und selbst-expandierbare Prothesen sowie zwei Hauptzugangswege für die TAVI (*Abbildung 1-5*): Den am häufigsten durchgeführten transfemorale Zugang und den transapikalen Zugangsweg.

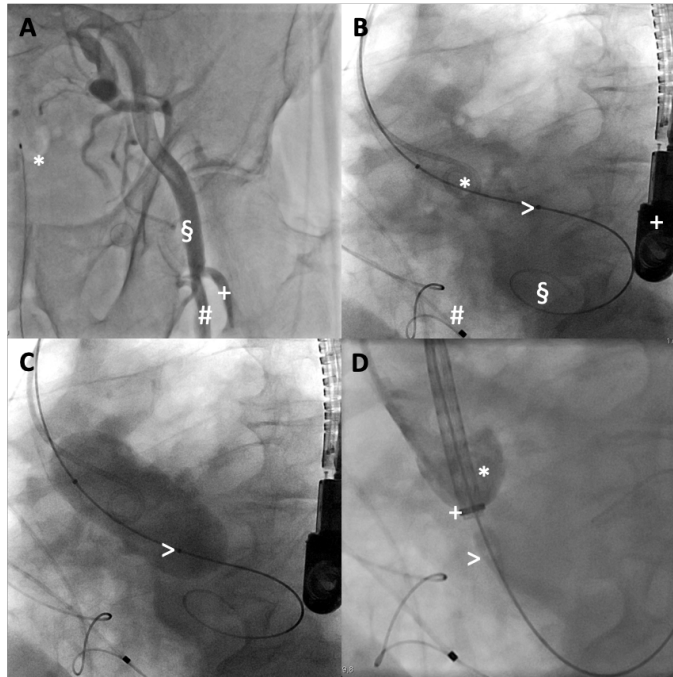


Abbildung 1: Transfemorale Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese.
 A: Darstellung der Beckenbeinachse. *Dauerkatheter in der Blase; § A. femoralis communis; + A. femoralis profunda; # A. femoralis superficialis. B: Platzierung des Valvuloplastieballons. * Pigtail-Katheter im Aortenbulbus; > Distaler Ballonmarker; § Superstiff-Draht im linken Ventrikel; + TEE-Sonde; # passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel. C: Aortenklappenvalvuloplastie. > Distaler Ballonmarker. D: Positionierung der selbstexpandierenden Aortenklappenprothese. * Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche; + Noch nicht entfaltete Aortenklappenprothese; > Nose cone des Delivery-Systems.

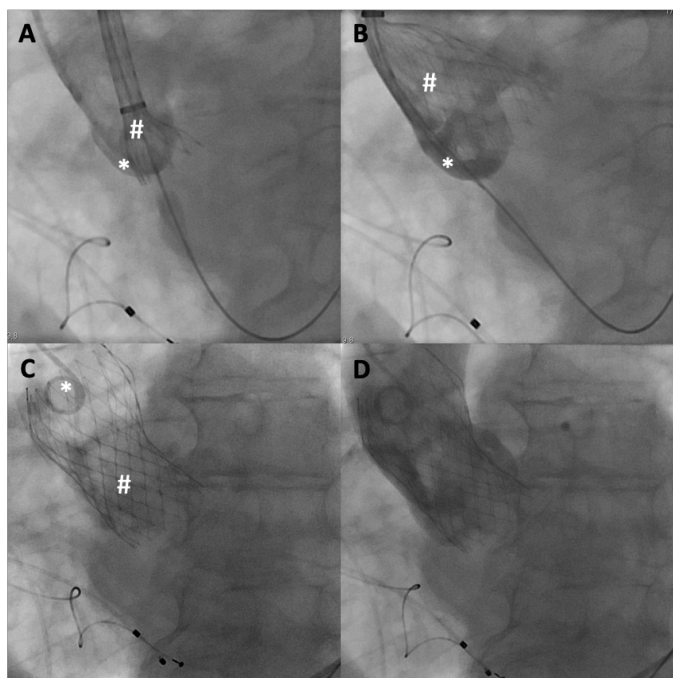


Abbildung 2: Transfemorale Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese.
 A-B: Stufenweises Freisetzen der Aortenklappenprothese. *Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche; # Aortenklappenprothese. C: Komplett freigesetzte Aortenklappenprothese. *Pigtail-Katheter im proximalen Prothesenabschnitt; # Aortenklappenprothese. D: Abschließende Aortographie.

Beim transfemoralem Zugang wird das Kathetersystem über die Arteria femoralis eingeführt. Ein in den linken Ventrikel eingebrachter steifer Führungsdraht dient als Leitschiene für das Kathetersystem. In Abhängigkeit des Verkalkungsgrades der AS und der verwendeten Prothese wird vor der Prothesenimplantation eine Ballonvalvuloplastie der AS durchgeführt. Anschließend wird die zu implantierende Prothese vorgebracht und entweder selbstexpandierend oder ballonexpandierend im Aortenklappenannulus entfaltet. Das Implantationsergebnis wird hinsichtlich Prothesensitz und Insuffizienz unmittelbar nach der Implantation mittels einer Aortographie evaluiert. Die Kontrolle kann auch mittels transösophagealer Echokardiographie überprüft werden. Zum Schluss wird die Punktionsstelle in der A. femoralis mit einem vorgelegten Nahtsystem verschlossen und die darüber liegenden Hautschichten vernäht. Voraussetzung für den Einsatz der transfemoralem, retrograden Technik sind gute anatomische Verhältnisse in den Leisten- und Beckenarterien. Die TAVI-Prozedur wird am schlagenden Herzen, bevorzugt in Lokalanästhetikum und ohne Herz-Lungen-Maschine, durchgeführt.

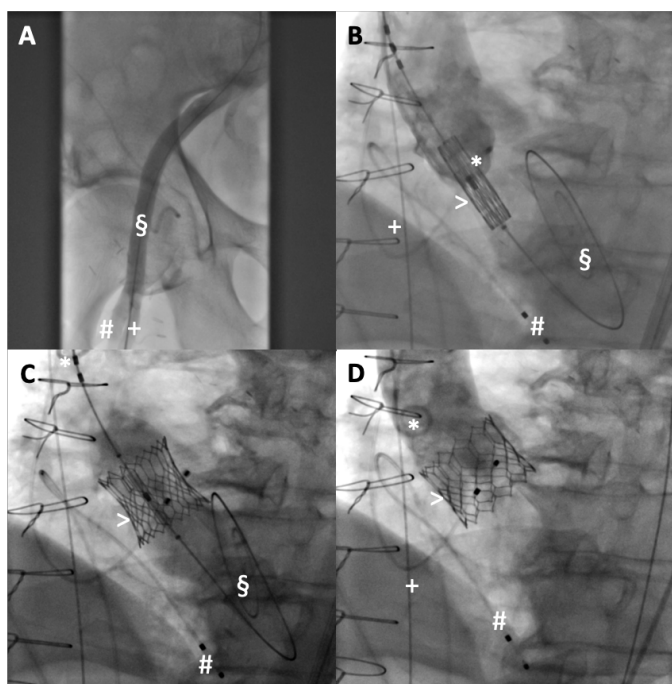


Abbildung 3: Transfemorale Implantation einer ballonexpandierenden Aortenklappenprothese.
 A: Darstellung der Beckenbeinachse. *Dauerkatheter in der Blase; § A. femoralis communis; + A. femoralis superficialis; # A. femoralis profunda. B: Platzierung der Aortenklappenprothese. * Pigtail-Katheter im Aortenbulbus; > Aortenklappenprothese; § Superstiff-Draht im linken Ventrikel; + Safety-Draht in der Vena cava superior; # passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel. C: Implantation der Aortenklappenprothese. > Insufflation des Ballons expandiert die Prothese; § Superstiff-Draht im linken Ventrikel; # passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel. D: Abschließende Aortographie. * Pigtail-Katheter oberhalb der Prothese; > Aortenklappenprothese; + Safety-Draht in der Vena cava superior; # passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel.

Beim transapikalem Zugangsweg wird die Herzspitze über einen 3-5 cm langen Hautschnitt im 5. Interkostalraum freigelegt. Nach dem Vorlegen einer Tabaksbeutelnaht wird der Apex punktiert und nach erfolgter Drahteinlage in die Aorta eine Schleuse vorgebracht. Über diese Schleuse wird die Prothese implantiert. Auch bei der transapikalen Technik kann zunächst eine Valvuloplastie durchgeführt werden. Die richtige Prothesenfunktion wird mittels transösophagealer Echokardiographie und Aortographie ermittelt. Mit dieser Technik steht ein alternatives Verfahren zur Verfügung, wenn der retrograde, transfemorale Zugangsweg nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder eines geringen Gefäßdurchmessers der A. femoralis.

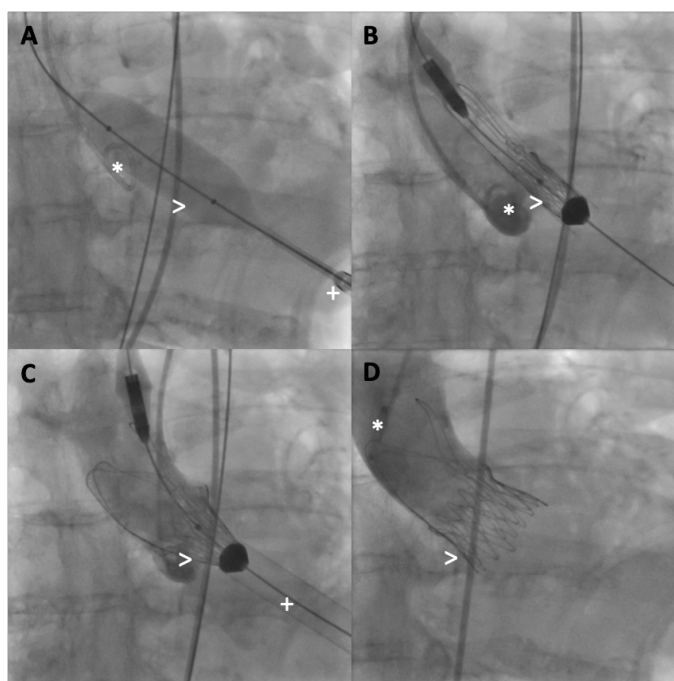


Abbildung 4: Transapikale Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese.

A: Transapikale Aortenklappenvalvuloplastie. * Pigtail-Katheter im Aortenbulbus; # Superstiff-Draht; > Valvuloplastieballon; + Transapikale Schleuse. B: Platzierung der Aortenklappenprothese. * Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche; > Aortenklappenprothese. C: Stufenweises Freisetzen der Prothese. > Aortenklappenprothese; + Transapikale Schleuse. D: Freigesetzte Aortenklappenprothese mit abschließender Aortographie. * Pigtail-Katheter oberhalb der Prothese; > Aortenklappenprothese

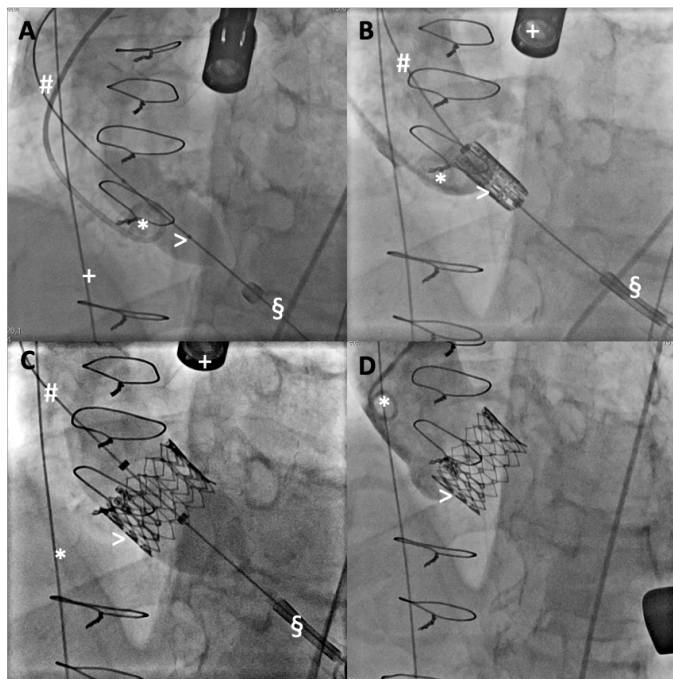


Abbildung 5: Transapikale Implantation einer ballonexpandierenden Aortenklappenprothese.

A: Transapikale Aortenklappenvalvuloplastie. * Pigtail-Katheter im Aortenbulbus; # Superstiff-Draht; > Valvuloplastieballon; + Safety Draht in der Vena cava superior; § Transapikale Schleuse. B: Platzierung der Aortenklappenprothese. * Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche; > Aortenklappenprothese; # Superstiff-Draht; § Transapikale Schleuse. C: Freisetzen der Prothese. # Superstiff-Draht; > Aortenklappenprothese; * Safety Draht in der Vena cava superior; § Delivery-System der Prothese. D: Freigesetzte Aortenklappenprothese mit abschließender Aortographie. * Pigtail-Katheter oberhalb der Prothese; > Aortenklappenprothese

Weitere mögliche Zugangswege für die TAVI sind direkt über die Aorta (transaortal), beziehungsweise über die Arteria axillaris oder Arteria subclavia. Diese Zugangswege werden jedoch nur in Ausnahmefällen benutzt, da diese Zugänge mit größeren Schwierigkeiten und Komplikationen verbunden sein können.

1.2.1.3 Indikationen und Kontraindikationen

Gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien von 2017 sollte die TAVI bereits bei Patienten mit einem intermediären Operations-Risiko (STS/EuroScore II \geq 4%, logistischer EuroScore \geq 10%) und ab einem Alter von 75 Jahren dem operativen Klappenersatz vorgezogen werden.^{4,11} Der konventionelle, operative AKE ist weiterhin Therapie der Wahl bei Patienten mit geringem Risiko, wenngleich erste Studiendaten der Partner 3 Studie eine Überlegenheit der TAVI gegenüber dem operativen AKE im Hinblick auf Mortalität und Rehospitalisierung anzeigen.⁴⁴ Zum jetzigen Zeitpunkt fehlen jedoch Langzeitdaten bezüglich der Prothesenhaltbarkeit, so dass Patienten mit geringem OP-Risiko weiterhin operativ eine AKE erhalten sollten.

Prinzipiell sollte die TAVI nur in Zentren mit einer Herzchirurgie am Standort von einem sogenannten Heart-Team, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten, durchgeführt werden. Für eine TAVI geeignete Patienten sollten eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr aufweisen, und eine Verbesserung der Lebensqualität sollte wahrscheinlich sein.⁸⁵

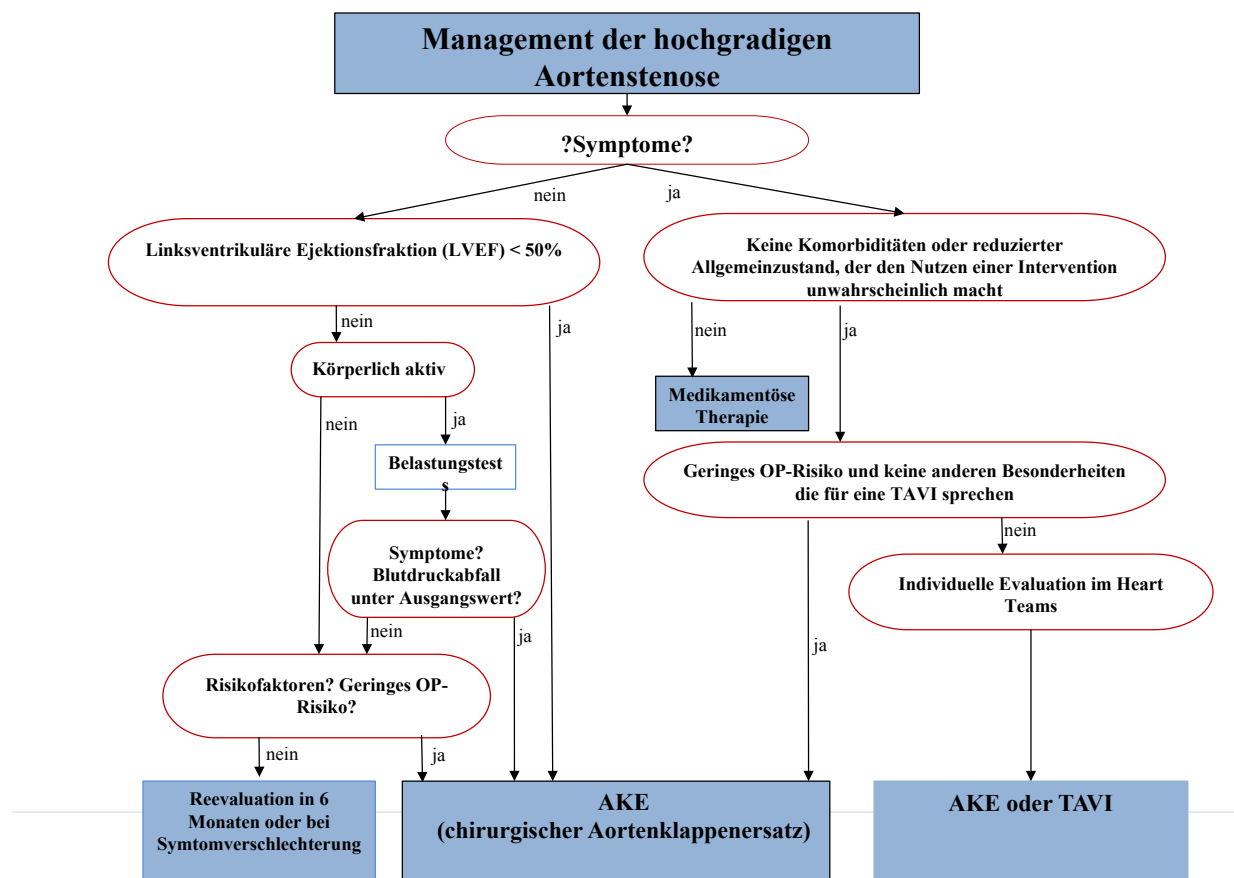


Abbildung 6: Management der hochgradigen Aortenklappenstenose. Adaptiert nach ⁴

1.2.1.4 Ergebnisse der TAVI

Die TAVI stellt mittlerweile sowohl für Patienten mit indermediärem als auch mit hohem Operationsrisiko die Therapieoption der Wahl mit einer prozeduralen Erfolgsrate weit über 90% dar.^{76,62,39,5} Innerhalb der letzten Jahre kam es dank der wachsenden Erfahrung der Heart Teams und technischen Fortschritten zu einer stetigen Verbesserung der TAVI Ergebnisse in Bezug auf die frühe Mortalitäts- und Komplikationsrate. Die 30-Tages-Mortalität wird in den aktuellsten Studien mit nur 1-2% angegeben.

