

**Evaluierung des prognostischen Potentials von Inflammationsmarkern
bei Patienten mit Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

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

vorgelegt von
Claudia Louisa Böhlemann
aus Siegen

Gießen 2020

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. med. Christoph Liebetrau

Gutachter: Prof. Dr. med. Hakan Akintürk

Tag der Disputation: 11.09.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Aortenklappenstenose als Form der Klappenvitien	2
1.1.1	Anatomie und Funktion der Aortenklappe.....	2
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.1.3	Diagnostik	3
1.1.4	Bedeutung der erworbenen Aortenklappenstenose	4
1.2	Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose	5
1.2.1	Transkatheter-Aortenklappenimplantation	5
1.2.1.1	Historik und Entwicklung.....	5
1.2.1.2	Technik.....	6
1.2.1.3	Indikation und Kontraindikation	8
1.2.1.4	Ergebnisse der TAVI.....	9
1.3	Aktuelle Scores zur Einstufung des Mortalitätsrisikos.....	9
1.3.1	STS-Score (Society of Thoracic Surgeons-Score).....	10
1.3.2	EuroScore I+II	11
1.3.3	German Aortic Valve Score (Aortenklappen/AKL-Score).....	12
1.3.4	American College of Cardiology TAVI-Score	13
1.4	Risikostratifizierung von TAVI-Patienten mit Biomarkern.....	13
1.4.1	Inflammationsmarker.....	14
1.4.2	Presepsin	15
1.4.3	Presepsin als Sepsismarker	16
1.4.4	Bedeutung von Presepsin bei TAVI.....	16
2	Patienten und Methodik	18
2.1	Patientenkollektiv	18
2.2	Untersuchungs- und Behandlungsablauf.....	18
2.3	Datenerhebung	18
2.3.1	Präinterventionelle Datenerfassung.....	18
2.3.2	Postinterventionelle Datenerfassung und Verlaufsbeobachtung.....	20
2.4	Labordiagnostik	20
2.4.1	Messung von Presepsin	20
2.5	Statistische Analyse.....	21
2.6	Ziel der Studie.....	21

3	Ergebnisse	22
3.1	Baseline-Charakteristika der Patienten	22
3.1.1	30-Tages-Mortalität	22
3.1.2	Ein-Jahres-Mortalität	24
3.2	Labormessungen und Risikoscores	26
3.2.1	Ergebnisse für die Labormessungen und Risikoscores.....	26
3.2.1.1	30-Tages-Mortalität.....	26
3.2.1.2	Ein-Jahres-Mortalität.....	26
3.2.1.3	Mediane Konzentrationen der Inflammationsmarker.....	27
3.2.2	Grenzwertbestimmungskurven (ROC-Analyse)	29
3.2.2.1	30-Tages-Mortalität.....	29
3.2.2.2	Ein-Jahres-Mortalität.....	30
3.3	Ergebnisse - transfemoraler Zugangsweg.....	33
3.3.1	Ergebnisse für die Labormessungen und Risikoscores	33
3.3.1.1	30-Tages-Mortalität.....	34
3.3.1.2	Ein-Jahres-Mortalität.....	34
3.3.2	Grenzwertbestimmungskurven (ROC-Analyse).....	36
3.3.2.1	30-Tages-Mortalität.....	36
3.3.2.2	Ein-Jahres-Mortalität.....	37
3.4	Ergebnisse - transapikaler Zugangsweg	40
3.4.1	Ergebnisse für die Labormessungen und Risikoscores	40
3.4.1.1	30-Tages-Mortalität.....	41
3.4.1.2	Ein-Jahres-Mortalität.....	41
3.4.2	Grenzwertbestimmungskurven (ROC-Analyse).....	43
3.4.2.1	30-Tages-Mortalität.....	43
3.4.2.2	Ein-Jahres-Mortalität.....	44
3.5	Überlebenszeitanalyse und Cox-Regressionsanalyse	47
4	Diskussion.....	50
4.1	Risikoscores	50
4.1.1	Entwicklung und Nachteile der Risikoscores	50
4.2	Inflammationsmarker zur Risikostratifizierung	52
4.2.1	CRP und hs-CRP	53
4.2.2	IL-6.....	54
4.2.3	PCT.....	54
4.2.4	Presepsin	55

4.3	Zugangswege im Vergleich	55
4.3.1	Transfemoraler und transapikaler Zugangsweg.....	56
4.4	Limitationen der Arbeit	57
4.5	Ausblick	57
4.6	Schlussfolgerungen.....	57
5	Zusammenfassung.....	59
6	Summary	60
7	Abkürzungsverzeichnis	61
8	Abbildungsverzeichnis	63
9	Tabellenverzeichnis	65
10	Literaturverzeichnis (numerisch).....	67
11	Literaturverzeichnis (alphabetisch).....	74
12	Erklärung zur Dissertation.....	81
13	Danksagung	82

1 Einleitung

Die Prävalenz der hochgradigen Aortenklappenstenose (AS) liegt bei circa 3% der Bevölkerung im Alter von über 75 Jahren. (1) Somit stellt die AS das häufigste behandlungsbedürftige Vitium in der Bevölkerung dar. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der primär degenerativen Ätiologie wird die Anzahl von Patienten mit AS in Zukunft weiter zunehmen. (2)

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation („*transcatheter aortic valve implantation*“ – TAVI) ist dem operativen Klappenersatz bei älteren Patienten mit hohem und mittlerem Operationsrisiko überlegen. (3) Dennoch zeigt sich insbesondere bei multimorbiden Patienten eine hohe postprozedurale Ein-Jahres-Mortalität von bis zu 24%. (4)