Die Hauptkomplikationen sind nach wie vor der Schlaganfall (1-5%), Schrittmacherpflichtigkeit (in Abhängigkeit der verwendeten Prothese bis zu 40%) und vaskuläre Komplikationen (bis zu 20%). Die Überlebensrate nach TAVI beträgt nach einem Jahr 60-85% bei den Hochrisikopatienten und ist stark von den vorliegenden Komorbiditäten abhängig. Bei den Patienten mit intermediärem Risiko werden Ein-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95% angegeben.⁵

1.3 Etablierte Scores zur Einstufung des Mortalitätsrisikos bei TAVI

Risikostratifizierungsmodelle erlangen im klinischen Alltag eine immer größere Rolle. Sie dienen dazu, das peri- bzw. das postoperative Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko eines Patienten mit Hilfe von präoperativ erfassten Daten einzuschätzen. Sie sind ein wichtiges Instrument der Qualitätskontrolle, der objektiven Kosten-Nutzen-Analyse sowie des Vergleichs der Ergebnisse verschiedener Einrichtungen. Für TAVI-Patienten existieren verschiedene Risikoscores, die anhand von festgelegten Faktoren und mathematischen Modellen die individuelle Morbiditäts- und Mortalitätswahrscheinlichkeit vorhersagen. Die vier im Folgenden vorgestellten Scores unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Datengrundlage, der Art der Berechnung und der Definition des vorhergesagten Risikos.

1.3.1 Euro-Score I + II

Der Euro-Score ist ein einfaches und objektives System für die Risikoberechnung in der Herzchirurgie. Der „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation I“ (Euro-Score I) wurde erstmals 1999 von Roques und Kollegen beschrieben und greift auf ein Patientenkollektiv von 19.030 Patienten aus acht europäischen Ländern zurück.⁶⁷ Es werden 17 Risikofaktoren, wie beispielsweise das Alter (>65), das Geschlecht (w>m), COPD (Gold >Grad 2), neurologische Dysfunktion, Nierenerkrankungen sowie kardiale Faktoren, berücksichtigt. Neun Faktoren beziehen sich auf Begleiterkrankungen, vier

Faktoren auf die Art der Operation und weitere vier Faktoren auf den kardialen Status.⁵¹ Endpunkt im Euro-Score I ist eine Aussage über die Mortalität, die innerhalb von 30 Tagen nach der OP oder während des gleichen Krankenhausaufenthalts definiert ist.⁶⁷ Es gibt zwei Methoden, um den Euro-Score zu berechnen. Die additive Methode wurde 1999 publiziert.⁶⁷ Hierbei handelt es sich um einen einfach zu handhabenden Bedside-Risikoscore. Durch Addition der Punkte für die einzelnen Risikofaktoren erhält man das Risikoprofil des jeweiligen Patienten und kann ihn in eine Gruppe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko einordnen. Im Jahr 2003 wurde der logistische Euro-Score entwickelt, um eine bessere Risikovorhersage, vor allem für Hochrisikopatienten, zu treffen.^{49,66}

Im Laufe der Jahre stellte sich heraus, dass die angegebene postoperative Mortalität durch den Euro-Score I zu hoch angegeben wird. Aus diesem Grund wurde 2011 der Euro-Score II als Aktualisierung und Anpassung des ersten Euro-Scores eingeführt.⁵² Der Euro-Score II besteht aus präzisierten Risikofaktoren und berücksichtigt beispielsweise auch Faktoren wie die renale Kreatininclearance, die NYHA-Klassifikation oder einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus.⁵⁴ Der Euro-Score II ist heute Standard bei der Risikoabwägung von herzchirurgischen Eingriffen. Da sich sowohl die Operationstechniken als auch die Bevölkerung im stetigen Wandel befindet, ist eine regelmäßige Modifizierung bzw. Aktualisierung des Scores notwendig.

1.3.2 STS-Score

Der „Society of thoracic surgeons score“ wurde als Risikostratifizierungsmodell 2007 eingeführt. Die Daten beruhen auf Eingriffen, die von Januar 2002 bis Dezember 2006 durchgeführt wurden.^{73,55} Der STS-Score kann bisher für sieben herzchirurgische Eingriffe angewandt werden. Dazu zählen unter anderem Klappeneingriffe und die koronare Bypassoperation (CABG). Die Gültigkeit des STS-Scores beschränkt sich auf Patienten zwischen 18 und 110 Jahren, von denen das Geschlecht bekannt sein muss. Um den STS-Score zu berechnen, müssen möglichst viele Angaben zum Patienten und zu den Untersuchungsergebnissen vorliegen, sodass die Variablen der statistischen Berechnung mit Werten ersetzt werden können.

Mit dem STS-Score werden die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten von neun verschiedenen Endpunkten, wie beispielsweise dem Auftreten eines Apoplex, einer langen Beatmungsdauer, einer sternalen Wundinfektion oder eines langen Krankenhausaufenthalts, angegeben.^{73,55} Im Gegensatz zum Euro-Score überschätzt der

STS-Score das perioperative Risiko nur leicht.⁹¹

1.3.3 German AV-Score (Deutscher Aortenklappen-Score)

Der German AV-Score ist speziell für Patienten über 18 Jahre in Deutschland entwickelt worden, bei denen eine Indikation für einen AKE vorliegt. Er beschreibt das Risiko, während eines initialen Krankenhausaufenthaltes aufgrund eines isolierten AKEs zu versterben. Als Grundlage dienen Daten aus dem Jahr 2008 von circa 11.147 Fällen, darunter 10.574 offen-chirurgisch durchgeführte Operationen und 573 TAVI- Eingriffe. Da sich in Deutschland innerhalb der letzten Jahre die Anzahl der durchgeführten TAVIs deutlich erhöht hat und 2012 das Verhältnis von TAVI-Eingriffen zu AKEs mit 9332 zu 9900 annähernd gleich war, ist die zugrunde liegende Datenbasis erweitert und das Modell zur Berechnung des German AV-Scores an die neuen Werte angepasst worden. Um den Endwert zu berechnen, werden verschiedene Risikofaktoren, wie beispielsweise das Alter, das Geschlecht, der BMI, eine pulmonalarterielle Hypertonie oder ein kritischer präoperativer Status, festgelegt. Diese Riskofaktoren werden Regressionsfaktoren zugeordnet und in eine entsprechende Formel zur Berechnung eingesetzt.^{71,36}

1.3.4 American College of Cardiology TAVI-Score

Der American College of Cardiology TAVI-Score beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Patienten, während eines Krankenhausaufenthaltes nach einer durchgeführten TAVI zu versterben. Dieser Score wurde Ende 2016 vom „American College of Cardiology“ (ACC) in Zusammenarbeit mit der „Society of Thoracic Surgeons“ (STS) veröffentlicht. Er basiert auf 21.000 Datensätzen aus dem „STS/ACC Transcatheter Valve Replacement“- Register, die von November 2011 bis Oktober 2014 erfasst wurden und sich ausschließlich auf in den USA durchgeführte TAVI-Eingriffe beziehen. Es handelt sich somit um den ersten Mortalitätsprädiktor, dessen Berechnungen sich einzig auf die Patientendaten von durchgeführten TAVIs stützen. Die mathematische Grundlage ist eine logistische Regressionsformel, in die den verschiedenen Risikofaktoren zugeordnete Werte eingesetzt werden.¹²

1.4 Biomarker zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos

Bis heute bleibt die Risikostratifizierung eines TAVI-Patienten herausfordernd. Die existierenden Scores müssen durch neue Ansätze ergänzt und spezifiziert werden. Einen entscheidenden Schritt stellt die Untersuchung verschiedener Biomarker in Zusammenhang mit der Pathogenese von Herzerkrankungen dar. Zu den vielversprechenden Biomarkern zählen unter anderem die natriuretischen Peptide, die Troponine oder das C-reaktive Protein (CRP).

Die natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP sind sowohl im Akutgeschehen als auch im chronischen Krankheitsverlauf der Goldstandard für die Diagnose einer Herzinsuffizienz und für die Prognose des Patienten.⁴⁸ Der Freisetzung von BNP und NT-proBNP liegt eine erhöhte myokardiale Wandspannung zugrunde. Der Schweregrad und die Progression eines Klappenvitiums korreliert mit der Höhe des NT-proBNP-Spiegels. Bei Patienten mit der Indikation zur TAVI lässt sich der präinterventionelle NT-proBNP-Wert zur Risikostratifizierung hinsichtlich der postprozeduralen Mortalität und kardialen Dekompensation verwenden.¹⁶

Die kardialen Troponine T und I sind aufgrund ihrer hohen Gewebespezifität und klinischen Sensitivität bevorzugte Biomarker in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms.^{81,83,92}

Neue Studien weisen daraufhin, dass kardiale Troponine mit einem Myokardinfarkt nach unkomplizierter TAVI assoziiert sind und somit auch Verwendung in der Vorhersage von prozedurabhängigen Komplikationen finden können.⁶⁵

Das Akute-Phase-Protein CRP ist unter anderem im Rahmen von posinterventionellen Infektionen erhöht und kann somit ebenfalls zur Einschätzung von prozedurabhängigen Komplikationen bei TAVI herangezogen werden. Erhöhte CRP-Baseline Werte und erhöhte CRP-Werte am 3. Tag nach TAVI sind mit einer vermehrten 30-Tages-Mortalität verbunden.³⁷

Trotz der Vielzahl an Studien ist bis heute jedoch kein Biomarker gefunden worden, der eine zuverlässige prognostische Wertigkeit bei TAVI-Patienten ermöglicht. Im Folgenden soll untersucht werden, inwieweit die Biomarker Galectin-3 und BNP zur Risikostratifizierung herangezogen werden können.

1.4.1 Galectin-3

1.4.1.1 Struktur, Aufbau und Funktion von Galectin-3

Galectine gehören zur Gruppe der Lectine und zeichnen sich durch ihre hohe Affinität zu β -Galaktosiden und dem Besitz einer konservierten Kohlenhydraterkennungsdomäne, der carbohydrate recognition domain (CRD) aus.³ Anhand der Anzahl und der Organisation der CRD werden die Galectine in drei Gruppen eingeteilt. Galectin-3 ist der einzige Vertreter der chimären Gruppe.⁹³ Die Struktur von Galectin-3 besteht einerseits, wie auch bei den restlichen Galectinen aus einem Kohlenhydrat-bindenden Anteil (CRD), hier am C-terminalen Ende des Proteins. Andererseits unterscheidet sie sich von der Struktur der übrigen Familienmitglieder durch eine N-terminal lokalisierte Prolin-, Glycin-, und Tyrosinreiche Domäne aus 120 Aminosäuren⁷², die mit der CRD verbunden ist und vorwiegend aus kurzen tandem-repeats besteht, welche möglicherweise zur Multifunktionalität dieses Galectins beitragen.^{22,79}

Galectin-3 hat eine Größe von 26,2 kDA.³ Es wird von vielen Zellen exprimiert und sezerniert. Unter anderem von Monozyten, aktivierten Makrophagen, basophilen Granulozyten oder von Mastzellen.³

Galectin-3 bewegt sich, je nach Proliferationszustand der Zelle, zwischen Zellkern und Cytoplasma und erfüllt sowohl intrazelluläre als auch extrazelluläre wichtige Funktionen.¹⁰ Intrazellulär ist Galectin-3 bei der Induktion der Apoptose vieler Zellen beteiligt, gleichzeitig kann Galectin-3 jedoch auch der Apoptose entgegen wirken.²⁷ Extrazellulär ist Galectin-3 dazu in der Lage, die Zelladhäsion zu inhibieren, indem es an die Polylactosaminketten des Laminins bindet. Des Weiteren bindet Galectin-3 an IgE und dessen Rezeptor, so dass es Mastzellen und basophile Granulozyten aktivieren kann. Dies beweist Galectin-3 als wichtigen Mediator in Entzündungsprozessen.²³ Galectin-3 hat eine wichtige Rolle sowohl in physiologischen als auch in pathologischen Prozessen. Dazu zählen unter anderem Antworten auf Immunreaktionen, Inflammation, neuronale Degeneration, Tumorentwicklung und Progression, Arteriosklerose, Diabetes mellitus und Wundheilung.⁹³ Auch bei der Fibroseentwicklung ist Galectin-3 involviert. Dies konnte bereits am Herzen⁷⁴, an der Leber²² und an der Niere²¹ gezeigt werden.

1.4.1.2 Bedeutung von Galectin-3 bei TAVI

Galectin-3 ist nicht nur als Entzündungsmarker, als Tumormarker oder als Autoimmunmarker vermehrt vorzufinden, sondern hat auch große Bedeutung in den Prozessen der akuten und chronischen Herzinsuffizienz.²⁶ Indem der Biomarker die Makrophagen- und Fibroblastenproliferation stimuliert, kommt Galectin-3 eine entscheidende Rolle in der Myokardfibrose und Myokardhypertrophie zugrunde. Obwohl die genannten Prozesse eine bedeutende Stellung in der Pathophysiologie der Aortenklappenstenose haben, gibt es bisher nur wenige Studien zu Galectin-3, welche die diagnostische und prognostische Wertigkeit des Biomarkers untersucht haben.²

Im Jahr 2014 wurde an der Charité eine kleine Studie mit 101 Patienten durchgeführt, die eine transfemorale Aortenklappenimplantation erhielten. Vor den Eingriffen wurde die Galectin-3 Konzentration bestimmt, um damit eine prognostische Vorhersage treffen zu können. Hierbei zeigte sich, dass Galectin-3 ein unabhängiger Prognosemarker für die 30- Tages und 1-Jahres-Mortalität ist. Diese Studie ist allerdings durch die geringe Studiengröße limitiert. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus dem Nichtvorhandensein einer Kontrollgruppe, bei der ein konventioneller chirurgischer AKE durchgeführt wurde. Aus den bereits publizierten Ergebnissen geht hervor, dass Galectin-3 als möglicher prognostischer Marker für die Mortalität und das Auftreten von Komplikationen nach kardialen Eingriffen im Allgemeinen von großer Bedeutung sein kann.²

1.4.2 Natriuretische Peptide

1.4.2.1 Struktur, Aufbau und Funktion des „brain natriuretic peptides“

Das BNP und sein biologisch inaktives Signalpeptid NT-proBNP gehören zur Familie der natriuretischen Peptide. Diese Neurohormone regulieren über verschiedene Mechanismen den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers.⁴⁵ Unter physiologischen Bedingungen wird BNP hauptsächlich in den Herzohren, den kardialen Vorhöfen, den Herzkammern und im Gehirn produziert. BNP besteht aus einer 17-Aminosäure-Ringstruktur mit zwei Disulfid-Brücken zwischen zwei Cystein-Reste, die essentiell für die physiologische Aktivität ist.⁴⁵

Nach einer adäquaten Stimulation wird die mRNA von BNP in der Zelle transkribiert und translatiert, woraufhin die Produktion des präproBNP erfolgt. Anschließend wird das C-Signalpeptid von präproBNP proteolytisch gespalten und das verbleibende Vorläufermolekül proBNP durch die Protease Furin im Verhältnis 1:1 in das hormonell

inaktive Protein NT-proBNP und in das physiologisch aktive BNP gespalten und ins Blut sezerniert.²⁰ Beide Peptide besitzen verschiedene biochemische Eigenschaften und weisen unterschiedliche Plasmakonzentrationen auf. Das aktive Peptid BNP gelangt über die Blutzirkulation zu seinen Rezeptorbindungsstellen. Intrazellulär kommt es nach der Aktivierung durch Bindung des BNP an den Rezeptor zur Produktion des second messengers cyclo-Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP). Der Botenstoff cGMP reguliert dann über weitere cGMP-abhängige Proteinkinasen und Phosphodiesterasen die Effekte von BNP im Gewebe.⁴⁵ BNP besitzt, im Vergleich zu den anderen natriuretischen Peptiden, eine geringere Affinität zu seinen Rezeptoren und hat daher eine kürzere Plasmahalbwertszeit von 20 Minuten. Die Plasmahalbwertszeit von NT-proBNP ist mit 120 min deutlich länger und die Stabilität bei Raumtemperatur besser, was zu einem laborchemischen Vorteil führt.

Die natriuretischen Peptide übernehmen eine wichtige Rolle in der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Indem sie die Renin-Synthese hemmen, die Wirkung von Angiotensin II verringern und die Wirkung des Angiotensin- Converting-Enzyms supprimieren, sind sie wichtige Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die Freisetzung der natriuretischen Peptide führt zu einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate und zu einer erhöhten Ausscheidung von Natrium. Somit wird das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen reduziert und der Blutdruck gesenkt. Zusätzlich wirkt BNP als Vasodilatator dem vasokonstriktorischen Effekt des RAAS entgegen. Im Gehirn haben die natriuretischen Peptide Einfluss auf die Hemmung von Durst und Salzappetit. Im Hirnstamm und im peripheren Nervensystem senken sie die Aktivität des Sympathikus, im Hypothalamus vermindern sie die Sekretion von Arginin-Vasopressin und Corticotropin.

Der systemische und der pulmonale Gefäßwiderstand sowie die Vor- und Nachlast des Herzens werden dadurch gesenkt. Auf diese Weise kommt es zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion des Herzens.⁴⁰

1.4.2.2 Bedeutung des natriuretischen Peptides bei TAVI

Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP sind heutzutage etablierte Biomarker bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen.^{41,63} Stimuliert wird ihre Freisetzung vor allem durch eine erhöhte Vorhof- und Ventrikeldehnung und durch eine erhöhte Plasmakonzentration von Angiotensin II und Endothelin I. Natriuretische Peptide sind daher vor allem für die Diagnose und Prognose der akuten und chronischen

Herzinsuffizienz von Bedeutung.^{48,46} NT-proBNP und BNP werden zwar in äquimolarer Konzentration in das Blut sezerniert, laborchemisch bietet NT-proBNP jedoch hinsichtlich Halbwertszeit und Stabilität Vorteile und wird daher häufiger herangezogen. Der NT-proBNP-Spiegel korreliert sowohl mit dem Schweregrad einer AS als auch mit dem Schweregrad einer Aortenklappeninsuffizienz.^{88,89,90} Darüber hinaus ist bekannt, dass Patienten mit erhöhten prä-operativen NT-proBNP Konzentrationen nach durchgeführtem operativem AKE⁶¹ oder nach einer TAVI^{77,34,64} eine höhere Morbidität und Mortalität aufweisen.⁴²

2. PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2011 bis 2015 wurden alle Patienten mit symptomatischer AS und mit der Indikation zu TAVI in die monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die Studie wurde in der Kerckhoff-Klinik in Bad-Nauheim durchgeführt. Die Studiendurchführung wurde durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 99/13). Die Studienprotokolle entsprechen den Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Vor dem Eingriff haben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis für die Aufnahme und Speicherung ihrer Daten in einer pseudonymisierten Form und für die Bereitschaft zur Blutentnahme für die Biomarkeruntersuchung erteilt. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgte unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze. Der Patientenschutz wurde durch die Beachtung der Bestimmung des Hessischen Datenschutzgesetzes und des Hessischen Krankenhausgesetzes gewährleistet.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die vorliegende Studie war eine symptomatische AS mit geplanter TAVI. Des Weiteren war das Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses hinsichtlich der Datenerhebung sowie für die Bestimmung verschiedener Biomarker Voraussetzung für den Studieneinschluss. Patienten mit einer fehlenden Einverständniserklärung wurden ausgeschlossen. Eine Altersbeschränkung wurde nicht festgelegt.

2.1.2 Definierte Endpunkte

Als definierte Endpunkte der Studie wurden die Mortalität nach 30 Tagen und nach 12 Monaten nach TAVI festgelegt.

2.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf

Die Diagnose der AS wurde nach den geltenden Leitlinien gestellt.⁴ Vor jedem TAVI-Eingriff wurde eine umfangreiche und genaue kardiologische Untersuchung durchgeführt, die unter dem folgenden Punkt der Datenerfassung ausführlich beschrieben wird. Die TAVI-Prozeduren wurden nach dem gegenwärtig existierenden Standard, entweder über einen transfemorale oder einen transapikalen Zugangsweg, durchgeführt. Die postinterventionelle Behandlung umfasste die Nachbetreuung und Überwachung auf der Intensivstation für mindestens 24 Stunden mit nachfolgender Verlegung auf Normalstation.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Intrahospitale Datenerfassung

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurde neben den allgemeinen Patientendaten (Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, Body-Maß- Index) die genaue Anamnese erhoben. Des Weiteren wurden die Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie) sowie die aktuelle Symptomatik (Synkopen, Dyspnoe, vorangegangene kardiale Dekompensation) anhand der NYHA-Klassifikation (*Tabelle 2*) erhoben. Zusätzlich wurde auf Grundlage der existierenden Risikoscores (Euro-Score II und STS-Score) die individuelle Morbiditäts- und Mortalitätswahrscheinlichkeit vorhergesagt. Die Ermittlung des EuroScore II und des STS-Scores erfolgen mittels Regressionsanalysen. Um die Berechnung im klinischen Alltag zu vereinfachen, gibt es die Möglichkeit, die Scores auf den entsprechenden Internetseiten durch Eingabe der Kriterien zu ermitteln. Nachfolgend sind diese mit Stand August 2019 aufgeführt:
EuroScore II: <http://www.euroscore.org/calc.html>
STSScore: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>

Stadium	Beschreibung
I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP-Beschwerden.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP-Beschwerden.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder AP-Beschwerden.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Tabelle 2 : NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) ⁴⁸

Die apparative Diagnostik, die bei allen Patienten durchgeführt wurde, umfasste ein 12-Kanal-EKG, eine transthorakale Echokardiographie, eine CT-Angiographie der Aorta und der Becken-Bein-Gefäße. Die Untersuchungen wurden durch eine Koronarangiographie komplettiert. Zur präprozeduralen laborchemischen Untersuchung gehörten das kleine Blutbild, der Gerinnungsstatus, die Retentionsparameter, die Elektrolyte, das CRP und das TSH. Zusätzlich zur Routinelabor Diagnostik wurden ein 9 ml Blut fassendes Serum-, ein 7,5 ml fassendes EDTA- und ein 3 ml fassendes Citrat- Röhrchen abgenommen. Weiterhin wurde den Patienten am 3. postprozeduralen Tag je ein Serum-, ein EDTA- und ein Citrat-Röhrchen Blut abgenommen.

2.3.2 Posthospitaler Datenerfassung

Die Verlaufsbeobachtungen fanden im Abstand von 30 Tagen und von einem Jahr statt. Das Follow-up wurde im Rahmen einer ambulanten Vorstellung oder mit Hilfe eines Telefoninterviews mit dem Patienten durchgeführt. Konnten die Patienten nicht persönlich erreicht werden, wurde ein Angehöriger oder der zuständige Hausarzt befragt. Das Follow-up konnte für alle Patienten für den festgelegten Zeitraum erhoben werden.

2.4 Labordiagnostik

Das venös entnommene Blut wurde zunächst in Einmalspritzen (Fa. Braun, Melsungen) abgezogen und anschließend in Serum-, EDTA-, und Citrat- Monovetten (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) überführt. Danach wurden die Serumproben bei 4 °C mit 3000 rpm über zehn Minuten zentrifugiert. Daraufhin wurde das Serum in Mikroreaktionsgefäße (Fa. Eppendorf, Hamburg) pipetiert und bei -80 °C eingefroren. Mittels eines elektronisch generierten Zahlencodes, der auf den Mikroreaktionsgefäßen vor dem Einfrieren angebracht wurde, konnte die Pseudonymisierung der Patienten gewährleistet werden.

2.4.1 Messung von Galectin-3

Galectin-3 wurde mit einem „Enzyme-Linked Immunosorbent Assays“, einem sogenannte ELISA-Test, gemessen. Der ELISA-Test dient dem Nachweis einer Probe, hier dem Nachweis von Galectin-3, mithilfe von Antikörpern. Für das Verfahren des ELISA benötigt man Mikrotiterplatten, die mit einem Antikörper gegen das zu bestimmende Antigen, hier Galectin-3, beschichtet sind. Auf diese Weise wird Galectin-3 so zunächst durch eine unspezifische Bindungsreaktion auf der Oberfläche der Mikrotiterplatte immobilisiert. Daraufhin folgt die Inkubation mit dem primären Antikörper, der spezifisch an Galectin-3 bindet. Im Anschluss wird ein sekundärer Antikörper hinzugegeben, der mit einem Indikatorenzym gekoppelt ist. Dieser sekundäre Antikörper bindet an den konstanten F_c-Teil des primären Antikörpers. Der Überstand wird entfernt, der Versuchsanatz wird gewaschen, und in einem letzten Schritt wird die Reaktion des Indikatorenzyms eingeleitet. Das gebundene Enzym ist in der Lage, einen hinzugefügten Farbstoff durch Spaltung zu aktivieren, sodass die Enzymaktivität photometrisch erfasst werden kann. Die Produktkonzentration dieser Reaktion ist proportional zur Galectin-3-Konzentration. Anhand einer Kalibrationskurve kann die Konzentration von Galectin-3 gemessen werden.⁸⁰

2.4.2 Messung von BNP

BNP wurde mit einem „Elektrochemilumineszenz-Immunoassay“, einem sogenannten ECLIA (BNP Assay, Architect, Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Deutschland), gemessen. Die Entwicklung eines ECL- Immuntests basiert auf der Verwendung eines Ruthenium-Komplexes und Tripropylamin (TPA). Die Chemolumineszenzreaktion zum Nachweis des Reaktionskomplexes wird durch Anlage einer elektrischen Spannung an die Pro-

belösung initiiert. Bei diesem Testverfahren handelt es sich um einen 1-stufigen immunologischen Sandwich-Test. In einer 9-minütigen Inkubationsreaktion werden BNP in Probe, ein biotinylierter monoklonaler BNP-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler BNP-spezifischer Antikörper zusammengeführt. Es bildet sich ein Sandwich-Komplex, wobei das BNP einen biotinylierten und einen ruthenylierten Antikörper trägt. In einer darauffolgenden weiteren 9-minütigen Inkubation wird der Komplex durch Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln über die Biotin-Streptavidin-Interaktion an die feste Platte gebunden. Anschließend erfolgt die Messung, bei der das Reagenzgemisch in die Messzelle übertragen wird, wo die Mikropartikel magnetisch an der Elektrodenoberfläche immobilisiert werden. Ungebundene Substanzen werden anschließend entfernt. Durch Anlegen einer Spannung an die Elektrode wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Fotomultiplier gemessen.⁶

2.5 Statistische Analyse

Alle nach Studieneinschluss erhobenen Werte und aufgetretenen Ereignisse wurden in die statistische Analyse einbezogen. Bei Follow-up Verlust eines Patienten erfolgte die Dokumentation bis zum letzten Kontakt.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder ggf. als Median mit Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) ausgedrückt.

Alle kategorischen Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten angegeben. Entsprechende Tabellen und Grafiken wurden für die Darstellung der Daten generiert. Zunächst wurden die Werte mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung überprüft. Für normalverteilte, mindestens intervallskalierte Werte wurde der unpaarige Student's T-Test durchgeführt, um die Daten zu vergleichen. Für alle anderen, mindestens ordinalskalierten Werte wurden entweder der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test oder der Wilcoxon-Test angewendet. Für kategorische Variablen mit nominalem Skalenniveau wurden der Chi-Quadrat-Test und der Fisher's-Exact-Test genutzt. Die univariate Cox Regressionsanalyse wurde mit Mortalität als Outcomevariable durchgeführt. Alle univariaten Prädiktoren mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ wurden in die multivariate Analyse eingeschleust. Für die Kalkulation der Hazard-Ratio (HR) erfolgte eine multivariate COX-Regressionanalyse. Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben bis zum Eintritt des Todes wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und Unterschiede mittels Log-Rank-Test validiert.

Im Jahr 2011 erfolgte durch das Valve Academic Research Consortium die Veröffentlichung eines Manuskripts mit der Festlegung von standardisierten Endpunkt-Definitionen zur besseren Vergleichbarkeit von klinischen Studien bei TAVI-Prozeduren. Die internationale Arbeitsgemeinschaft VARC setzt sich aus Forschungsorganisationen, Fachgesellschaften, unabhängigen Experten (zum Beispiel Chirurgen, Kardiologen, Neurologen), Vertretern der Prothesenhersteller sowie Vertretern der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zusammen. Eine Überarbeitung erfolgte bereits im Folgejahr, hier wurde ein VARC-II-Konsensus-Manuskript abgeleitet, in dem hauptsächlich Definitionen der einzelnen Kriterien an die bisherigen klinischen Erfahrungen angepasst wurden. Die VARC II-Kriterien setzen sich aus folgenden Endpunkten zusammen: Mortalität, Myokardinfarkt, Stroke, Blutungskomplikationen, Akutes Nierenversagen, Gefäßkomplikationen, Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien, Prothesenfunktion, Lebensqualität und sonstige TAVI-spezifische Komplikationen (Bsp.: Herzbeutelamponade, Klappenthrombose, Septumperforation, notfallmäßige Anlage eines Bypasses, intraoperativer Umstieg zur offenen Chirurgie).³³ Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 22.0 („Statistical Package for the Social Sciences“) Software durchgeführt. Für alle verwendeten Tests wurde ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant angenommen und ein 95%-Konfidenzintervall festgelegt.

2.6 Ziele der Studie

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der prognostischen Wertigkeit der Biomarker Galectin-3 und BNP, jeweils vor und am 3. Tag nach TAVI, im Vergleich zu existierenden Risikoscores in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

Die Patienten-Charakteristika sind in den nachfolgenden *Tabellen 3* (30-Tages-Mortalität) und *4* (Ein-Jahres-Mortalität) zusammengefasst. Insgesamt wurden 554 Patienten in die Studie eingeschlossen. Innerhalb von 30 Tagen nach durchgeführter TAVI starben 45 (8,1%), innerhalb eines Jahres 111 (20%) Patienten. Das durchschnittliche Alter der Verstorbenen lag bei 82 Jahren. Als Zugangsweg wurde bei 304 (54,9%) Patienten der transfemorale, bei 250 (45,1%) Patienten der transapikale Zugangsweg gewählt. Die *Abbildung 7* zeigt, dass sich für die verschiedenen Zugangswege im Hinblick auf die Ein-Jahres-Mortalität ein Trend zur erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit transapikaler TAVI, jedoch kein signifikanter Unterschied zeigte (LogRank 2,3; $p=0,087$).

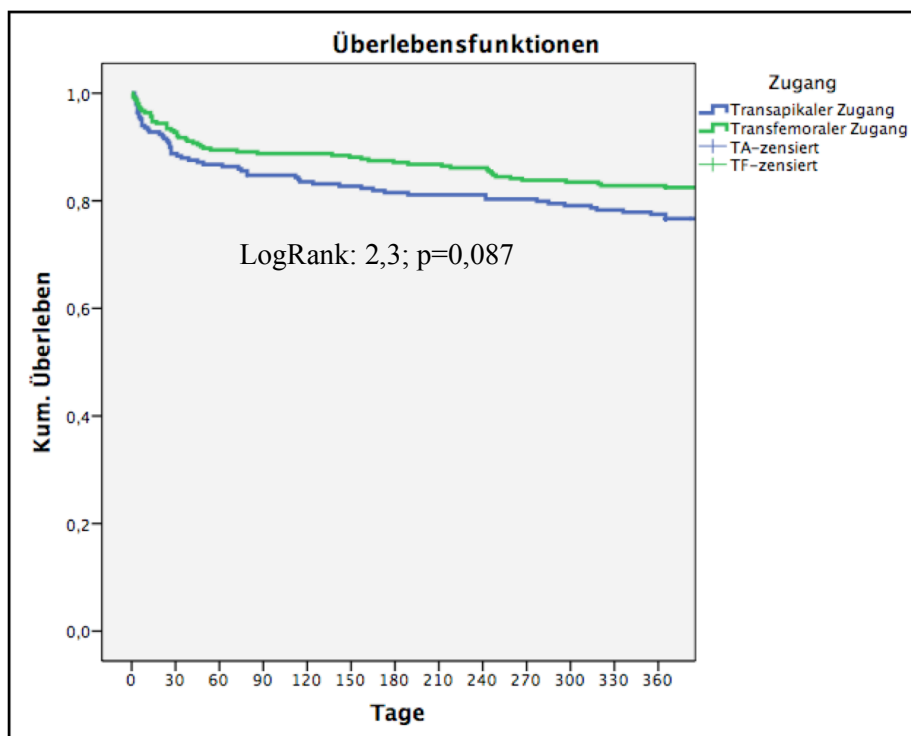


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Mortalität bei Patienten mit transfemoralem und transapikalem Zugangsweg.

3.1.1 30-Tages-Mortalität

Bei Betrachtung der Baseline-Charakteristiken zeigten sich zwischen den Verstorbenen innerhalb von 30 Tagen nach TAVI und den Überlebenden keine Unterschiede (*Tabelle 3*). Unter den aufgetretenen Komplikationen finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden: So ereignete sich bei 26,7% der Verstorbenen vs. 9,8% der Überlebenden eine nach VARC-definierte Prozedurkomplikation ($p=0,002$). Bei 8,9% vs. 1,2% der Patienten fand eine Konversion zum offenchirurgischen AKE statt ($p=0,01$), bei 6,7% vs. 1,2% der Probanden trat eine Tamponade auf ($p=0,03$), 13,3% vs. 3,8% erlitten einen klinisch manifesten Schlaganfall ($p=0,01$). Ein akutes Nierenversagen erlitten 46,7% vs. 17,7% ($p<0,0001$). Hiervon benötigten 11,1% vs. 1% der Probanden eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration („continuous veno-venous hemofiltration“-CVVH) ($p<0,0001$). Bei 8,9% vs. 1% kam es periprozedural zu einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) ($p=0,003$).