Bisher wird das operative Risiko mit Hilfe von Risikoscores¹ abgeschätzt. Allerdings sind die sich in der klinischen Anwendung befindlichen Scores nur zum Teil für TAVI-Patienten validiert. Weiterhin ist die postinterventionelle Risikostratifizierung mit Hilfe dieser Scores ungenau. (5–7) Von daher ist die Verbesserung der präinterventionellen Risikostratifizierung von TAVI-Patienten eine vordringliche Herausforderung. Die Verbesserung kann bspw. durch die zusätzliche Bestimmung von Biomarkern wie Troponinen, natriuretischen Peptiden oder dem C-reaktiven Protein (CRP) realisiert werden, wie es für verschiedene kardiale Erkrankungen bereits demonstriert wurde. (8,9)

In diesem Zusammenhang zeigt sich, dass Inflammationsmarker wie das sCD14-ST²-Protein, auch Presepsin genannt, Procalcitonin (PCT), „*High Sensitivity*“ (hs) – CRP, CRP und Interleukin-6 (IL-6) Marker mit prognostischer Wertigkeit sind. (8,10–12) Presepsin ist zum einen aus der Sepsisdiagnostik bekannt. (10) Zum anderen gibt es Hinweise auf die prädiktive Wertigkeit von Presepsin hinsichtlich postoperativer Infektionen und Mortalität. (11,12)

Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit die diagnostische und prognostische Wertigkeit von Inflammationsmarkern bei Patienten, welche sich einer TAVI unterziehen, evaluiert und ein mögliches präinterventionelles Nutzen von Biomarkern in Kombination mit etablierten Risikoscores untersucht werden. Als Basis dieser Untersuchung dient eine prospektive Beobachtungsstudie, in der die Blutkonzentrationen der Entzündungsparameter vor der TAVI gemessen und die Patienten für ein Jahr nachbeobachtet wurden.

¹ STS-Score, EuroScore I+II, German AV-Score, ACC TAVI-Score

² soluble CD14 subtype

1.1 Die Aortenklappenstenose als Form der Klappenvitien

1.1.1 Anatomie und Funktion der Aortenklappe

Die Aortenklappe (AK) besteht aus drei halbmondförmigen Taschen („*Valvula semilunaris dextra, sinistra et septalis*“), die aus Duplikaturen des Endokards gebildet werden. Sie verbindet den linken Ventrikel mit der Aorta ascendens. Jede Tasche ist zum Herzen hin eingebuchtet und kann mit Blut gefüllt werden. Die AK wird passiv durch die während der Herzaktion wechselnden Druckverhältnisse zu Beginn der Systole geöffnet und schließt mit dem hörbaren zweiten Herzton endsystolisch. Durch den Schluss der Taschenklappe wird ein Rückfluss des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel während der Diastole verhindert. Ist dieser Mechanismus gestört, spricht man von einer Aortenklappeninsuffizienz. Kann die Klappe nicht vollständig geöffnet werden, liegt eine AS vor.

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Der häufigste Grund für die Entstehung der AS bei Erwachsenen in der westlichen Welt ist die degenerative Veränderung mit Kalzifizierung der Klappe. Durch das Vorliegen von atherosklerotischen Risikofaktoren³ wird der zur Verkalkung führende Entzündungsprozess begünstigt. Als Folge einer Endotheldysfunktion mit Lipidablagerungen kommt es zur Plaquebildung, die zu einer Verhärtung der Arterienwand und einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes führt. Der so entstehende systolische Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta wird durch konzentrische Hypertrophie des Myokards vorübergehend ohne Veränderung des Herzzeitvolumens (HZV⁴) kompensiert. Kommt dieser Kompensationsmechanismus zum Erliegen, nimmt die Funktion des linken Ventrikels ab, das HZV sinkt und die AS kann symptomatisch werden.

Des Weiteren kann die AS kongenital (am häufigsten als bikuspidale AK) als Folge einer rheumatischen Erkrankung oder nach einer chronischen inflammatorischen Klappenschädigung z. B. im Rahmen einer Endokarditis auftreten. (1,13,14)

³ Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, familiäre Prädisposition

⁴ HZV=Schlagvolumen x Herzfrequenz

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik der AS stützt sich auf die Erhebung der Anamnese, die körperliche Untersuchung mit Auskultation der Herzaktion, das Elektrokardiogramm (EKG), die Echokardiographie und evtl. eine Röntgendiagnostik. Die Linksherzkatheterisierung mit Darstellung der Koronarien dient zur Komplettierung der präoperativen bzw. präinterventionellen Diagnostik, wenn sich echokardiographisch eine hochgradige AS zeigt. Die Hauptsymptome der zunehmenden Obstruktion der Klappenöffnungsfläche (KÖF) sind Belastungsdyspnoe, Angina pectoris (AP), Synkopen und eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit. Im Spätstadium können periphere Zyanosen, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und Lungenödeme sowie schwere pulmonale Hypertonien mit Rechtsherzinsuffizienz auftreten.

Bei der körperlichen Untersuchung kann ein „*Pulsus parvus et tardus*“ (verspäteter und schwacher Puls) sowie ein „Zittern“ über den Karotiden, häufig linksbetont, oder der Aorta zu tasten sein. Der Herzspitzenstoß ist aufgrund der linksventrikulären Hypertrophie nach lateral verlagert. Charakteristisch für die AS ist ein systolisches, spindelförmiges (*crescendo – decrescendo*), niederfrequentes, raues, reibendes Austreibungsgeräusch zwischen dem ersten und zweiten Herzton mit *Punctum maximum* im zweiten Interkostalraum (ICR) rechts parasternal. Eine Ausstrahlung dieses Geräuschs in beide Karotiden und ins Jugulum ist möglich. Mit zunehmender Kalzifizierung ist der Klappenschlusston (2. Herzton) schwächer zu hören. Ein dritter und vierter Herzton sind bei fortgeschrittener Degeneration der AS auskultierbar. Sie entstehen aufgrund der Dilatation und Funktionseinschränkung des linken Ventrikels (3. Herzton) bzw. der Hypertrophie und des erhöhten enddiastolischen Drucks (4. Herzton). Bei der kongenitalen bikuspidalen AS ist ein frühsystolisches „Klicken“ wahrnehmbar. Im EKG lassen sich meist Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie wie ein überdrehter Linkstyp und ein positiver Sokolow-Lyon-Index⁵ finden. Das EKG gibt keine Auskunft über das Ausmaß der Stenose. (13)