	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=45	nicht eingetreten n=509	
Alter in Jahren, M \pm SD	82 \pm 6	82 \pm 6	0,92
männliches Geschlecht, n (%)	21 (46,7)	270 (53,1)	0,4
BMI, M \pm SD	26,7 \pm 5,7	27,7 \pm 5,2	0,23
NYHA-Stadium, M \pm SD	3,0 \pm 0,7	3,0 \pm 0,5	0,74
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)			
Arterielle Hypertonie	44 (97,8)	489 (96,1)	0,56
Hyperlipoproteinämie	20 (44,4)	227 (44,7)	0,98
Diabetes mellitus	16 (35,6)	171 (33,5)	0,78
Begleiterkrankungen, n (%)			
COPD	13 (28,9)	100 (19,7)	0,14
KHK	33 (73,3)	316 (62)	0,13
3-Gefäß-KHK	12 (26,7)	143 (28,3)	0,81
pAVK	13 (28,9)	115 (22,4)	0,32
Kardiovaskuläre Anamnese, n (%)			
Z.n. PCI	17 (37,8)	201 (39,6)	0,81
Z.n. Myokardinfarkt	11 (24,4)	91 (17,7)	0,26
Z.n. CABG	11 (24,4)	102 (19,9)	0,47
Z.n. AKE	0 (0)	15 (3)	0,24

Z.n. Schlaganfall	5 (11,1)	81 (15,9)	0,39
Z.n. Synkope	6 (13,3)	73 (14,4)	0,85
Z.n. kardialer Dekompensation	19 (42,2)	171 (33,7)	0,25
Kardiologische Untersuchungen			
EKG SR n (%)	29 (64,4)	342 (67,2)	0,75
EKG VHF n (%)	16 (35,6)	150 (29,5)	0,50
LVEF, M ± SD	52,3 ± 13,7	54 ± 13,2	0,54
DGmean, M ± SD	43,3 ± 19,3	44 ± 15,8	0,53
DGmax, M ± SD	69,5 ± 29,6	69,0 ± 24,6	0,77
AVA, M ± SD	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,4	0,24
Komplikationen während und nach TAVI, n (%)			
Komplikationen nach VARC	12 (26,7)	50 (9,8)	0,002
Konversion zur OP	4 (8,9)	6 (1,2)	0,01
Perikardtamponade	3 (6,7)	6 (1,2)	0,03
Blutung am Zugangsweg	8 (17,8)	74 (14,5)	0,41
Gefäßkomplikation	2 (4,4)	54 (10,6)	0,26
SM-Indikation	3 (6,7)	78 (15,3)	0,13
Schlaganfall	6 (13,3)	19 (3,8)	0,01
Akutes Nierenversagen	21 (46,7)	90 (17,7)	<0,0001
CVVH	5 (11,1)	5 (1)	<0,0001
Neues Vorhofflimmern	2 (4,4)	28 (5,5)	>0,99
Kardiale Dekompensation nach TAVI	2 (4,4)	8 (1,6)	0,19
Periprozedural CPR	4 (8,9)	5 (1)	0,003

Tabelle 3: Patientencharakteristika für die 30-Tages-Mortalität. BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; COPD, chronisch obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, percutaneous coronary intervention, perkutane Koronarintervention; CABG, coronary artery bypass grafting, koronare Bypassoperation; AKE, Aortenklappenersatz; EKG, Elektrokardiogramm; SR, Sinusrhythmus; VHF, Vorhofflimmern; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; DG, Druckgradient; AVA, aortic valve area, Aortenöffnungsfläche; VARC, Valve Academic Research Consortium; SM, Schrittmacher; CVVH, continous veno-venous hemofiltration, kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; CPR, cardio-pulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation.

3.1.2 Ein-Jahres-Mortalität

Bei der Betrachtung der Baseline-Charakteristiken zeigte sich zwischen den Verstorbenen innerhalb eines Jahres nach TAVI und den Überlebenden ein Trend zur höheren NYHA-Klasse, mehr Patienten mit Vorhofflimmern und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Weiterhin zeigte sich bei den Verstorbenen ein Trend zur geringeren LVEF vor TAVI. Unter den Verstorbenen finden sich signifikant mehr Patienten mit COPD sowie Patienten mit geringeren Druckgradienten über der Aortenklappe. (Tabelle 4).

Betrachtet man die aufgetretenen Komplikationen während und nach TAVI, so lassen sich mehrere signifikante Unterschiede feststellen: Bei 17,1% der Verstorbenen und bei 9,7% der Überlebenden trat eine VARC-definierte Prozedurkomplikation auf ($p=0,03$). Eine Konversion zum offenen chirurgischen AKE musste bei 5,4% vs. 0,9% veranlasst werden ($p=0,006$). Verstorbene hatten weniger häufig eine Gefäßkomplikation (3,6% vs. 11,7%; $p=0,01$). Zu einem klinisch manifesten Schlaganfall kam es bei 9% vs. 3,4% ($p=0,02$). Zudem erlitten mehr als ein Drittel der Verstorbenen ein akutes Nierenversagen (38,7% vs. 15,3%; $p<0,0001$). Hiervon benötigten 7,2% vs. 0,5% eine CVVH ($p<0,0001$). Weiterhin wurden 4,5% vs. 0,9% periprozedural kardiopulmonal reanimiert ($p=0,02$).

	1-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=111	nicht eingetreten n=443	
Alter in Jahren, M \pm SD	82 \pm 5	82 \pm 6	0,75
männliches Geschlecht, n (%)	61 (55)	230 (51,9)	0,55
BMI, M \pm SD	26,9 \pm 5,3	27,8 \pm 5,1	0,07
NYHA-Stadium, M \pm SD	3,1 \pm 0,6	3,0 \pm 0,4	0,05
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)			
Arterielle Hypertonie	108 (97,3)	425 (95,9)	0,51
Diabetes mellitus	44 (39,6)	143 (32,3)	0,13
Hyperlipoproteinämie	49 (44,1)	198 (44,7)	0,72
Begleiterkrankungen, n (%)			
COPD	30 (27)	83 (18,7)	0,04
KHK	76 (68,5)	273 (61,6)	0,15
3-Gefäß-KHK	33 (30)	122 (27,5)	0,65
pAVK	33 (29,7)	95 (21,4)	0,09

Kardiovaskuläre Anamnese, n (%)			
Z.n. PCI	46 (41,4)	172 (38,8)	0,59
Z.n. Myokardinfarkt	25 (22,5)	77 (17,4)	0,24
Z.n. CABG	28 (25,2)	85 (19,2)	0,15
Z.n. AKE	2 (1,8)	13 (2,9)	0,46
Z.n. Schlaganfall	16 (14,4)	70 (15,8)	0,73
Z.n. Synkope	16 (14,4)	63 (14,2)	0,98
Z.n. kardialer Dekompensation	44 (39,6)	146 (33)	0,12
Kardiologische Untersuchungen			
EKG SR n (%)	68 (61,3)	303 (68,4)	0,18
EKG VHF n (%)	42 (37,8)	124 (28,0)	0,05
LVEF, M ± SD	51,9 ± 13,5	54,5 ± 0,13	0,07
DGmean, M ± SD	41,0 ± 17,3	44,6 ± 15,7	0,02
DGmax, M ± SD	65,3 ± 27,4	70,5 ± 24,3	0,02
AVA, M ± SD	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,76
Komplikationen während und nach TAVI, n (%)			
Komplikation nach VARC	19 (17,1)	43 (9,7)	0,03
Konversion zur OP	6 (5,4)	4 (0,9)	0,006
Perikardtamponade	4 (3,6)	5 (1,1)	0,09
Blutung am Zugangsweg	21 (18,9)	61 (13,8)	0,14
Gefäßkomplikation	4 (3,6)	52 (11,7)	0,01
SM-Indikation	16 (14,4)	65 (14,7)	>0,99
Schlaganfall	10 (9)	15 (3,4)	0,02
Akutes Nierenversagen	43 (38,7)	68 (15,3)	<0,0001
CVVH	8 (7,2)	2 (0,5)	<0,0001
Neues Vorhofflimmern	6 (5,4)	24 (5,4)	>0,99
Kardiale Dekompensation nach TAVI	2 (1,8)	8 (1,8)	>0,99
Periprozedural CPR	5 (4,5)	4 (0,9)	0,02

Tabelle 4: Patientencharakteristika für die Ein-Jahres-Mortalität. BMI, body mass index; NYHA, New York Heart Association; COPD, chronisch obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK, koronare Herzkrankheit; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, percutaneous coronary intervention, perkutane Koronarintervention; CABG, coronary artery bypass grafting, koronare Bypassoperation; AKE, Aortenklappenersatz; EKG, Elektrokardiogramm; SR, Sinusrhythmus; VHF, Vorhofflimmern; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; DG, Druckgradient; AVA, aortic valve area, Aortenöffnungsfläche; VARC, Valve Academic Research Consortium; SM, Schrittmacher; CVVH, continuous veno-venous hemofiltration, kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; CPR, cardio-pulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation.

3.2 Labormessungen und Risikoscores der gesamten Kohorte

3.2.1 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität

Die Ergebnisse der Biomarker und Risikoscores im Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden innerhalb von 30 Tagen und einem Jahr nach TAVI sind in den *Tabellen 5 und 6* sowie in den *Abbildungen 8 und 9* dargestellt. Bis auf Galectin-3, Serumkreatinin und eGFR, jeweils gemessen vor der TAVI-Prozedur sowie dem ES II zeigten alle anderen Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität, während alle Parameter sich zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität unterschieden.

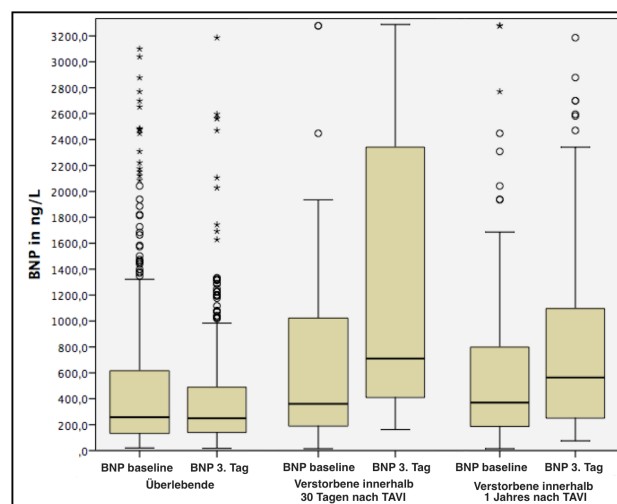


Abbildung 8: BNP-Konzentrationen bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen.

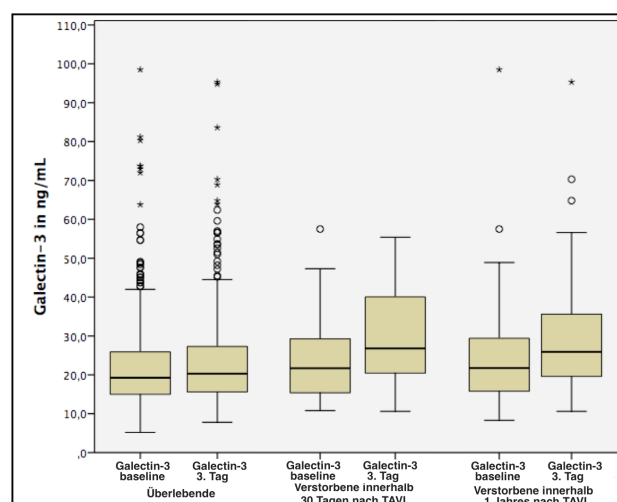


Abbildung 9: Galectin-3-Konzentrationen bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen.

	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=45	nicht eingetreten n=509	
Biomarker, Median (IQR)			
BNP ng/l baseline	360,7 (186,5-1038,7)	257,9 (132,1-617,1)	0,049
BNP ng/l Tag 3	710,3 (400,2-2401,5)	249,4 (139,7-489,1)	<0,0001
Galectin-3 ng/ml baseline	21,7 (15,3-29,4)	19,3 (15,0-26,0)	0,114
Galectin-3 ng/ml Tag 3	26,8 (20,0-40,2)	20,3 (15,6-27,3)	0,001
Kreatinin mg/dl baseline	1,11 (0,89-1,62)	1,08 (0,8-1,4)	0,252
eGFR ml/min/1,73 m ² baseline	63,0 (42,6-74,8)	61,3 (43,2-81,4)	0,71
Risikoscores, Mean ± SD			
EuroScore II	7,9 ± 6,2	6,7 ± 5,3	0,54
STS-Score	8,6 ± 6,2	6,8 ± 4,6	0,023

Tabelle 5: Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg.

	1-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=111	nicht eingetreten n=443	
Biomarker, Median (IQR)			
BNP ng/l baseline	370,5 (185,9-804,0)	242,6 (130,7-614,7)	0,005
BNP ng/l Tag 3	564,0 (229,5-1109,4)	233,4 (137,9-453,3)	<0,0001
Galectin-3 ng/ml baseline	21,8 (15,8-29,8)	18,8 (14,9-25,2)	0,003
Galectin-3 ng/ml Tag 3	25,9 (19,6-36,0)	19,8 (15,1-25,7)	<0,0001
Kreatinin mg/dl baseline	1,17 (0,9-1,66)	1,05 (0,8-1,39)	0,01
eGFR ml/min/1,73 m ² baseline	59,7 (36,9-74,6)	62,5 (45,0-82,7)	0,01
Risikoscores, Mean ± SD			
EuroScore II	8,6 ± 6,1	6,3 ± 5,1	<0,0001
STS-Score	8,4 ± 5,5	6,6 ± 4,5	<0,0001

Tabelle 6: Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg.

3.2.2 Grenzwertbestimmungskurven für die Verlaufsmortalität

Die Grenzwertbestimmungskurven (Receiver Operating Characteristic - ROC) von BNP, Galectin-3 und den Risikoscores der gesamten Kohorte für die 30-Tages- und für die Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI sind in den *Abbildungen 10* und *11* dargestellt. Die *Tabellen 7* und *8* geben Auskunft über die errechneten AUC-Werte.

Die BNP-Konzentration am 3. Tag nach TAVI zeigt mit Abstand das beste Ergebnis für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität nach TAVI mit einer Fläche unter der Kurve von 0,808. Gefolgt wird dieses Ergebnis von dem Galectin-3-Wert am 3. Tag nach TAVI und dem BNP-Ausgangswert. Die anderen Werte und Risikoscores liefern keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Vorhersage der 30-Tages-Mortalität nach TAVI. Betrachtet man die ROC-Analyse der gesamten Kohorte für die Ein-Jahres-Mortalität weist BNP am 3. Tag nach TAVI mit 0,734 den höchsten AUC-Wert im Vergleich zu allen anderen Variablen auf.

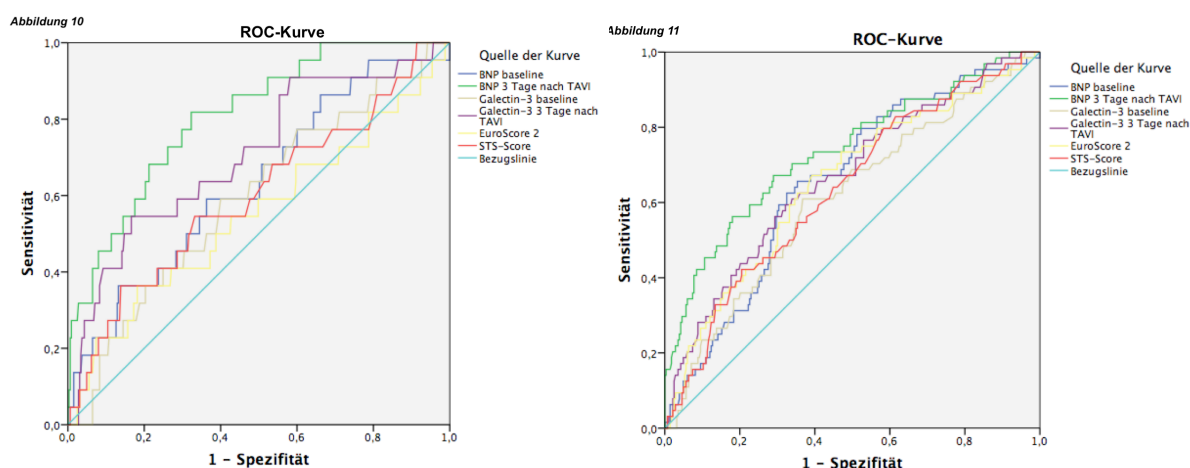


Abbildung 10 und 11: ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg.

Variable	AUC	Standard- fehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Unter- grenze	Ober- grenze
BNP vor TAVI	0,634	0,063	0,036	0,511	0,756
BNP 3. Tag nach TAVI	0,808	0,045	<0,0001	0,721	0,895
Galectin-3 vor TAVI	0,593	0,062	0,14	0,471	0,716
Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,706	0,061	0,001	0,587	0,825
EuroScore II	0,549	0,071	0,44	0,409	0,689
STS-Score	0,600	0,067	0,12	0,468	0,732

Tabelle 7: ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg.

Variable	AUC	Standard- fehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Unter- grenze	Ober- grenze
BNP vor TAVI	0,655	0,036	<0,0001	0,584	0,726
BNP 3. Tag nach TAVI	0,734	0,037	<0,0001	0,662	0,807
Galectin-3 vor TAVI	0,612	0,039	0,005	0,535	0,689
Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,665	0,038	<0,0001	0,59	0,74
EuroScore II	0,653	0,039	<0,0001	0,577	0,729
STS-Score	0,636	0,038	0,001	0,562	0,71

Tabelle 8: ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg.

3.2.3 Kombination aus STS-Score und Biomarkern

In *Abbildung 12 und 13* ist die Kombination aus dem STS-Score und der Galectin-3-Konzentration bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität dargestellt. Die AUC von 0,702 (95%-CI: 0,644-0,761) für die Kombination aus STS-Score und Galectin-3 ist im Vergleich zur AUC von 0,636 des STS-Scores signifikant besser (*Tabelle 9*). Ein vergleichbares Bild zeigt auch die Kombination aus dem STS-Score und der BNP-Konzentration am 3. Tag nach TAVI für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität mit einer AUC von 0,736 (95%-CI: 0,673-0,799).

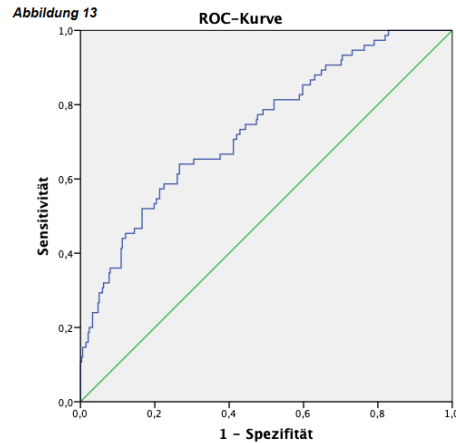
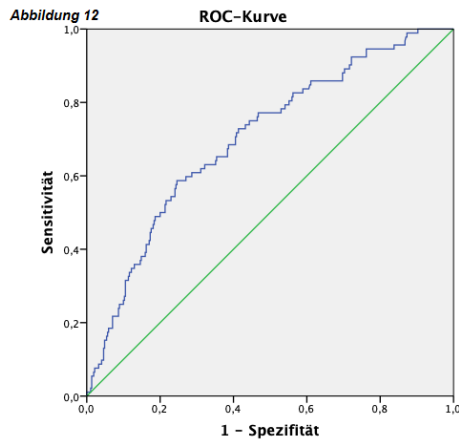


Abbildung 12 und 13: ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI unabhängig vom Zugangsweg.

Variable	AUC	Standardfehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
STS-Score+ Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,702	0,030	<0,0001	0,644	0,761
STS-Score + BNP 3. Tag nach TAVI	0,736	0,032	<0,0001	0,673	0,799

Tabelle 9: ROC-Analyse der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI unabhängig vom Zugangsweg.

3.3 Patienten mit transfemoraler Aortenklappenimplantation

3.3.1 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität

Die Ergebnisse der Biomarker und Risikoscores im Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden mit transfemoraler Aortenklappenimplantation innerhalb von 30 Tagen und einem Jahr nach TAVI sind in den *Tabellen 10 und 11* sowie in den *Abbildungen 14 und 15* dargestellt. Bis auf Galectin-3, Serumkreatinin und eGFR, jeweils gemessen vor der TAVI-Prozedur sowie dem ES II- und dem STS- Score zeigen alle anderen Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität. Bei Betrachtung der Ein-Jahres-Mortalität zeigen, bis auf das Serumkreatinin vor der TAVI-Prozedur, alle anderen Parameter signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

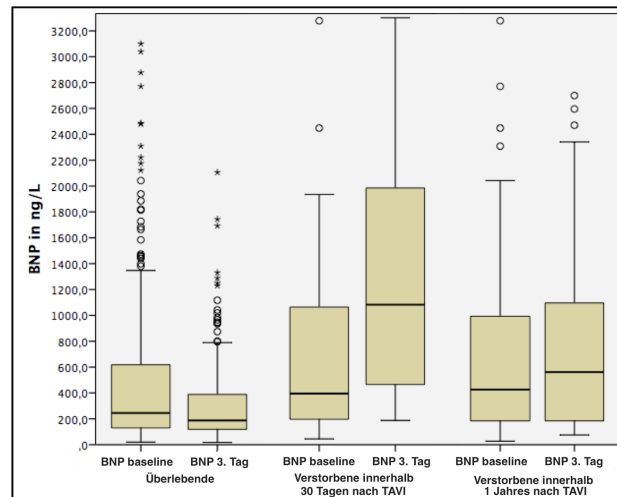


Abbildung 14: BNP-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transfemoraler Zugangsweg.

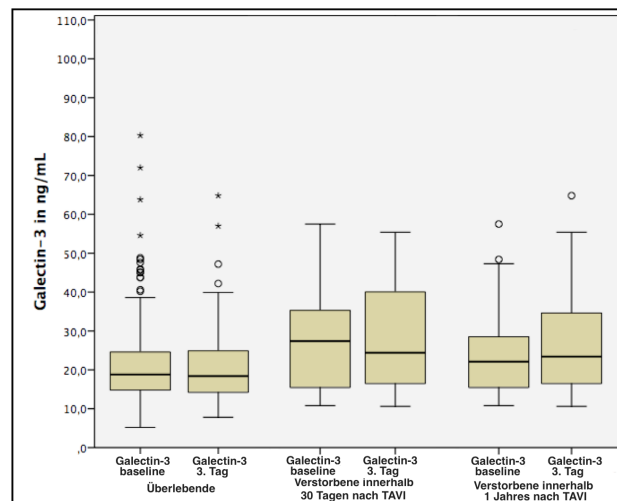


Abbildung 15: Galectin-3-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transfemoraler Zugangsweg.

	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=20	nicht eingetreten n=284	
Biomarker, Median (IQR)			
BNP ng/l baseline	395,7 (186,5-1069,5)	245,3 (129,7-618,9)	0,04
BNP ng/l Tag 3	1083,0 (372,4-2341,2)	187,7 (118,9-394,4)	<0,0001
Galectin-3 ng/ml baseline	27,4 (15,2-35,8)	18,8 (14,8-24,6)	0,05
Galectin-3 ng/ml Tag 3	24,4 (15,5-40,9)	18,4 (14,2-25,0)	0,04
Kreatinin mg/dl baseline	1,11 (0,81-1,52)	1,03 (0,79-1,39)	0,57
eGFR ml/min/1,73 m ² baseline	64,6 (45,8-84,1)	63,0 (45,0-84,0)	0,93
Risikoscores, Mean ± SD			
EuroScore II	7,7 ± 5,6	6,0 ± 4,3	0,45
STS-Score	8,0 ± 5,8	6,2 ± 4,1	0,10

Tabelle 10: Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg.

	1-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=53	nicht eingetreten n=251	
Biomarker, Median (IQR)			
BNP ng/l baseline	426,3 (182,5-1038,7)	228,0 (127,5-603,3)	0,008
BNP ng/l Tag 3	561,6 (183,0-1102,8)	179,9 (116,3-318,9)	<0,0001
Galectin-3 ng/ml baseline	22,1 (15,3-28,8)	18,7 (14,8-24,4)	0,02
Galectin-3 ng/ml Tag 3	23,4 (16,4-35,1)	18,2 (14,0-23,9)	0,001
Kreatinin mg/dl baseline	1,11 (0,83-1,59)	1,02 (0,79-1,35)	0,67
eGFR ml/min/1,73 m ² baseline	59,7 (38,7-77,0)	64,0 (46,0-86,1)	0,03
Risikoscores, Mean ± SD			
EuroScore II	8,6 ± 5,9	5,6 ± 3,9	0,001
STS-Score	8,1 ± 5,1	6 ± 3,9	<0,0001

Tabelle 11: Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg.

3.3.2 Grenzwertbestimmungskurven für die Verlaufsmortalität

Die Grenzwertbestimmungskurven (Receiver Operating Characteristic - ROC) von BNP, Galectin-3 und den Risikoscores der Patienten mit transfemoralem Zugangsweg für die 30-Tages- und für die Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI sind in den *Abbildungen 16* und *17* dargestellt. Die *Tabellen 12* und *13* geben Auskunft über die errechneten AUC-Werte. Die BNP-Konzentration am 3. Tag nach TAVI zeigt mit Abstand das beste Ergebnis für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität nach TAVI mit einer Fläche unter der Kurve von 0,847. Die anderen Werte und Risikoscores liefern keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Vorhersage der 30-Tages-Mortalität nach TAVI. Betrachtet man die ROC-Analyse der gesamten Kohorte für die Ein-Jahres-Mortalität zeigen, bis auf Galectin-3 vor der TAVI, alle anderen Parameter eine prognostische Wertigkeit, wenngleich BNP am 3. Tag nach TAVI die beste AUC mit 0,715 aufweist.

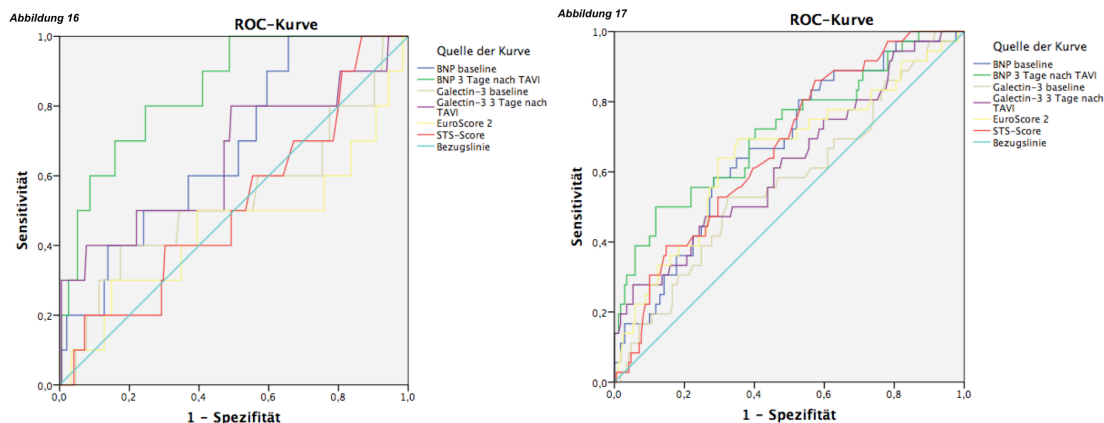


Abbildung 16 und 17: ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg.

Variable	AUC	Standardfehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
BNP vor TAVI	0,677	0,077	0,06	0,525	0,829
BNP 3. Tag nach TAVI	0,847	0,054	<0,0001	0,74	0,954
Galectin-3 vor TAVI	0,533	0,108	0,72	0,321	0,746
Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,652	0,104	0,11	0,448	0,855
EuroScore II	0,452	0,114	0,61	0,228	0,675
STS-Score	0,515	0,093	0,87	0,333	0,696

Tabelle 12: ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg.

Variable	AUC	Standardfehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
BNP vor TAVI	0,67	0,048	0,001	0,577	0,763
BNP 3. Tag nach TAVI	0,715	0,05	<0,0001	0,616	0,814
Galectin-3 vor TAVI	0,571	0,054	0,18	0,465	0,676
Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,624	0,054	0,02	0,518	0,729
EuroScore II	0,65	0,054	0,005	0,545	0,756
STS-Score	0,67	0,046	0,001	0,58	0,76

Tabelle 13: ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transfemorale Zugangswege.

3.3.3 Kombination aus STS-Score und Biomarkern

In *Abbildung 18 und 19* ist die Kombination aus dem STS-Score und der Galectin-3-Konzentration bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität dargestellt. Die berechnete AUC von 0,683 (95%-CI: 0,598-0,769) für die Kombination aus STS-Score und Galectin-3 ist im Vergleich zur AUC von 0,67 des STS-Scores dezent größer (*Tabelle 14*). Die Kombination aus dem STS-Score und der BNP-Konzentration am 3. Tag nach TAVI weist für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität mit einer AUC von 0,741 (95%-KI: 0,656-0,827) ebenfalls ein signifikantes Ergebnis für die Ein-Jahres-Mortalität auf.

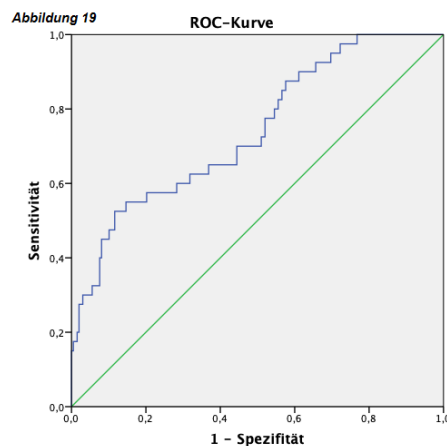
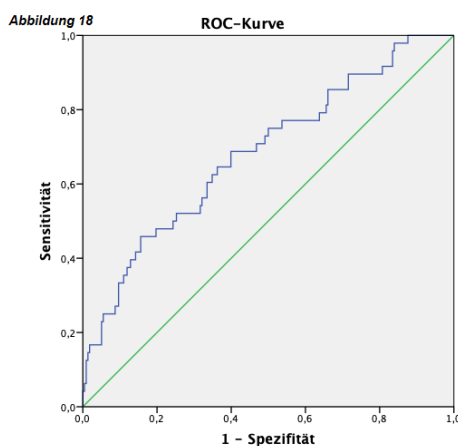


Abbildung 18 und 19: ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transfemorale Zugangswege.

Variable	AUC	Standardfehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
STS-Score+ Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,683	0,044	<0,0001	0,598	0,769
STS-Score + BNP 3. Tag nach TAVI	0,741	0,044	<0,0001	0,656	0,827

Tabelle 14: ROC-Analyse der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transfemoraler Zugangsweg.

3.4 Patienten mit transapikaler Aortenklappenimplantation

3.4.1 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität

Die Ergebnisse der Biomarker und Risikoscores im Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden mit transapikaler Aortenklappenimplantation innerhalb von 30 Tagen und einem Jahr nach TAVI sind in den *Tabellen 15 und 16* sowie in den *Abbildungen 20 und 21* dargestellt. Einzig BNP und Galectin-3, gemessen jeweils am 3. Tag nach TAVI, zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der 30-Tages- und der Ein-Jahres-Mortalität.

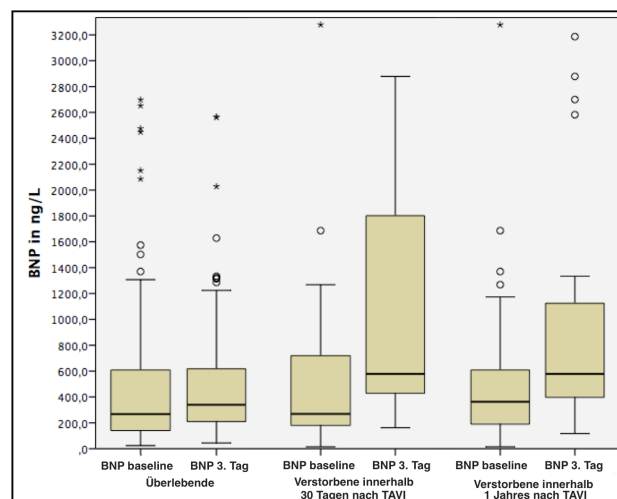


Abbildung 20: BNP-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transapikaler Zugangsweg.

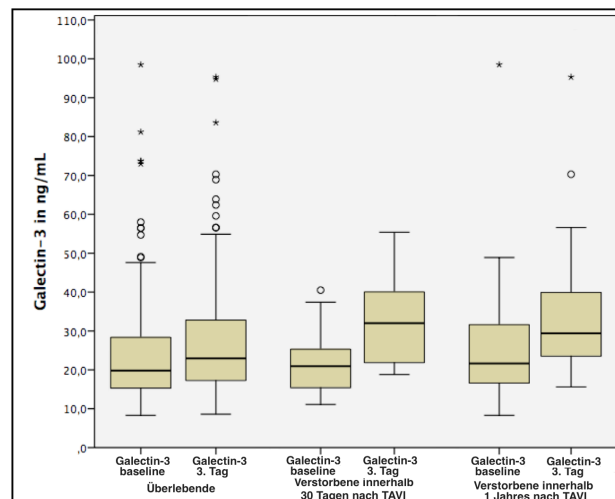


Abbildung 21: Galectin-3-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transapikaler Zugangsweg.

	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=25	nicht eingetreten n=225	
Biomarker, Median (IQR)			
BNP ng/l baseline	269,2 (174,6-735,1)	267,9 (139,7-611,4)	0,51
BNP ng/l Tag 3	578,4 (409,4-2582,4)	339,5 (207,5-617,6)	0,01
Galectin-3 ng/ml baseline	21,0 (15,4-25,4)	19,8 (15,3-28,4)	0,86
Galectin-3 ng/ml Tag 3	32,0 (21,3-40,2)	23,0 (17,2-33,0)	0,02
Kreatinin mg/dl baseline	1,14 (0,9-1,69)	1,12 (0,84-1,5)	0,43
eGFR ml/min/ 1,73 m ² baseline	61,7 (39,6-73,1)	58,3 (42,0-78,3)	0,83
Risikoscores, Mean ± SD			
EuroScore II	8 ± 6,8	7,7 ± 6,3	0,87
STS-Score	9,1 ± 6,6	7,4 ± 5,1	0,19

Tabelle 15: Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transapikaler Zugangsweg.

	1-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=58	nicht eingetreten n=192	
Biomarker, Median (IQR)			
BNP ng/l baseline	362,9 (188,9-628,5)	260,5 (135,9-624,4)	0,25
BNP ng/l Tag 3	578,4 (384,6-1176,7)	297,9 (200,4-578,6)	<0,0001
Galectin-3 ng/ml baseline	21,7 (16,4-32,0)	19,4 (15,2-26,5)	0,11
Galectin-3 ng/ml Tag 3	29,4 (23,2-40,1)	21,3 (16,7-31,0)	<0,0001
Kreatinin mg/dl baseline	1,23 (0,9-1,69)	1,1 (0,83-1,48)	0,15
eGFR ml/min/1,73 m ² baseline	59,2 (34,0-74,6)	58,7 (43,0-78,9)	0,23
Risikoscores, Mean ± SD			
EuroScore II	8,6 ± 6,4	7,5 ± 6,3	0,25
STS-Score	8,6 ± 5,8	7,3 ± 5,1	0,09

Tabelle 16: Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transapikaler Zugangsweg.

3.4.2 Grenzwertbestimmungskurven für die Verlaufsmortalität

Die Grenzwertbestimmungskurven von BNP, Galectin-3 und den Risikoscores der Patienten mit transapikaler Aortenklappenimplantation für die 30-Tages- und für die Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI sind in den *Abbildungen 22* und *23* dargestellt. Die *Tabellen 17* und *18* geben Auskunft über die errechneten AUC-Werte.

BNP am 3. Tag nach TAVI erzielt mit einer AUC von 0,751, genau wie bei der gesamten Kohorte und den Patienten mit transfemoralem Zugangsweg, ein signifikantes Ergebnis und den besten Wert für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität. Außerdem erzielt, wie auch bei der Gesamtkohorte, der Galectin-3-Wert am 3. Tag nach TAVI mit einer AUC von 0,704 ein signifikantes Ergebnis.

Bei Betrachtung der ROC-Kurven für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalem Zugang zeigen sich, bis auf den STS-Score, für alle anderen Werte und Risikoscores signifikante Unterschiede: Für BNP am 3.Tag nach TAVI lässt sich, wie auch bei der Gesamtkohorte und den Patienten mit transfemoralem Zugang, mit einer AUC von 0,771 der beste Wert für eine Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI erzielen.

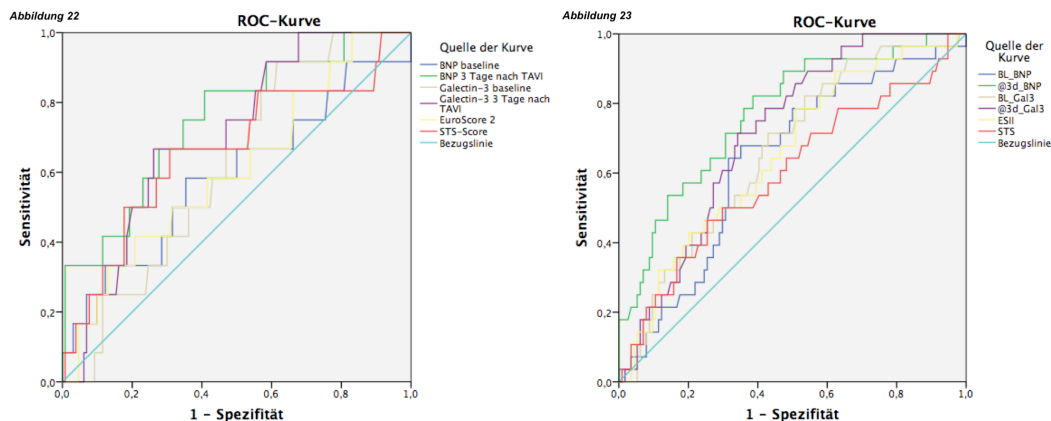


Abbildung 22 und 23: ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität, transapikaler Zugangsweg.