Mit der Echokardiographie kann die Kalzifizierung der Klappe beurteilt und die Flussgeschwindigkeit über der AK sowie die KÖF per „*continuous-wave*“ – Dopplermessung bestimmt werden. Zusätzlich kann die Ausdehnung der Hypertrophie des linken Ventrikels erfasst werden. Die Echokardiographie ist der Goldstandard für die Beurteilung der AS. (15)

Eine hochgradige AS ist gekennzeichnet durch eine KÖF von $<1,0\text{cm}^2$, einem KÖF-Index von $<0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$ Körperoberfläche, einer Blutflussgeschwindigkeit von $>4,0\text{m/s}$,

⁵ positiver Sokolow-Lyon-Index: $S(V1 \text{ oder } V2) + R(V5 \text{ oder } V6) \geq 3,5\text{mV}$

einem mittleren systolischen Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens von $>40\text{mmHg}$ oder einem Geschwindigkeitsquotienten (Flussgeschwindigkeit nach der Stenose / Flussgeschwindigkeit vor der Stenose) von $<0,25$. (16) Eine mittelgradige AS weist eine KÖF von $1,0\text{-}1,5\text{cm}^2$ auf, eine leichtgradige eine KÖF von $1,5\text{-}2,0\text{cm}^2$.

Im Thoraxröntgenbild sind die Kalzifizierung der AK in der Seitenansicht und eine Ektasie der Aorta ascendens fast immer zu erkennen. Zusätzlich kann bei vorliegender Hypertrophie ohne Dilatation eine leichte Dorsalverlagerung im Seitenbild und eine Abrundung der Herzspitze in der a.-p.-Aufnahme⁶ nachgewiesen werden. Im fortgeschrittenen Stadium zeigt das Röntgenbild Zeichen der zunehmenden Dilatation in Form von pulmonaler Stauung, Vergrößerung der linken und rechten Herzhöhlen sowie der Pulmonalarterien.

Die Linksherzkatheterisierung mit Passage der AK wird als Zusatzdiagnostik genutzt. Sie ist indiziert, wenn mehrere Herzklappen erkrankt sind, bei jungen beschwerdefreien Patienten mit nicht kalzifizierender kongenitaler AS und bei Verdacht auf eine sub- oder supravulväre Obstruktion. Die kombinierte Links-Rechts-Herzkathetermessung ermöglicht die Berechnung der KÖF. Außerdem wird die Koronarangiographie genutzt, um eine zusätzliche koronare Herzkrankheit (KHK), die oft als Begleiterkrankung bei Patienten mit AS vorliegt, zu diagnostizieren und nachfolgend die Therapie zu planen. (13,16)

1.1.4 Bedeutung der erworbenen Aortenklappenstenose

Eine AS kann aufgrund des Kompensationsmechanismus lange Zeit unentdeckt bleiben. Ab einer KÖF von etwa $1,0\text{cm}^2$ bekommt das Krankheitsbild klinische Bedeutung. Sobald Symptome auftreten, ist ein Klappenersatz indiziert. (13) Eine medikamentöse Therapie hat keinen kurativen Effekt. (16) Somit führt eine Nichtbehandlung im Sinne einer operativen oder interventionellen Therapie letztendlich zum Tod. Die durchschnittliche Dauer von Symptombeginn bis zum Tod betrug vor Einführung der Aortenklappenchirurgie drei Jahre, wenn AP-Beschwerden und/oder Synkopen vorlagen bzw. zwei Jahre bei Dyspnoe und lediglich eineinhalb bis zwei Jahre bei Herzinsuffizienz. (13) Die Mortalität in den ersten sechs Monaten nach Einsetzen der ersten Symptome liegt bei ca. 10%. (1)

⁶ a.-p.-Aufnahme: Strahlengang von anterior nach posterior durch den Patienten

1.2 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose

Die therapeutischen Möglichkeiten der symptomatischen AS umfassen den chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) und die TAVI. Die perkutane Aortenklappenvalvuloplastie und die konservative Behandlung haben ausschließlich palliativen Charakter. Aufgrund der hohen Restenoserate wird die Valvuloplastie nur noch als sogenannte „*bridge to operability*“ angewendet. (13) In der konservativen Therapie kommen Statine zum Einsatz, die das Fortschreiten degenerativ kalzifizierter AS hemmen. Zusätzlich sollten Leistungssport, starke körperliche Anstrengung, Dehydratation und Hypovolämie vermieden werden.

1.2.1 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1.2.1.1 Historik und Entwicklung

Die erste transfemorale TAVI wurde in Rouen/Frankreich am 16. April 2002 von Dr. Alain Cribier, Helene Eltchaninoff und Christophe Tron durchgeführt. Behandelt wurde ein 57-jähriger Patient mit hochgradiger AS und vielen Komorbiditäten, wobei die TAVI als letzter lebensrettender Versuch in Betracht gezogen wurde. Als Prothese wurde eine ballonexpandierende Klappe aus Rinderperikard von NuMed®⁷ verwendet. Nach erfolgreicher Implantation starb der Patient 17 Wochen nach dem Eingriff an einer Sepsis. (17,18)

Nachfolgende Forschungs- und Studienergebnisse (REVIVE⁸, PARTNER⁹) zeigten eine Nichtunterlegenheit der TAVI gegenüber dem offen-chirurgischen AKE, so dass die „U.S. Food and Drug Administration“ im Jahr 2007 die TAVI als Standardverfahren bei Patienten mit hohem Operationsrisiko anerkannte. Im Jahr 2012 wurde die TAVI in den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) berücksichtigt. (17)