Variable	AUC	Standardfehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
BNP vor TAVI	0,591	0,095	0,30	0,404	0,778
BNP 3. Tag nach TAVI	0,751	0,074	0,004	0,607	0,896
Galectin-3 vor TAVI	0,616	0,068	0,18	0,483	0,749
Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,704	0,066	0,019	0,576	0,833
EuroScore II	0,607	0,084	0,22	0,442	0,773
STS-Score	0,661	0,09	0,07	0,484	0,838

Tabelle 17: ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transapikaler Zugangsweg.

Variable	AUC	Standardfehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
BNP vor TAVI	0,636	0,056	0,03	0,526	0,746
BNP 3. Tag nach TAVI	0,771	0,049	<0,0001	0,674	0,867
Galectin-3 vor TAVI	0,662	0,053	0,008	0,557	0,767
Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,713	0,046	<0,0001	0,622	0,804
EuroScore II	0,653	0,056	0,01	0,544	0,762
STS-Score	0,598	0,063	0,11	0,475	0,721

Tabelle 18: ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transapikaler Zugangsweg.

3.4.3 Kombination aus STS-Score und Biomarkern

In *Abbildung 24 und 25* ist die Kombination aus dem STS-Score und der Galectin-3-Konzentration bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität dargestellt. Die berechnete AUC von 0,709 für die Kombination aus STS-Score und Galectin-3 ist im Vergleich zur AUC von 0,598 des STS-Scores signifikant größer (*Tabelle 19*). Ein vergleichbares Bild zeigt auch die Kombination aus dem STS-Score und der BNP-Konzentration am 3. Tag nach TAVI für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität mit einer AUC von 0,714.

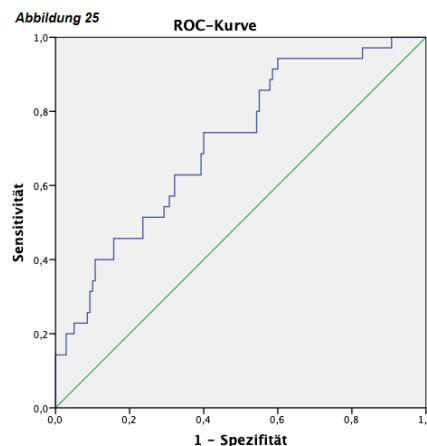
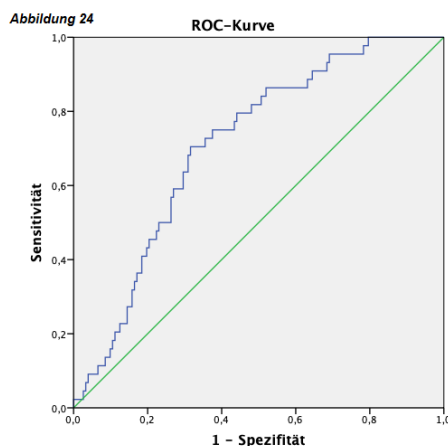


Abbildung 24 und 25: ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transapikaler Zugangsweg.

Variable	AUC	Standardfehler	p-Wert	Asymptomatisches 95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
STS-Score+ Galectin-3 3. Tag nach TAVI	0,709	0,040	<0,0001	0,631	0,788
STS-Score + BNP 3. Tag nach TAVI	0,714	0,047	<0,0001	0,622	0,807

Tabelle 19: ROC-Analyse der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transapikaler Zugangsweg.

3.5 Cox Regressionsanalyse

In der univariaten Cox Regressionsanalyse zeigten die folgenden Parameter einen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität: hoher STS-Score, NYHA-Klasse, VARC-II definierte periprozedurale Komplikationen, Tamponade, Blutung, Schlaganfall, akutes Nierenversagen, kardiopulmonale Reanimation nach TAVI sowie BNP vor und nach TAVI als auch Galectin-3 am 3. Tag nach TAVI. Bei der Berechnung der Parameter für die Ein-Jahres-Mortalität zeigten sich folgende Parameter assoziiert: hoher EuroScore II, hoher STS-Score, NYHA-Klasse, COPD, pAVK, Vorhofflimmern, LVEF, mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, VARC-II definierte periprozedurale Komplikation, Tamponade, Blutung, vaskuläre Komplikationen, akutes Nierenversagen, kardiopulmonale Reanimation nach TAVI, Kreatinin, eGFR sowie BNP und Galectin-3 sowohl vor der TAVI als auch 3 Tage nach Prozedur.

In der sich jeweils anschließenden multivariaten Analyse zeigten sich sowohl für die 30-Tages-Mortalität als auch für die Ein-Jahres-Mortalität nur drei Parameter als unabhängige Prädiktoren: akutes Nierenversagen, kardiopulmonale Reanimation nach TAVI sowie BNP am 3. Tag nach TAVI (*Tabelle 20 und 21*).

	HR	95%-KI für HR		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Akutes Nierenversagen	1,55	1,122	2,136	0,008
Periprozedural CPR	11,12	3,136	39,44	<0,0001
BNP am 3. Tag nach TAVI	1,001	1,000	1,001	<0,0001

Tabelle 20: Multivariate Analyse für die 30-Tages-Mortalität.
CPR, cardio-pulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation.

	HR	95%-KI für HR		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Akutes Nierenversagen	1,56	1,265	1,929	<0,0001
Periprozedural CPR	8,02	2,433	26,402	0,001
BNP am 3. Tag nach TAVI	1,001	1,000	1,001	<0,0001

Tabelle 21: Multivariate Analyse für die Ein-Jahres-Mortalität.
CPR, cardio-pulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation

4. DISKUSSION

Die AS ist in Europa und in Nordamerika die Herzklappenerkrankung, die am häufigsten sowohl eine chirurgische als auch eine kathetergestützte Intervention erfordert.^{30,53} Ihre Inzidenz nimmt aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung in der westlichen Welt zu: 2-9% der über 65-Jährigen sind derzeit von einer AS betroffen.^{59,58} Eine frühzeitige Therapie ist essentiell, da die Erkrankung unbehandelt mit einer schlechten Prognose einhergeht: Symptomatische Patienten weisen ohne Therapie eine 5-Jahres-Mortalität von 50% bis 85% auf.⁵⁷

Bis vor einigen Jahren stellte der operative AKE die einzige kurative Behandlungsoption dar. Viele Patienten verblieben ohne adäquate Therapie, da das hohe Erkrankungsalter und weitere Begleiterkrankungen hohe Operationsrisiken mit sich brachten.³¹ Seit der Einführung der TAVI steht insbesondere Patienten mit hohem Operationsrisiko eine Therapieoption zur Verfügung. Trotz gängiger Risiko-Scores fällt jedoch die Beurteilung des peri- und postprozeduralen Risikos bei TAVIs immer noch schwer. Eine zusätzliche Messung von Biomarkern könnte die Risikostratifizierung verbessern.

4.1 Ergebnisse im Vergleich zu anderen TAVI-Studien

4.1.1 Analyse intrahospitaler Daten

Das mittlere Alter der Patienten betrug in der hier vorliegenden Studie 82 Jahre und ist vergleichbar mit bereits publizierten Arbeiten, in denen teils ein höheres Durchschnittsalter von 83-85 Jahren angegeben wurde.⁸⁷ Allerdings zeigt die jüngste Vergangenheit auch eine Tendenz zu einem jüngeren Patientenalter.^{50,69,70} Die vorliegende Studie umfasst insgesamt ein morbides Patientenkollektiv mit vielen kardiovaskulären Risikofaktoren und schwerwiegenden Begleiterkrankungen. Bei 63% der Patienten war eine KHK vorbeschrieben. Die meisten anderen Studien zeigten beim Vorliegen einer KHK geringere Häufigkeiten. Moat et al. berichteten von 47,6%, Eltchaninoff et al. von 41,3%. In der Partner-A-Studie wurde jedoch von Smith et al. mit 74,9% ein noch höherer Anteil an Patienten mit KHK beschrieben.^{50,13,76} Neben einer KHK zeigte sich bei über 20% der Patienten eine COPD als schwerwiegende Begleiterkrankung. Die Patienten berichteten vor der TAVI eine durchschnittliche NYHA-Klasse III, was einer starken körperlichen Einschränkung entspricht. Auch in den anderen vergleichbaren Studien wurde der Großteil der Patienten mindestens in NYHA-Klasse III eingeteilt.^{50,87,76} Die Multimorbidität der Patienten spiegelt sich ebenfalls bei der Berechnung der Risikoscores wider. Hierbei

zeigte sich für den STS-Score ein Mittelwert von 6,9% und für den EuroScore II ein Mittelwert von 6,8% was mit anderen Studien vergleichbar ist.^{86,24} Einen großen Einfluss auf die 30-Tages und Ein-Jahres-Mortalität haben periprozedurale Komplikationen. Zu den häufigen Komplikationen gehörten bei 14,8% der Patienten Blutungen, ein Anteil der in der Partner-A-Studie von Smith et al. mit nur 9,3% geringer angegeben wurde.⁷⁶ Allerdings muss einschränkend bemerkt werden, dass randomisierte Studien das alltägliche Patientenklientel in Registerstudien nur unzureichend wiedergeben, was an einem intensiven Screeningprozess liegt, um geeignete Patienten für die Studienteilnahme zu finden. Bei 10,1% der Patienten traten vaskuläre Komplikationen auf, was sich mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur deckt.^{50,76} Eine der gefürchtetsten Komplikationen nach TAVI ist der periprozedurale Schlaganfall, der bei 4,5% der Patienten vermerkt und in anderen Studien ähnlich häufig beschrieben wurde: Moat et al. gaben einen Anteil von 4,1% an und Eltchaninoff et al. beschrieben einen Anteil von 3,6%.^{50,13} Eine weitere und häufige Komplikation nach TAVI können Herzrhythmusstörungen sein, welche das Überleitungssystem betreffen und im Verlauf eine Schrittmacherimplantation erforderlich machen. In der vorliegenden Studie kam es bei 14,6% der Patienten zu einer solchen Schrittmacherimplantation. Moat et al. beschrieben einen noch höheren Anteil an SM-Indikationen von 16,3%. Eltchaninoff et al. gaben einen etwas geringeren Wert mit 11,8% an, und in der Studie von Smith et al. kam es mit nur 3,8% zu deutlich weniger Schrittmacherimplantationen.^{50,13, 76} Das akute Nierenversagen trat bei 20% der Patienten auf und übersteigt die Angaben anderer Studien.^{13,76}

4.1.2 Analyse der Verlaufsmortalität

Die 30-Tages-Mortalität der gesamten Studienpopulation lag bei 8,1% und ist mit anderen publizierten Daten vergleichbar. In der PARTNER-A-Studie von Smith et al. zeigte sich eine geringere 30-Tages-Mortalität von nur 3,4%.⁷⁶ Ältere vergleichbare Studien gaben höhere Mortalitäten von 5-15% an.^{13,94,62} Wohingegen aktuelle Studien, abhängig vom Risikoprofil der Patienten und dem gewählten Zugangsweg, die Tendenz zu geringeren Mortalitätsraten von teilweise nur 2% aufzeigten.^{86,24}

Die Ein-Jahres-Mortalität lag in der vorliegenden Studie bei 20% und ist ebenfalls vergleichbar mit bereits existierender Literatur. Für Patienten mit hohem Operationsrisiko werden derzeit Ein-Jahres-Überlebensraten von 60-85% angegeben.^{76,39,24} Patienten mit intermediärem Operationsrisiko erreichen in aktuellsten Studien mittlerweile Ein-Jahres-Überlebensraten von bis zu 95%.⁸²

Über die Hälfte der beobachteten Patienten erhielt die Aortenklappenprothese über den transfemorale Zugangsweg, der insgesamt komplikationsloser und weniger invasiv ist, und daher bevorzugt verwendet wird. Der transapikale Zugangsweg ist unter anderem wegen der notwendigen Thorakotomie und der Punktion des linken Ventrikels mit einer höheren Komplikationsrate verbunden.^{50,13,25,60} Der transapikale Zugangsweg wies im Vergleich zum transfemorale Zugangsweg für den Beobachtungszeitraum einen Trend zu einer höheren Mortalitätsrate auf. Diese Beobachtungen decken sich mit anderen Studien.^{25,50,39} Mögliche Erklärungsansätze für die höhere Mortalitätsrate beim transapikalen Zugangsweg sind die, dass diese Patienten bereits präprozedural über ein erhöhtes Risikoprofil verfügen, und dass der transapikale Zugangsweg intraprozedural mit mehr Komplikationen einhergehen kann.⁵⁰ Allerdings erwies sich in der vorliegenden Studie der Zugangsweg in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor.

4.2 Risikostratifizierung bei TAVI-Patienten

Die TAVI ist innerhalb weniger Jahre zu einem Routineeingriff geworden und hat die operative AKE in ihrer Anzahl überholt. Dennoch stellt die präprozedurale Risikoevaluation immer noch eine Herausforderung dar.^{4,14} Für eine TAVI geeignete Patienten sollten eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr aufweisen, und eine Verbesserung der Lebensqualität sollte wahrscheinlich sein.⁸⁵ Jedoch versterben bis zu 20% der Patienten je nach Risikograduierung innerhalb eines Jahres nach TAVI.^{24,39,76,82} Diese Zahlen sind mit den in dieser Studie ermittelten Zahlen vergleichbar und führen zu der Frage, ob die primär behandelten Patienten hinsichtlich ihres Risikos besser eingeschätzt werden können. Innerhalb der letzten Jahre kam es aufgrund der wachsenden Erfahrung der Heart-Teams und technischen Fortschritten zu einer stetigen Verbesserung der TAVI-Ergebnisse in Bezug auf die frühe Mortalitäts- und Komplikationsrate.⁵ Trotzdem vermitteln die bestehenden Verfahren zur Risikoeinschätzung nur eine grobe Beurteilung und ermöglichen bisher noch keine präzise, individuell auf den Patienten abgestimmte Risikostratifizierung. Zu den bereits etablierten Methoden gehören die Anwendung Risikoscores.

4.2.1. Risikostratifizierung anhand etablierter Risikoscores

Eine Möglichkeit zur Risikostratifizierung bei TAVI-Patienten ist die Verwendung der

etablierten Risikoscores, welche allerdings ursprünglich für herzchirurgische Operationen entwickelt und validiert wurden und daher nur über eine eingeschränkte Gültigkeit für perkutane Eingriffe verfügen. Zu den am häufigsten verwendeten Risikoscores zählen der STS-Score und der EuroScore II, die auch in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden sowie der dem EuroScore II vorausgegangene (additiv und logistisch) EuroScore I. Der EuroScore I überschätzt die 30-Tages-Mortalität jedoch deutlich und sollte daher durch den in dieser Hinsicht besser abschneidenden EuroScore II ersetzt werden. Die aktuellen Leitlinien der europäischen kardiologischen (ESC) und der herz-thoraxchirurgischen Gesellschaft (EACTS) von 2017, die von der Gesellschaft für Kardiologie (DGK) als gültige nationale Leitlinien anerkannt wurden, weisen explizit daraufhin, dass die Risikoscores im praktischen Einsatz große Einschränkungen aufweisen. Beispielsweise missglückte die Beurteilung der individuellen Krankheitsschwere, und wichtige Risikofaktoren werden nicht ausreichend miteingeschlossen.⁴

Mittlerweile ist bekannt, dass die Risikostratifizierung mittels Scoresysteme in den meisten randomisierten Studien lediglich als Faktor neben der ärztlich-klinischen Beurteilung der Heart-Teams herangezogen wurden.^{68,85,84} Für viele Patienten ist es herausfordernd, das tatsächlich vorhandene peri- und postprozedurale Risiko über Scores abzubilden. In diesem Zusammenhang sind Scores lediglich Teil eines integrierten Ansatzes zusammen mit der Beurteilung der klinischen Gesamtsituation und der Begleiterkrankungen.³⁸ In der hier vorliegenden Studie ließ sich sowohl für den STS-Score als auch für den EuroScore II ein Zusammenhang mit der Mortalität nach TAVI finden. Einschränkend zu erwähnen ist jedoch, dass die Scores lediglich zur Prädiktion der peri- und postprozeduralen 30-Tagesmortalität konzipiert wurden. Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach TAVI verstarben, hatten höhere Werte im STS-Score und im EuroScore II. Für die Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI verstarben, erwies sich lediglich ein erhöhter STS-Score als prädiktiv. Dieses Ergebnis lässt sich auch in anderen Arbeiten finden. So beschrieben Osnabrugge und Kollegen bereits 2014 eine Überlegenheit des STS-Scores gegenüber dem EuroScore II.⁵⁶ Die in dieser Arbeit ermittelten AUC-Werte der Risikoscores in der Gesamtkohort, als auch getrennt für den transfemorale und transapikalen Zugangsweg, rangieren sowohl für die 30-Tages- als auch für die Ein-Jahres-Mortalität zwischen 0,4 und 0,7. Diese Werte zeigen, dass mit alleiniger Verwendung der Scores eine Mortalitätsprädiktion nur unzureichend möglich ist. Wenngleich sich in der univariaten Analyse die Scores zumindest im Trend als mortalitätsassoziiert darstellen lassen, so verschwindet dieser Trend in der multivariaten Analyse.

4.2.2 Risikostratifizierung anhand mortalitätsassoziierter Risikofaktoren

Mittlerweile ist bekannt, dass diverse Faktoren mit einer erhöhten Sterblichkeit nach TAVI assoziiert sind.^{1,19,75} Wenngleich die Mehrheit dieser Faktoren Bestandteil der Risikoscores sind, kann deren Einbeziehung im Rahmen einer präprozeduralen Evaluation eine bessere Identifizierung von Hochrisikopatienten ermöglichen.

In der vorliegenden Studie stellten sich neben der chronischen Niereninsuffizienz eine vorhandene COPD als Begleiterkrankung, der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe sowie diverse peri- und postprozedurale Komplikationen als mortalitätsassozierte Risikofaktoren in der univariaten Analyse heraus.

Eine chronische Niereninsuffizienz scheint hierbei eine besonders wichtige Rolle zu spielen. In der vorliegenden Studie war bei den Patienten, die innerhalb eines Jahres nach TAVI verstarben, das präprozedural gemessene Serumkreatinin erhöht und begleitend die eGFR erniedrigt. Des Weiteren erlitten die Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums nach TAVI verstarben, häufiger ein akutes Nierenversagen. Dieses prozedurassoziierte Nierenversagen zeigt sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität nach TAVI. Diese Ergebnisse bestätigen die bisherigen publizierten Daten. So beschrieben Sinning und Kollegen eine präprozedural eingeschränkte Nierenfunktion sowie ein periprozedurales Nierenversagen als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität nach TAVI.⁷⁵ Diese Aussage ließ sich auch in der Studie von Allende et al. finden, in der eine chronische Niereninsuffizienz eine signifikant erhöhte Sterblichkeit bedingte. Darüber hinaus wurde in dieser Studie eine zusätzliche Korrelation zwischen der Schwere einer Niereninsuffizienz und dem Auftreten starker Blutungen und eines Apoplex als Komplikation im 30-Tages-Verlauf nach TAVI beschrieben.¹

Neben einer eingeschränkten Nierenfunktion korrelierte in der hier vorliegenden Studie eine begleitende COPD mit einer erhöhten Mortalität. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in vorausgegangenen Studien, wie beispielsweise in der von Götzmann et al., welche die COPD als einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit beschrieben.¹⁹ Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, mehrere wichtige klinische Parameter präprozedural zu ermitteln, um damit eine optimierte Risikoevaluation zu ermöglichen.

4.2.3. Risikostratifizierung anhand von Biomarkern

Einen entscheidenden Schritt zur Optimierung der Risikostratifizierung von TAVI-Patienten kann die Messung verschiedener Biomarker sein. Innerhalb der letzten Jahre wurde eine Vielzahl von Biomarkern identifiziert, die sowohl eine diagnostische als auch prognostische Wertigkeit bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen haben. Zu den vielversprechenden Biomarkern bei Patienten mit AS gehören die kardialen Troponine, Inflammationsmarker, wie das CRP oder der Tumormarker Carbohydrate Antigen (CA)-125, wie auch die natriuretischen Peptide und das Galectin-3.

Publizierte Daten weisen darauf hin, dass kardiale Troponine mit einem Myokardinfarkt nach unkomplizierter TAVI assoziiert sind und somit auch Verwendung in der Vorhersage von prozedurabhängigen Komplikationen finden können.⁶⁵ Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass den kardialen Troponinen nicht nur im Akutgeschehen eines Myokardinfarkts eine entscheidende Rolle zugeschrieben werden kann, sondern dass diese auch mit den pathophysiologischen Vorgängen einer Hypertrophie und Fibrosierung des linken Ventrikels im Rahmen einer AS assoziiert sind.⁷ Aktuelle Studien, wie die von Köhler et al. aus dem Jahr 2016, belegen, dass ein präprozedural gemessener erhöhter Troponinwert ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach TAVI darstellt.³⁵

Weiterhin ist bekannt, dass der Inflammationsmarker CRP unter anderem bei Patienten mit degenerativer AS erhöht messbar ist und ein Prädiktor für die Schwere, Progression und Prognose der AS bei asymptomatischen Patienten ist.²⁹ Als Akutes-Phase-Protein ist CRP unter anderem im Rahmen von postinterventionellen Infektionen erhöht und kann somit ebenfalls zur Einschätzung von prozedurabhängigen Komplikationen bei TAVI herangezogen werden. In der Studie von Krumsdorf et al. zeigte sich, dass erhöhte CRP-Werte vor der TAVI-Prozedur und erhöhte CRP-Werte am 3. Tag nach TAVI mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert sind.³⁷

Ferner kann der Tumormarker CA-125 zur Risikostratifizierung genutzt werden. Erhöhte CA-125-Werte werden mit dem Schweregrad einer AS und einem schlechten Outcome in Verbindung gebracht. Husser und Kollegen ermittelten hierzu in einer Studie von 2013 den prognostischen Wert des CA-125 vor und nach TAVI und bestätigten seine Funktion als unabhängigen Risikofaktor, bezogen auf die Mortalität und das Auftreten negativer kardialer Ereignisse.²⁸

4.3 Bedeutung von BNP bei der Risikostratifizierung

Natriuretische Peptide sind heutzutage etablierte Biomarker bei verschiedensten kardiovaskulären Erkrankungen. Die Bestimmung der natriuretischen Peptide bei Patienten mit AS ist sowohl in Hinblick auf das Monitoring, als auch auf den notwendigen Zeitpunkt einer Intervention hilfreich. Der Stellenwert der natriuretischen Peptide ist mittlerweile auch in den ESC-Leitlinien von 2017 verankert, in denen sie als einzige Biomarker zur Diagnostik einer AS Einzug erhalten haben.

In einer Vielzahl von vorausgegangenen Studien ist der Zusammenhang von erhöhten präprozedural gemessenen BNP-Werten und einer vermehrten Mortalität und Morbidität nach TAVI bereits gezeigt worden.^{77,34,64} Die Wertigkeit von frühen postinterventionellen BNP-Werten im Hinblick auf die Prädiktion der Verlaufsmortalität ist unter anderem Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die Konzentrationen der natriuretischen Peptide korrelieren nicht nur mit den pathophysiologischen Vorgängen einer AS, sondern sind auch altersabhängig.⁸⁹ Mit einem Durchschnittsalter von 82 Jahren in der hier vorliegenden Studie muss mit erhöhten präprozeduralen BNP-Werten gerechnet werden. Ein erhöhter präprozedural gemessener BNP-Wert war sowohl in der Gesamtkohorte als auch bei den Patienten mit transfemoralem Zugangsweg mit einer erhöhten 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität assoziiert. Innerhalb der transapikal behandelten Patientengruppe gab es keinen Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Ein Erklärungsansatz könnte hierfür sein, dass der transapikale Zugangsweg möglichst bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion zur Anwendung kommen sollte, und Patienten mit erhaltener LVEF niedrigere BNP-Werte haben als Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz. Trotz erhöhter präprozedural gemessener BNP-Werte eignet sich der BNP-Ausgangswert nur eingeschränkt als Prädiktor für die Mortalität nach TAVI. In der ROC-Analyse für die Vorhersage der 30-Tages- und der Ein-Jahres-Mortalität war der präprozedural gemessene BNP-Wert dem BNP und Galectin-3 Wert am 3. Tag nach TAVI unterlegen. Diese Ergebnisse zeigen sich auch in der multivariaten Analyse, bei der sich das präprozedural gemessene BNP nicht mehr als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität behaupten konnte.

Zusammenfassend lässt sich zum präprozedural gemessenen BNP-Wert sagen, dass er bei den Patienten mit Indikation zur TAVI erhöht ist, sich aber als Biomarker zur Risikostratifizierung hinsichtlich der Verlaufsmortalität nach TAVI wenig eignet. Dies bestätigen vorangegangene Arbeiten, welche NT-proBNP untersucht haben. Hierbei zeigte

sich die Abhängigkeit der NT-proBNP Konzentration nach TAVI vom Zugangsweg sowie die verbesserte Mortalitätsprädiktion mit postprozeduralen Werten.⁴²

Ein besonderes Augenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf der Untersuchung der postinterventionellen BNP-Werte. Es stellte sich heraus, dass der BNP-Wert am 3. Tag nach TAVI die beste prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität besitzt. Sowohl für die Vorhersage der 30-Tages- als auch für die Ein-Jahres-Mortalität war dieser Wert, unabhängig vom Zugangsweg, der stärkste Prädiktor. Dies bestätigt sich auch in der multivariaten Analyse. Es ist bekannt, dass die natriuretischen Peptide einer komplexen Kinetik unterliegen und den Erfolg einer TAVI anzeigen können. So fällt der Biomarker nach erfolgreichem Eingriff innerhalb des ersten Jahres signifikant ab.^{89,77} Die frühe postinterventionelle Kinetik ist multifaktoriell zu sehen. Viele prozedurabhängige Faktoren, wie zum Beispiel die schnelle Ventrikelstimulation während der Prothesenfreisetzung, postinterventionelle Herzrhythmusstörungen, sowie das akute Nierenversagen, nehmen Einfluss. Vorausgegangene Studien erlauben Rückschlüsse darauf, dass sich all diese Faktoren in dem Wert am 3. Tag nach TAVI widerspiegeln können.¹⁶ Anhand des Schweregrades der postinterventionellen Erhöhung der natriuretischen Peptide lassen sich somit Prognosen über das Outcome innerhalb des ersten Jahres nach TAVI treffen. Die Integration dieser Ergebnisse könnte zur Entwicklung eines neuen Algorithmus beitragen, in dem die klinischen Untersuchungen mit den postinterventionellen Messungen der natriuretischen Peptide kombiniert werden und damit zu einer verbesserten Erkennung und einem besseren Management von Hochrisikopatienten nach TAVI beigetragen wird.

4.4 Bedeutung von Galectin-3 bei der Risikostratifizierung

Galectin-3 ist ein Kofaktor bei der Stimulierung der Makrophagen- und Fibroblastenproliferation. Dieser Biomarker nimmt entscheidenden Einfluss auf die Myokardfibrose und die Myokardhypertrophie. Beide Prozesse nehmen eine wichtige Stellung in der Pathophysiologie der AS ein, und trotzdem gibt es bisher nur wenige Studien, welche die prognostische Wertigkeit von Galectin-3 bei TAVI-Patienten untersucht haben.

Die Studien, die bisher vorliegen, vermitteln widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer möglichen Risikostratifizierung mittels Galectin-3. So wurde in der Arbeit von Baldenhofer et al. aus dem Jahr 2014 präprozedural gemessenes Galectin-3 als unabhängiger Prognosefaktor für die 30-Tages- und die Ein-Jahres-Mortalität identifiziert.² W hingegen sich Galectin-3 in einer anderen Studie aus dem Jahr 2015 von Lindman und

Kollegen nicht als unabhängiger Risikofaktor herausstellte und anderen Biomarkern unterlegen war.⁴³

In der vorliegenden Arbeit zeigten im Verlauf verstorbene Patienten erhöhte präprozedural gemessene Galectin-3 Werte. Allerdings ergab die ROC-Analyse zur Mortalitätsprädiktion, dass der Galectin-3-Ausgangswert hierbei keine Verwendung finden wird. Zeigt die ROC-Analyse für die Ein-Jahres-Mortalität innerhalb der Gesamtkohorte und der Patienten mit transapikalem Zugangsweg signifikant errechnete AUCs, sind diese jedoch im Vergleich mit den Werten von Galectin-3 und BNP, jeweils am 3. Tag nach TAVI gemessen, unbedeutend. Dies spiegelt sich auch in der multivariaten Analyse wider, in der der Galectin-3 Ausgangswert kein unabhängiger Risikofaktor ist. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das präprozedural gemessene Galectin-3 dem BNP und anderen Messzeitpunkten bezüglich der prognostischen Wertigkeit unterlegen ist und nicht zu einer optimierten Risikostratifizierung beitragen kann. Ein wichtiger limitierender Faktor von Galectin-3 und seiner Funktion als unabhängiger Risikofaktor ist der, dass Galectin-3 nicht spezifisch für kardiale Veränderungen wie einer Myokardfibrose im Rahmen einer AS ist, sondern auch stark mit anderen nicht-kardialen pathophysiologischen Vorgängen und Krankheitsbildern assoziiert ist.⁷⁸ Erhöhte Galectin-3-Spiegel finden sich vor allem bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Baldenhofer et al. belegten zwar, dass Galectin-3 auch nach einer optimalen Einstellung der Nierenfunktion als unabhängiger Risikofaktor fungiert², trotzdem bleibt die Tatsache, dass Galectin-3 von anderen Krankheitsbildern stark beeinflusst wird, sicherlich ein limitierender Faktor für seine prognostische Aussagekraft. Wie auch in der vorliegenden Studie handelt es sich bei TAVI-Patienten vorwiegend um ein multimorbides und älteres Patientengut, mit vielen Begleiterkrankungen und häufig auch mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, was Galectin-3 in seiner prognostischen Aussagekraft einschränkt. Weitere Studien sind notwendig, um zu untersuchen, in wieweit sich Galectin-3 als alleinstehender und unabhängiger Risikofaktor bei jüngeren Patienten mit weniger Begleiterkrankungen behauptet.

4.5 Die Kombination aus Risikoscore und Biomarker

Abschließend ist festzustellen, dass BNP am 3. postprozeduralen Tag eine bessere prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Verlaufsmortalität aufweist als Galectin-3. Die Galectin-3-Konzentration drei Tage nach TAVI war zwar höher bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden. Jedoch zeigt die multivariate Analyse, dass alleinig BNP am 3. postprozeduralen Tag als unabhängiger Risikofaktor im Vergleich zu Galectin-3 und den Risikoscores übrig blieb. Ein möglicher Ansatz für eine optimierte Risikostratifizierung könnte sein, BNP mit den Risikoscores zu kombinieren und so eine bessere prognostische Aussagekraft zu erreichen. Kombiniert man die BNP-Konzentration am 3. Tag nach TAVI mit dem STS-Score, ist eine Verbesserung der Mortalitätsprädiktion innerhalb des ersten Jahres nach TAVI realisierbar. Die ermittelten kombinierten AUCs in Abhängigkeit des Zugangsweges rangieren zwischen 0,71 und 0,74 und sind denen der Risikoscores überlegen. Allerdings zeigt sich einzig für die Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI innerhalb der Gesamtkohorte und der transfemorale therapierten Patientengruppe, dass die Kombination aus den BNP-Konzentrationen am 3. postprozeduralen Tag und den STS-Scores den alleinigen BNP-Messungen als Mortalitätsprädiktor minimal überlegen ist, was aber klinisch kaum eine nennenswerte Konsequenz besitzen wird. Demnach ergibt sich in der hier vorliegenden Arbeit durch die Kombination aus den BNP-Messungen und den errechneten STS-Scores nicht die erhoffte, verbesserte, prognostische Aussagekraft für die Mortalität nach TAVI. Vielmehr stellt sich die Frage, ob die alleinige Biomarkermessung für die Risikostratifizierung ausreichend ist.

5. LIMITATIONEN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Registerstudie, in der die Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Ein limitierender Faktor könnte der Abnahmezeitpunkt der Blutentnahmen am ersten bis dritten postprozeduralen Tag jeweils im Tagesverlauf sein; hier können aufgrund von zeitlichen Schwankungen vermeintliche Maximalwerte zu früh oder zu spät erfasst worden sein. Aufgrund von Blutentnahmen sowohl arteriell als auch venös kann es zu Abweichungen der Konzentrationen der einzelnen Biomarker gekommen sein. Zudem waren die Blutproben tiefgefroren und wurden zur Analyse von BNP und Galectin-3 aufgetaut.

Die Assoziation von BNP und Galectin-3 mit anderen kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären pathophysiologischen Vorgängen könnte ebenfalls ein Störfaktor sein. Weiterhin ist die Datenerhebung von 2011-2015 durchgeführt, sodass die Ergebnisse auf heutige TAVI-Patienten, welche ein geringeres Risiko aufweisen, nur eingeschränkt übertragbar ist.

6. SCHLUSSFOLGERUNG

Die alleinige Risikostratifizierung von TAVI-Patienten mit gegenwärtig verwendeten Risikoscores ist unzureichend. Verschiedene Biomarker, u.a. Galectin-3 und BNP, haben diagnostische und prognostische Wertigkeit bei verschiedensten kardialen Erkrankungen wie auch bei Patienten mit AS, welche sich einer TAVI-Prozedur unterziehen. In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass insbesondere die postprozedurale BNP-Konzentration prädiktive Wertigkeit besitzt und in Kombination mit Risikoscores deren Prädiktion, wenn auch nur minimal, verbessern können. Die Ergebnisse für Galectin-3 sind denen von BNP deutlich unterlegen.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Risikostratifizierung mit BNP am 3. Tag nach TAVI möglich ist und der präprozeduralen BNP-Konzentration sogar überlegen ist. Die Risikostratifizierung mit etablierten Risikoscores ist sicherlich wichtig, um einen Gesamteindruck des möglichen OP- bzw. Prozedurrisikos abzuschätzen. Allerdings sind diese zum Abschätzen des Langzeitverlaufs nicht geeignet. Die Extrapolation dieser Erkenntnisse in den klinischen Alltag kann dazu führen, dass Patienten unter hohem Risiko besser erkannt werden. Die weitere Behandlung dieser Risikopatienten ist die daraus resultierende Frage. Hier steht allen voran ein enges Monitoring dieser Patienten mit regelmäßiger ärztlicher Konsultation, um mögliche behandelbare Ursachen für das erhöhte Mortalitätsrisiko, wie beispielsweise Verschlechterung der myokardialen oder auch renalen Funktion, frühzeitig zu therapieren.

Inwieweit dieser Ansatz das Überleben der Hochrisiko-Patienten verbessert, müsste in einer prospektiven randomisierten Studie getestet werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die Aortenklappenstenose (AS) ist in den industrialisierten Ländern das am häufigste therapierte Herzklappenitium. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung nimmt ihre Inzidenz in der westlichen Welt rapide zu. Eine frühzeitige Therapie ist essentiell, da die Erkrankung unbehandelt mit einer schlechten Prognose einhergeht. Bis vor einigen Jahren verblieben viele Patienten ohne adäquate Therapie, da das hohe Lebensalter sowie Begleiterkrankungen ein hohes Operationsrisiko mit sich brachten und der operative Klappenersatz jedoch die einzige kurative Behandlungsoption darstellte. Mit der transkatheteregestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) steht seit einigen Jahren auch Patienten mit hohem und intermediärem Operationsrisiko eine alternative Therapie zur Verfügung.