Mit knapp 16.000 Eingriffen in Deutschland im Jahr 2015 ist die TAVI zu einem Routineeingriff geworden und hat den chirurgischen AKE mit 11.000 Operationen in der Anzahl überholt. (20)

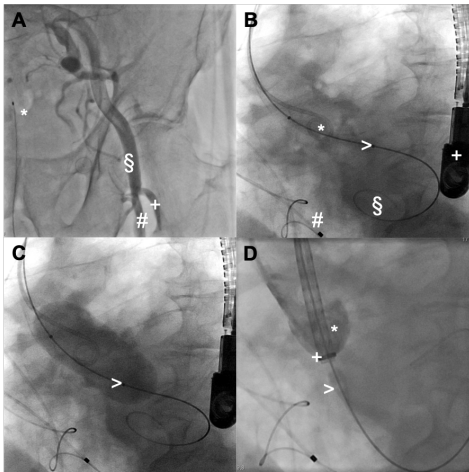
⁷ **NuMed:** seit 1982 Entwicklung, Herstellung und Auslieferung von kardiovaskulären medizinischen Produkten

⁸ **REVIVE/REVIVAL:** percutaneous Endovascular Implantation of VALves, untersucht die Klappenimplantationstechnik (19)

⁹ **PARTNER:** Placement of Aortic Transcatheter Valve, weltweit erste prospektive randomisierte Kontrollstudie über TAVI, vergleicht TAVI mit offen-chirurgischer OP (PARTNER A) bzw. mit medikamentöser Therapie (PARTNER B)

1.2.1.2 Technik

Bei der TAVI wird die Aortenklappenprothese in zusammengefaltetem Zustand über einen Katheter unter Röntgendurchleuchtung in den Aortenannulus eingebracht und dort entfaltet. Die Zugänge sind möglich über die Arteria femoralis (transfemorale), den Apex cordis (transapikal), direkt über die Aorta (transaortal) oder die Arteria axillaris bzw. Arteria subclavia. Die beiden zuletzt genannten Zugangswege werden nur in Ausnahmefällen gewählt. Der Standardzugang ist in mehr als 70% der Fälle der transfemorale Zugang (21), über den der Eingriff bevorzugt in Lokalanästhesie durchgeführt wird. Für die transapikale Variante sind eine linkslaterale Thorakotomie sowie Vollnarkose erforderlich. (22)

**Abbildung 1:****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

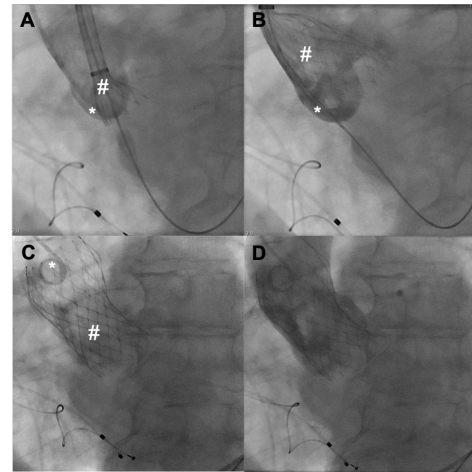
> distaler Ballonmarker

D: Positionierung der selbstexpandierenden AK-prothese

* Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche

+ noch nicht entfaltete AK-Prothese

> nose cone des Delivery-Systems

**Abbildung 2:****A-B: stufenweises Freisetzen der AK-Prothese**

* Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche

AK-Prothese

C: komplett freigesetzte AK-Prothese

* Pigtail-Katheter im proximalen Prothesen-Abschnitt

AK-Prothese

D: abschließende Aortographie

Abbildungen 1 und 2: Transfemorale Implantation einer selbstexpandierenden AK-Prothese

Es gibt zwei Arten von Prothesen: die selbst-expandierenden und die ballon-expandierenden Klappen. Bei der Implantation von ballon-expandierenden Prothesen wird zur exakten Positionierung das linksventrikuläre Schlagvolumen durch schnelle Schrittmacherstimulation (sogenanntes „rapid pacing“) herabgesetzt. Somit wird einer Prothesendislokation während der Implantation durch die Systole mit entsprechendem Schlagvolumen entgegengewirkt. (23)

Um einen reibungslosen Ablauf und eine optimale Patientenversorgung mit Vermeidung oder Behandlung möglicher Komplikationen¹⁰ zu gewährleisten, sollte ein interdisziplinäres Herzteam, bestehend aus Mitarbeitern der Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie, zur Verfügung stehen. (15)

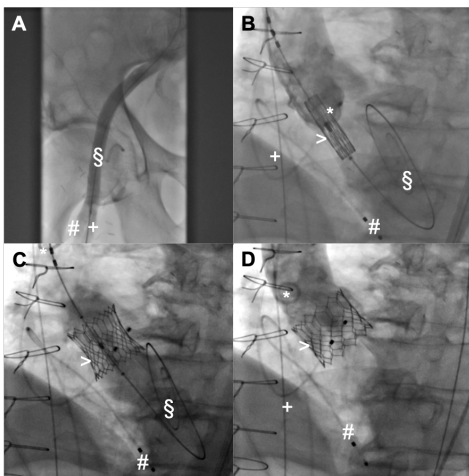


Abbildung 3:

A: Darstellung der Beckenbeinachse

* Dauerkatheter in der Blase

§ A. femoralis communis

+ A. femoralis superficialis

A. femoralis profunda

B: Platzierung der AK-Prothese

* Pigtail-Katheter im Aortenbulbus

> AK-Prothese

§ Superstiff-Draht im linken Ventrikel

+ Safety-Draht in der Vena cava superior

passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel

C: Implantation der AK-Prothese

> Insufflation des Ballons expandiert die Prothese

§ Superstiff-Draht im linken Ventrikel

passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel

D: abschließende Aortographie

* Pigtail-Katheter oberhalb der Prothese

> AK-Prothese

+ Safety-Draht in der Vena cava superior

passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel

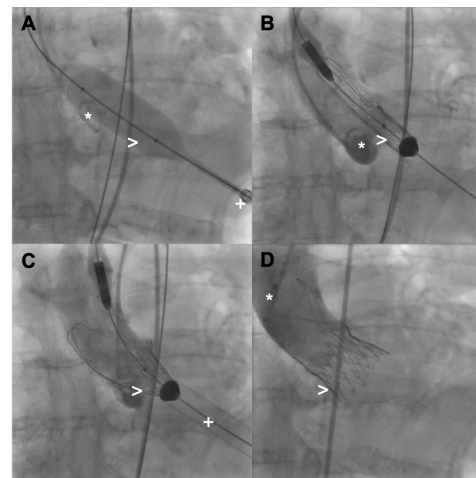


Abbildung 4:

A: Transapikale AK-Valvuloplastie

* Pigtail-Katheter im Aortenbulbus

Superstiff-Draht

> Valvuloplastieballon

+ transapikale Schleuse

B: Platzierung der AK-Prothese

* Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche

> AK-Prothese

C: stufenweises Freisetzen der Prothese

> AK-Prothese

+ transapikale Schleuse

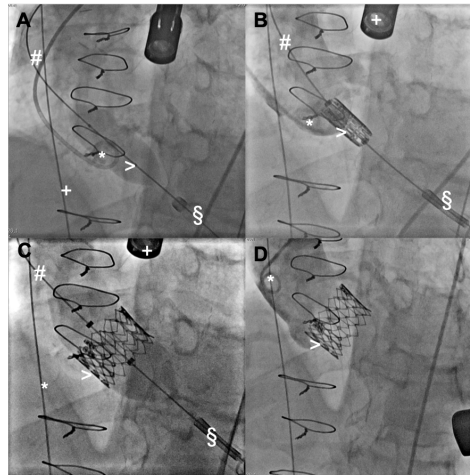
D: freigesetzte AK-Prothese mit abschließender Aortographie

* Pigtail-Katheter oberhalb der Prothese

> AK-Prothese

Abbildungen 3 und 4: Transfemorale Implantation einer ballonexpandierenden AK-Prothese und transapikale Implantation einer selbstexpandierenden AK-Prothese

¹⁰ siehe 1.2.1.5. Ergebnisse der katheterassoziierten perkutanen Intervention

**Abbildung 5:****A: transapikale AK-Valvuloplastie**

* Pigtail-Katheter im Aortenbulbus

Superstiff-Draht

> Valvuloplastieballon

+ Safety-Draht in der Vena cava superior

§ transapikale Schleuse

B: Platzierung der AK-Prothese

* Pigtail-Katheter in der non-koronaren Tasche

> AK-Prothese

Superstiff-Draht

§ transapikale Schleuse

C: Freisetzen der Prothese

Superstiff-Draht

> AK-Prothese

* Safety-Draht in der Vena cava superior

§ Delivery-System der Prothese

D: freigesetzte AK-Prothese mit abschließender Aortographie

* Pigtail-Katheter oberhalb der Prothese

> AK-Prothese

Abbildung 5: Transapikale Implantation einer ballonexpandierenden AK-Prothese

1.2.1.3 Indikation und Kontraindikation

Die TAVI ist indiziert bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS, die ein hohes¹¹ oder mittleres¹² peri- und postoperatives Risiko aufweisen. Der offenchirurgische AKE ist weiterhin Therapie der Wahl bei Patienten mit niedrigem Risiko¹³, da in dieser Gruppe noch keine Ergebnisse bzgl. der Überlegenheit von TAVI gegenüber dem operativen Ersatz vorliegen. Im Einzelfall, bedingt durch klinische oder anatomische Faktoren, kann eine transkathetergestützte Implantation auch hier durchgeführt werden. Unabhängig vom Risikoscore stellt das Patientenalter von ≥ 85 Jahren eine Indikation für

¹¹ STS-Score $>8\%$ oder log. EuroSCORE $>20\%$, siehe 1.3. Aktuelle Scores zur Einstufung des Mortalitätsrisikos

¹² STS-Score $\geq 4-8\%$ oder log. EuroSCORE $\geq 10-20\%$

¹³ STS-Score $<4\%$ oder log. EuroSCORE $<10\%$

die TAVI dar. (6) Des Weiteren werden kardial voroperierte Patienten mit erhöhtem OP-Risiko und Patienten mit degenerierten Aortenklappenbioprothesen („*valve-in-valve*“) mit der kathetergestützten Intervention behandelt. (24,25)

1.2.1.4 Ergebnisse der TAVI

Die Überlebensrate von TAVI-Patienten beträgt nach drei Jahren 70-80%. Die periprozedurale Mortalität liegt inzwischen bei weniger als 2%, die Mortalität nach 30 Tagen bei 12% und die Ein-Jahres-Mortalität bei bis zu 24% im Vergleich zur offenchirurgischen Variante mit 29%. (4,25,26)

Zu den Hauptkomplikationen der TAVI zählen mit 10-15% Komplikationen am Zugangsweg (Dissektion, Perforation, Verschluss), myokardiale Ischämie (2-11%), kardiogener Schock, Obstruktion von Koronararterien (<1%), akutes Nierenversagen (1,4-1,9%) und Apoplex (3-9%). Nach erfolgreicher Klappenimplantation sind paravulväre Insuffizienzen (0,3-7%) sowie die Entstehung eines atrioventrikulären Blockbildes (4-65%) bis hin zur Schrittmacherindikation (6-27%) möglich. In 0,4-1,3% der Fälle ist während einer transfemoral durchgeführten TAVI eine herzchirurgische Konversion notwendig, um die häufig akut lebensbedrohlichen Komplikationen wie Anulusruptur, Aortendissektion, Ventrikelperforation, Perikardtampnade, Koronarobstruktionen oder Embolisationen der Klappenprothese zu behandeln. (6,25)