Bisher werden insbesondere die klinische Einschätzung, Kenntnisse über bestehende Begleiterkrankungen und etablierte Risikoscores genutzt, um Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer TAVI profitieren könnten. Eine präzise, individuell auf den Patienten abgestimmte Risikostratifizierung besteht bisher jedoch noch nicht. Eine zusätzliche Messung von Biomarkern könnte zu einer optimierten Risikostratifizierung beitragen. Bis auf die natriuretischen Peptide gelang den meisten neuen Biomarkern der Durchbruch in die klinische Praxis allerdings noch nicht, da sie keine eindeutige Überlegenheit für die Risikostratifizierung und Diagnostik im Vergleich zum konventionellen Vorgehen geboten haben.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle der prä- und postprozedural gemessenen Biomarkern Galectin-3 und BNP für die Risikostratifizierung im Rahmen einer TAVI zu analysieren. Hierfür wurden TAVI-Patienten in eine Registerstudie eingeschlossen. Die Analyse der Patienten, Prozedur- und Biomarkerdaten zeigte, dass alleinig BNP am 3. Tag nach TAVI als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität fungiert und in seiner prognostischen Aussagekraft dem präprozedural gemessenen BNP, dem Galectin-3, sowie den bestehenden Risikoscores und darüber hinaus der Kombination mit dem STS-Score überlegen ist. Im Vergleich zu BNP zeigte Galectin-3 keine unabhängige Mortalitätsprädiktion und war in einer Gegenüberstellung dem BNP hinsichtlich der Verwendung einer möglichen Risikostratifizierung von TAVI-Patienten unterlegen.

Die Integration dieser Ergebnisse in den klinischen Alltag kann zur Entwicklung eines neuen Algorithmus beitragen, indem prä- und postprozedural gemessenes BNP zusätzlich

zur präprozeduralen Berechnung des Risikoscores zur Abschätzung des Risikos im Verlauf von einem Jahr nach TAVI herangezogen werden könnte.

Inwieweit dieser Algorithmus eine Verbesserung des Managements von Hochrisikopatienten mit möglicherweise Mortalitätsreduktion im Verlauf nach TAVI darstellt, muss in prospektiv randomisierten Studien getestet werden.

8. SUMMARY

Aortic valve stenosis (AS) is the most frequently treated valvular disease in the industrialized world. Due to the aging population, their incidence in the Western world is rapidly increasing. Early treatment is essential as the disease if it is left untreated has a poor prognosis.

Until a few years ago, many patients remained without adequate therapy, because of their advanced age of onset and other comorbidities resulting in a high surgical risk, and operative valve replacement as the only curative treatment option. With transcatheter-assisted aortic valve implantation (TAVI), patients with high and intermediate surgical risk have been offered an alternative therapy option for several years.

In particular, clinical assessment, knowledge of existing comorbidities, and established risk scores have been used to identify patients who could most likely benefit from TAVI. However, a precise and individually tailored risk stratification to the patient isn't yet available. An additional measurement of biomarkers could contribute to an optimized risk stratification.

However, with the exception of the natriuretic peptides, most new biomarkers have not yet made their breakthrough into clinical practice, as they have not provided clear superiority to risk stratification and diagnostics compared to the conventional approach. The aim of the present study was to analyze the role of pre- and postprocedural biomarkers galectin-3 and BNP for risk stratification in a TAVI.

TAVI-Patients were included for this purpose in a register study. Analysis of patients, procedure and biomarker data demonstrated only BNP on the 3rd day post-TAVI as an independent risk factor for mortality and in its prognostic value superior to the pre-TAVI measured BNP, the galectin-3, as well as to the existing risk scores and furthermore to its combination with the STS-Score. Compared to BNP, galectin-3 did not show any independent mortality prediction and was inferior to BNP in direct comparison regarding the usage as potential risk stratification of TAVI patients.

The integration of these findings into clinical practice may contribute to the development of a new algorithm in which pre- and postprocedural measured BNP in addition to the pre-procedural calculation of the risk score to assess the risk over one year after TAVI. The extent to which this algorithm represents an improvement in the management of high-risk patients with possible mortality reduction in the post-interventional course should be further investigated in prospective randomized trials.

9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Acute kidney injury, akutes Nierenversagen
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AUC	Area under curve
AVA	Aortic valve area, Aortenklappenöffnungsfläche
AVR	Aortic valve replacement
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid
CA-125	Carbohydrate Antigen- 125
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting, Koronararterien-Bypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance, Kardiale Magnetresonanztomographie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease, Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRD	Carbohydrate recognition domain
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVVH	Continuous veno-venous hemodialysis
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

dl	Deziliter
Dpeam	Durchschnittlicher mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
Dpmax	Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
Euro-Score	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
German AV-Score	German Aortic Valve- Score
GTP	Guanosintriphosphat
HR	Hazard Ratio
hs-cTNT	high-sensitive cardiac Troponin T, hochsensitiv gemessenes kardiales Troponin T
IQR	Interquartil Range, Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	arithmetischer Mittelwert
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
n	Absolute Anzahl
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-Terminales Fragment von pro-BNP
NYHA	New York Heart Association

PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SM	Schrittmacher
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SR	Sinusrythmus
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons-Score
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation, Transkathetergestützte Aortenklappenimplantation
TPA	Tipropylamin
TSH	Thyreidea- stimulierendes Hormon
VARC-II	Valve Academic Research Consortium-II
VHF	Vorhofflimmern
z.B	Zum Beispiel

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Nr.	Titel	Seite
1	Transfemorale Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese	6
2	Transfemorale Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese	6
3	Transfemorale Implantation einer ballonexpandierenden Aortenklappenprothese	7
4	Transapikale Implantation einer selbstexpandierenden Aortenklappenprothese	8
5	Transapikale Implantation einer ballonexpandierenden Aortenklappenprothese	9
6	Management der hochgradigen Aortenklappenstenose	10
7	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Mortalität bei Patienten mit transfemoralem und transapikalem Zugangsweg	25
8	BNP-Konzentrationen bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen	30
9	Galectin-3-Konzentrationen bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen	30
10	ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg	32
11	ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg	32
12	ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI unabhängig vom Zugangsweg	34
13	ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI unabhängig vom Zugangsweg	34
14	BNP-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transfemoraler Zugangsweg	35
15	Galectin-3-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transfemoraler Zugangsweg	35

16	ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg	37
17	ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg	37
18	ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3.Tag nach TAVI, transfemoraler Zugangsweg	38
19	ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3.Tag nach TAVI, transfemoraler Zugangsweg	38
20	BNP-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transapikaler Zugangsweg	39
21	Galectin-3-Konzentration bei Überlebenden und innerhalb von 30 Tagen und 1 Jahr nach TAVI Verstorbenen, transapikaler Zugangsweg	39
22	ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität, transapikaler Zugangsweg	41
23	ROC-Kurven der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität, transapikaler Zugangsweg	41
24	ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transapikaler Zugangsweg	43
25	ROC-Kurven der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transapikaler Zugangsweg	43

11. TABELLENVERZEICHNIS

Nr.	Titel	Seite
1	Graduierung der Aortenklappenstenose	3
2	NYHA-Klassifikation (New York Heart Association)	21
3	Patientencharakteristika für die 30-Tages-Mortalität	26
4	Patientencharakteristika für die Ein-Jahres-Mortalität	28
5	Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg	31
6	Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg	31
7	ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg	33
8	ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität unabhängig vom Zugangsweg	33
9	ROC-Analyse der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI unabhängig vom Zugangsweg	34
10	Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg	35
11	Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg	36
12	ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg	37
13	ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transfemoraler Zugangsweg	37
14	ROC-Analyse der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transfemoraler Zugangsweg	38
15	Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transapikaler Zugangsweg	40
16	Ergebnisse der Labormessungen und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transapikaler Zugangsweg	40

17	ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität, transapikaler Zugangsweg	42
18	ROC-Analyse der Biomarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität, transapikaler Zugangsweg	42
19	ROC-Analyse der Kombination aus STS-Score und Galectin-3 bzw. BNP am 3. Tag nach TAVI, transapikaler Zugangsweg	43
20	Multivariate Analyse für die 30-Tages-Mortalität	44
21	Multivariate Analyse für die Ein-Jahres-Mortalität	44

12. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, et al. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *Eur Heart J*. 2014;35(38):2685-2696. doi:10.1093/eurheartj/ehu175.
2. Baldenhofer G, Zhang K, Spethmann S, et al. Galectin-3 predicts short- and long-term outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiol*. 2014;177(3):912-917. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.010.
3. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem*. 1994;269(33):20807-20810.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
5. Baumgartner H, Walther T. Aortic Stenosis. Oxford University Press <http://oxford-medicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-766>. Accessed February 19, 2019.
6. calcitonin_factsheet.pdf. https://www.roche.de/res/content/7854/calcitonin_factsheet.pdf. Accessed September 2, 2017.
7. Chin CWL, Shah ASV, McAllister DA, et al. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2312-2321. doi:10.1093/eurheartj/ehu189.
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-3008.
9. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, et al. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol*. 2006;95(11):620-641. doi:10.1007/s00392-006-0458-8.
10. Davidson PJ, Li S-Y, Lohse AG, et al. Transport of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. I. Conditions and signals for nuclear import. *Glycobiology*. 2006;16(7):602-611. doi:10.1093/glycob/cwj088.
11. Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. *Harrisons Innere Medizin*. Vol 1. 15. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2003.
12. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 2016;1(1):46-52. doi:10.1001/jamacardio.2015.0326.

13. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. 2011;32(2):191-197. doi:10.1093/eurheartj/ehq261.
14. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. Full Text PDF <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391> *European Heart Journal*,_ Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739-2791. Accessed February 18, 2019.
15. Gaede L, Blumenstein J, Liebetau C, et al. Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clin Res Cardiol*. June 2019. doi:10.1007/s00392-019-01509-8.
16. Gaede L, Liebetau C. Diagnostik im Dialog- Stellenwert von NTproBNP bei TAVI. 2015;(46).
17. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2317-2326. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.022.
18. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1705-1715. doi:10.1056/NEJMoa1114705.
19. Gotzmann M, Knoop H, Ewers A, Mügge A, Walther JW. Impact of lung diseases on morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: insights from spirometry and body plethysmography. *Am Heart J*. 2015;170(4):837-842.e1. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.011.
20. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-260. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
21. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol*. 2008;172(2):288-298. doi:10.2353/ajpath.2008.070726.
22. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(13):5060-5065. doi:10.1073/pnas.0511167103.
23. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev*. 2009;230(1):160-171. doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x.
24. Herrmann Howard C., Thourani Vinod H., Kodali Susheel K., et al. One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016;134(2):130-140. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022797.

25. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, et al. Results of Transfemoral or Transapical Aortic Valve Implantation Following a Uniform Assessment in High-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):303-311. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.032.
26. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1249-1256. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.053.
27. Hsu DK, Yang R-Y, Liu F-T. Galectins in apoptosis. *Methods Enzymol.* 2006;417:256-273. doi:10.1016/S0076-6879(06)17018-4.
28. Husser O, Núñez J, Núñez E, et al. Tumor marker carbohydrate antigen 125 predicts adverse outcome after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):487-496. doi:10.1016/j.jcin.2013.02.006.
29. Imai K, Okura H, Kume T, et al. C-Reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis. *Am Heart J.* 2008;156(4):713-718. doi:10.1016/j.ahj.2008.04.011.
30. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-1243.
31. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26(24):2714-2720. doi:10.1093/eurheartj/ehi471.
32. Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2008;17(2):63-70.
33. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(5):S45-S60. doi:10.1093/ejcts/ezs533.
34. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1782-1786. doi:10.1016/j.amjcard.2010.07.051.
35. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(6):385-396. doi:10.1111/1755-5922.12208.
36. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in

- adults. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2013;43(5):971-977. doi:10.1093/ejcts/ezt114.
37. Krumsdorf U, Chorianopoulos E, Pleger ST, et al. C-reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(6):282-286.
 38. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI): Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie*. 2016;10(5):282-300. doi:10.1007/s12181-016-0082-4.
 39. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232.
 40. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339(5):321-328. doi:10.1056/NEJM199807303390507.
 41. Liebetau C, Gaede L, Dörr O, et al. Release kinetics of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in a clinical model of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2014:34-37.
 42. Liebetau C, Gaede L, Kim W, et al. Early changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels after transcatheter aortic valve replacement and its impact on long-term mortality.
 43. Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress in Patients with Aortic Stenosis Undergoing Valve Replacement. *Heart Br Card Soc*. 2015;101(17):1382-1388. doi:10.1136/heartjnl-2015-307742.
 44. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052.
 45. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(7):571-588. doi:10.1515/CCLM.2001.093.
 46. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-839. doi:10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
 47. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1696-1704. doi:10.1056/NEJMoa1202277.

48. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
49. Michel P, Roques F, Nashef SAM, EuroSCORE Project Group. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2003;23(5):684-687; discussion 687.
50. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2130-2138. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.050.
51. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
52. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012;41(4):734-744; discussion 744-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043.
53. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
54. Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer M-J. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J*. 2012;20(12):494-498. doi:10.1007/s12471-012-0327-1.
55. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S23-42. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.056.
56. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014;46(3):400-408; discussion 408. doi:10.1093/ejcts/ezu033.
57. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015.

58. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1395-1398. doi:10.1056/NEJMe0807001.
59. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-147. doi:10.1056/NEJM199907153410302.
60. Panchal HB, Ladia V, Desai S, Shah T, Ramu V. A Meta-Analysis of Mortality and Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Following Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2013;112(6):850-860. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.015.
61. Pedrazzini GB, Masson S, Latini R, et al. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting in-hospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):749-754. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.055.
62. Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2008;4(2):242-249.
63. Potocki M, Mair J, Weber M, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to symptoms, severity, and left ventricular remodeling in patients with organic mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):559-564. doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.023.
64. Ribeiro HB, Urena M, Le Ven F, et al. Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014;113(5):851-859. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.038.
65. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(20):1988-1999. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.060.
66. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. M. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):882-883. doi:10.1016/S0195-668X(02)00799-6.
67. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1999;15(6):816-822; discussion 822-823.

68. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012;33(7):822-828. doi:10.1093/eurheartj/ehr061.
69. Ruparelia N, Latib A, Buzzatti N, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation from a Single High-Volume Center (The Milan Experience). *Am J Cardiol*. 2016;117(5):813-819. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.014.
70. Schaefer A, Treede H, Schoen G, et al. Improving outcomes: case-matched comparison of novel second-generation versus first-generation self-expandable transcatheter heart valves. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016;50(2):368-373. doi:10.1093/ejcts/ezw021.
71. Schiller W. Risiko-Scores in der Erwachsenen-Herz-Chirurgie. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. (August 2014):28(4):235-40.
72. Seetharaman J, Kanigsberg A, Slaaby R, Leffler H, Barondes SH, Rini JM. X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *J Biol Chem*. 1998;273(21):13047-13052.
73. Shahian DM, He X, Jacobs JP, et al. The Society of Thoracic Surgeons Isolated Aortic Valve Replacement (AVR) Composite Score: a report of the STS Quality Measurement Task Force. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):2166-2171. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.08.120.
74. Sharma UC, Pokharel S, Brakel TJ van, et al. Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-3128. doi:10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.
75. Sinning J-M, Ghanem A, Steinhäuser H, et al. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(11):1141-1149. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.009.
76. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510.
77. Spargias K, Polymeros S, Dimopoulos A, et al. The predictive value and evolution of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels following transcatheter aortic valve implantation. *J Intervent Cardiol*. 2011;24(5):462-469. doi:10.1111/j.1540-8183.2011.00654.x.

78. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: where do we stand? *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(9):1096-1110. doi:10.1177/2047487314552797.
79. Sundblad V, Croci DO, Rabinovich GA. Regulated expression of galectin-3, a multifunctional glycan-binding protein, in haematopoietic and non-haematopoietic tissues. *Histol Histopathol.* 2011;26(2):247-265. doi:10.14670/HH-26.247.
80. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Bull World Health Organ.* 1976;54(2):129-139.
81. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-2567. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
82. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2184-2194. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.014.
83. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J.* 2012;33(5):579-586. doi:10.1093/eurheartj/ehr492.
84. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2008;29(11):1463-1470. doi:10.1093/eurheartj/ehn183.
85. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451-2496. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
86. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, et al. Multicenter Evaluation of a Next-Generation Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2235-2243. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.026.
87. Webb JG, Altwegg L, Masson J-B, Al Bugami S, Al Ali A, Boone RA. A New Transcatheter Aortic Valve and Percutaneous Valve Delivery System. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(20):1855-1858. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.075.
88. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J.* 2005;26(10):1023-

1030. doi:10.1093/eurheartj/ehi236.
89. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):740-745. doi:10.1016/j.amjcard.2004.05.055.
90. Weber M, Hausen M, Arnold R, et al. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):321-327. doi:10.1016/j.ijcard.2007.07.174.
91. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(2):468-474; discussion 474-475. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.059.
92. Xu R-Y, Zhu X-F, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol JGC.* 2013;10(1):102-109. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.015.
93. Yang R-Y, Rabinovich GA, Liu F-T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:e17. doi:10.1017/S1462399408000719.
94. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J.* 2011;32(2):198-204. doi:10.1093/eurheartj/ehq339.

13. ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

14. DANKSAGUNG

Hiermit bedanke ich mich bei allen Personen, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Liebetrau für die Überlassung des Themas und der Gelegenheit unter seiner Verantwortung die Arbeit zu erstellen. Dank seiner geduldigen und qualifizierten Betreuung bei der Verarbeitung von Daten und statistischen Auswertungen konnte ich meine Arbeit vollenden.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Kerckhoff Klinik in Bad-Nauheim, die an der Gewinnung von Daten und Material beteiligt waren.

Auch an die Patientinnen und Patienten, die ihre Daten für diese Studie zur Verfügung gestellt haben gilt mein großer Dank.

Claudia Louisa Böhlermann und Regula Hütz danke ich besonders für eine hervorragende Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern und meiner Schwester, sowie bei allen anderen Wegbegleitern, die mich stets mit viel Geduld und Liebe unterstützen.