1.3 Aktuelle Scores zur Einstufung des Mortalitätsrisikos

Gegenwärtig werden Scores zur periinterventionellen Risikostratifizierung bei TAVI-Patienten eingesetzt. Sie quantifizieren anhand von festgelegten Faktoren und mathematischen Modellen die individuelle Wahrscheinlichkeit für definierte Endpunkte (Morbidity, Mortalität). Zum einen dienen sie der besseren Einschätzung des Risikos vor und bis zu 30 Tage nach den Eingriffen, zum anderen ermöglichen sie den Vergleich von Ergebnissen unterschiedlicher Einrichtungen. (27) Die nachfolgend vorgestellten vier Scores unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Datengrundlage, der Art der Berechnung und der Definition des vorhergesagten Risikos.

In den Score-Modellen sind aufgrund der geringen Prävalenz seltene Komorbiditäten wie z.B. Gerinnungsstörungen, Gefäßanomalien, Kollagenosen oder chronische Infektionskrankheiten nicht erfasst. Dies hat für den Vergleich von unterschiedlichen Score-Systemen aufgrund der hohen Fallzahlen keine starken Auswirkungen, ist jedoch für die individuelle Risikoabschätzung relevant. (28)

1.3.1 STS-Score (Society of Thoracic Surgeons-Score)

Die „*Society of Thoracic Surgeons National Database*“ ist 1989 in den USA etabliert worden. Das ursprüngliche Ziel war es, mithilfe des STS-Scores unterschiedliche Patienten-Populationen von verschiedenen Einrichtungen miteinander zu vergleichen. Mittlerweile hat die STS die größte klinische Datenbank ihrer Art. Der entwickelte Score wird bei der Risikoeinschätzung in Bezug auf Mortalität und Morbidität bei operativen kardialen Eingriffen eingesetzt. Es gibt drei Modelle mit weiteren Untergruppen, die seit 2007 für die statistische Berechnung verwendet werden: das CABG-Modell („*Coronary Artery Bypass Grafting*“), das Klappenmodell mit den Untergruppen AKE, Mitralklappenersatz und Mitralklappenreparatur sowie das kombinierte Modell, das aus dem Klappenmodell mit seinen Untergruppen plus jeweils CABG besteht. Als Grundlage für die Berechnung dienen die Aufzeichnungen über kardiale Eingriffe von 2002 bis 2006. Die Gültigkeit der Modelle beschränkt sich auf Patienten zwischen 18 und 110 Jahren, von denen Geschlecht und Alter bekannt sein müssen.

Um den STS-Score zu berechnen, müssen möglichst viele Angaben zum Patienten und Untersuchungsergebnisse vorliegen.¹⁴ Ist eine Information nicht bekannt oder liegt ein Wert nicht vor, wird automatisch von der Kategorie mit dem geringsten Risiko ausgegangen. Ausgegeben werden Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten von neun Endpunkten, welche in Tabelle 1 aufgeführt sind. (29,30)

¹⁴ Informationen über den Patienten, um den STS-Score zu berechnen: Art des Eingriffs, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ejektionsfraktion, Herzinsuffizienz, Ethnie, Nierenstatus mit Kreatinin-Wert, kardiale Symptome, Klappenstatus vor und nach dem Eingriff, Herzrhythmusstörung, Risikofaktoren (chronische Lungenerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, pAVK, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Immunsuppression, Endokarditis), KHK, Status des Eingriffs, Ereignisse während des Eingriffs (Reanimation, kardiogener Schock, intraaortale Ballonpumpe, Medikamente), vorherige kardiale Eingriffe

Tabelle 1: Endpunkte für die Berechnung des STS-Scores

Endpunkt	Erläuterung
operative Mortalität	Es sind alle Todesfälle gemeint, die während des Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 30 Tagen postoperativ nach Entlassung stattfinden.
Apoplexia cerebri	Postoperativ tritt ein über 24 Stunden anhaltender cerebraler Apoplex auf.
Nierenversagen	Nach dem Eingriff liegt eine neu aufgetretene Dialysepflicht vor oder der Patient weist einen erhöhten Kreatinin-Wert auf.
langanhaltende Beatmung	Der Patient ist über 24 Stunden postoperativ beatmungspflichtig.
sternale Wundinfektion	Innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff oder während des Krankenhausaufenthaltes wird eine tiefe sternale Wundinfektion oder eine Mediastinitis nachgewiesen.
erneute Operation	Der Patient muss erneut aufgrund von Komplikationen operiert werden.
Morbidität oder Mortalität	Dieser Endpunkt bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der oben genannten Aspekte.
kurzer Krankenhausaufenthalt	Der Patient wird innerhalb von fünf Tagen nach dem Eingriff entlassen.
langer Krankenhausaufenthalt	Der Patient kann aufgrund seines Gesundheitszustands nicht innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Eingriff entlassen werden.

Der STS-Score ist dem EuroScore hinsichtlich der Risikoabschätzung in Bezug auf die Mortalität bei TAVI überlegen und sollte bevorzugt eingesetzt werden. (7,31)

1.3.2 EuroScore I+II

Das „*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation I*“ (EuroScore I) wurde 1999 mit dem Ziel publiziert, das Mortalitätsrisiko innerhalb von 30 Tagen nach einer kardialen Operation anhand von objektiven Risikofaktoren vorherzusagen. Grundlage für die Stratifizierung waren Daten von Patienten, die aus acht europäischen Ländern 1995 zusammengetragen wurden. Es gibt zwei Methoden, um den EuroScore I zu berechnen: Die additive Variante zählt eine festgelegte Punktzahl für vorliegende Faktoren¹⁵ zusammen und gibt einen Endwert aus, der einer Risikogruppe zugeordnet wird. Sechs und mehr Punkte entsprechen einem hohen, drei bis fünf einem mittleren und null bis zwei einem geringen Risiko. Bei der logistischen Methode werden die

¹⁵ Faktoren: Alter, Geschlecht, chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), extrakardiale Arterienerkrankung, neurologische Erkrankung, vorangegangene Perikarderöffnung, Kreatinin-Wert, akute Endokarditis, präoperativ Intensivpatient, Ejektionsfraktion, frischer Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie, Status des Eingriffs

Angaben anhand eines Regressionsmodells¹⁶ verrechnet und als Prozentwert für die Wahrscheinlichkeit der frühen Mortalität ausgegeben. (29,32,33)

Im Laufe der Jahre wiesen verschiedene Studienergebnisse eine durch den EuroScore I zu hoch berechnete postoperative Mortalität nach. Zudem liefert der logistische Score teils höhere Werte als der additive. (34) Aus diesen Gründen wurde auf der Versammlung der „European Association for Cardiothoracic Surgery“ in Lissabon 2011 der EuroScore II als Aktualisierung und Anpassung des ersten EuroScores an die sich wandelnde Bevölkerung eingeführt. Er besteht aus präzisierten Risikofaktoren, bezieht sich auf Patientendaten aus Nord- und Südamerika, Europa sowie Asien und berücksichtigt bspw. die renale Kreatininclearance, die NYHA- und CCS-Klassifikation¹⁷ sowie das Vorhandensein eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die Basis zur Berechnung bildet ein logarithmisches Regressionsmodell. Es gibt drei Risikogruppen, denen die Patienten je nach berechnetem EuroScore II zugeordnet werden: Ein Endwert von bis zu 4% entspricht einem niedrigen, 4-9% einem mittleren und >9% einem hohen Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ zu versterben. (35–37) Da sich die Operationstechniken weiterentwickeln und sich die Bevölkerung im stetigen Wandel befindet, wird eine regelmäßige Modifizierung bzw. Aktualisierung des EuroScores erforderlich sein.

1.3.3 German Aortic Valve Score (Aortenklappen/AKL-Score)

Der AKL-Score ist speziell für Patienten über 18 Jahre mit Indikation für einen AKE in Deutschland entwickelt worden. Er gibt das Risiko an, während der Hospitalisierung aufgrund eines isolierten AKEs zu versterben. Als Grundlage dienen Daten von ca. 11.000 Fällen aus dem Jahr 2008: 500 TAVI-Eingriffe und 10.500 offen-chirurgisch durchgeführte Operationen. Da sich die Anzahl der durchgeführten TAVIs in Deutschland in den letzten Jahren drastisch erhöht hat, ist die zugrundeliegende Datenbasis 2011 und 2012 um insgesamt 7.000 TAVI-Fällen und 10.200 offen-chirurgischen AKEs erweitert und das Modell zur Berechnung des AKL-Scores an die neuen Werte angepasst worden. Um den Endwert zu bestimmen, werden festgelegten

¹⁶ Mortalitätsrisiko: $e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}$ (32)

¹⁷ siehe 2.3.1 Präinterventionelle Datenerfassung

Risikofaktoren¹⁸ Regressionskoeffizienten zugeordnet und in die Formel zur Berechnung¹⁹ eingesetzt. (28,38)

1.3.4 American College of Cardiology TAVI-Score

Der „American College of Cardiology (ACC) TAVI-Score“ gibt die Wahrscheinlichkeit eines Patienten an, während des Krankenhausaufenthaltes nach einer durchgeführten TAVI zu versterben. Er ist Ende 2016 vom „American College of Cardiology“ in Zusammenarbeit mit der „Society of Thoracic Surgeons“ veröffentlicht worden. Anhand von 21.000 Datensätzen aus dem „STS/ACC Transcatheter Valve Replacement“ - Register von November 2011 bis Oktober 2014, die sich ausschließlich auf in den USA durchgeführte TAVI-Eingriffe beziehen, ist der Risikokalkulator entwickelt worden. Er ist somit der erste Mortalitätsprädiktor, dessen Berechnung sich einzig auf die Patientendaten von durchgeführten TAVIs bezieht. Mathematische Grundlage ist eine logistische Regressionsformel, in die den Risikofaktoren²⁰ zugeordnete Werte eingesetzt werden. (39,40)

1.4 Risikostratifizierung von TAVI-Patienten mit Biomarkern

Verschiedene Biomarker sind bereits im Hinblick auf die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten untersucht worden. (8,9) Häufig untersuchte Biomarker sind die kardialen Troponine I und T sowie die natriuretischen Peptide (BNP und NT-proBNP). (9,41–44) Hinsichtlich der Risikostratifizierung von TAVI-Patienten mit Troponin gibt es widersprüchliche Ergebnisse. (41,42) Zum einen zeigen erhöhte präinterventionell gemessene Troponinwerte (hochsensitiv-gemessenes kardiales Troponin T – hs-cTNT) eine Assoziation mit erhöhter Mortalität im ersten Jahr nach TAVI. Zum anderen gibt es Publikationen, welche für erhöhte postinterventionelle Troponinwerte einen (41) bzw. keinen Zusammenhang mit der Verlaufsmortalität aufzeigen. (42) Hier muss darauf hingewiesen werden, dass zwischen transapikalem und transfemoralem Zugangsweg unterschieden werden muss. Die transapikale TAVI zeigt durch die zugangsbedingte myokardiale Verletzung deutlich höhere Troponinwerte. (42,43) Weiterhin wurden in den

¹⁸ Faktoren: Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 21 Tage), kritischer präoperativer Status, pulmonalarterielle Hypertonie, Herzrhythmus, Ejektionsfraktion, Endokarditis, Reoperation an Herz oder Aorta, arterielle Gefäßerkrankung, COPD, präoperative Dialyse oder Niereninsuffizienz, Status des Eingriffs

¹⁹ Formel zur Berechnung der Hospitalmortalität:
$$P = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}$$
 (28)

²⁰ Faktoren: Alter, Geschlecht, Ethnie, Serumkreatinin, Dialysepflicht, Herzinsuffizienz, COPD, Art des Zugangs, Herzstillstand in den letzten 24h, kardiogener Schock in den letzten 24h, positiv inotrop wirkende Medikation, Herzunterstützungssystem

verschiedenen Arbeiten über Troponine bei TAVI unterschiedlich sensitive Troponintests eingesetzt, was den direkten Ergebnisvergleich einzelner Publikationen herausfordernd gestaltet, wenn nicht gar unmöglich macht. (41–44)

Natriuretische Peptide („*brain natriuretic peptide*“ – BNP) besitzen bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen diagnostische als auch prognostische Wertigkeit. Es konnte gezeigt werden, dass das Polypeptid BNP prädiktiv für die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI als auch für die Ein-Jahres-Mortalität ist. Hohe prä- und postinterventionelle BNP-Werte korrelieren mit erhöhter Sterblichkeit nach TAVI. (9,45) Allerdings zeigen Ergebnisse einer multivariaten Analyse, die im Rahmen der Entwicklung eines Risiko-Algorithmus für die Mortalität nach TAVI durchgeführt wurde, dass sowohl die Troponin- als auch die BNP-Werte im Vergleich zu anderen Merkmalen wie z.B. die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ihre Signifikanz hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion verlieren. (46)

1.4.1 Inflammationsmarker

Eine weitere Möglichkeit, das Risiko von Patienten laborchemisch zu evaluieren, ist die Messung von Inflammationsmarkern. Hierbei muss zwischen einer vorliegenden Infektion und dem sogenannten „*Systemic Inflammatory Response Syndrome*“– SIRS unterschieden werden. Beide Entitäten sind mit einer erhöhten Sterblichkeit nach operativen und minimalinvasiven Eingriffen assoziiert. (47,48)

Das IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches aus 184 Aminosäuren besteht und hauptsächlich von Makrophagen produziert wird. IL-6 stimuliert die Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen wie bspw. CRP. (49) Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit korrelieren die IL-6-Konzentrationen zu Beginn einer Infektion, fallen aber im Verlauf ab obwohl der Entzündungsprozess weiter voranschreitet. Postoperativ steigt IL-6 sowohl bei Patienten mit als auch ohne SIRS nach TAVI an. Bei beiden Entitäten erreicht IL-6 sein Maximum nach ca. 24h mit jedoch unterschiedlicher Konzentrationshöhe. (48) Zur Differenzierung eines infektiösen Prozesses nutzt man zusätzlich PCT. (50) Das PCT wird normalerweise in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Als Transkriptionsprodukt liegt das Prä-Procalcitonin mit 141 Aminosäuren vor. Dieses wird durch Abspaltung zu PCT umgewandelt. Im Falle einer Infektion vermutet man, dass die Synthese des Hormons in neuroendokrinen Zellen und Hepatozyten stattfindet. (49) Die genauen pathophysiologischen Vorgänge sind noch nicht bekannt. Weiterhin ist bekannt, dass das Vorhandensein einer ausgeprägten Arteriosklerose mit erhöhten PCT-Werten assoziiert ist. (51,52) Das PCT steigt innerhalb der ersten drei bis sechs Stunden an und erreicht das Maximum nach ca. 48 Stunden. (49) Im Vergleich zu IL-6 steigt es später

an, korreliert jedoch mit der Schwere der Infektion. (48) Um den Verlauf der Infektion und den Therapieerfolg zu erfassen, ist das CRP ein geeigneter Biomarker. (50) Das durch IL-6 aus der Leber freigesetzte Protein steigt nach 12-24 Stunden an und erreicht das Maximum meist am dritten postoperativen Tag. Auch hier ist eine Konzentrationssteigerung sowohl bei Patienten mit als auch ohne SIRS zu verzeichnen. (48)

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen SIRS mit erhöhten Inflammationsmarkern und erhöhter Mortalität nach TAVI. (48) Krumsdorf und Kollegen beschreiben die Assoziation von erhöhtem CRP vor der TAVI und dem am dritten Tag postinterventionell gemessenen CRP-Höchstwert mit gesteigerter 30-Tages-Mortalität. (53) Eine neuere Studie belegt lediglich den Zusammenhang von erhöhtem CRP nach TAVI und einem bekannten Diabetes mellitus. Ebenfalls erhöht ist der CRP-Wert nach einer schweren vaskulären Komplikation oder durch die TAVI-Prozedur mit Einsatz einer ballon-expandierenden Prothese. (54) Die Unabhängigkeit von CRP als Mortalitätsprädiktor für TAVI konnte in dieser Publikation jedoch nicht nachgewiesen werden. (54) Zusammenfassend sind weitere Untersuchungen nötig, um die prädiktive Wertigkeit von Inflammationsmarkern zu evaluieren und damit die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten zu verbessern.

1.4.2 Presepsin

Der Biomarker Presepsin ist 2004 von Yaegashi und Kollegen als sCD14-ST-Protein entdeckt worden. (55) „*Cluster of Differentiation 14*“ (CD14) ist ein Glykoprotein, das auf der Oberfläche von verschiedenen Zellen des Immunsystems (Monozyten, Makrophagen, Neutrophile, B-Zellen) exprimiert wird (11) und als Rezeptor für Lipopolysaccharide (LPS) und LPS-Bindeproteine (LPS-BP) fungiert. Nach Bindung des Liganden aktiviert CD14 die proinflammatorische Signalkaskade im Rahmen der Immunantwort. (10) Das Glykoprotein kann als membrangebundene (mCD14) oder zirkulierende lösliche (sCD14) Form mit einer Größe von 49 oder 55kDa vorliegen. (56) Wird die lösliche Form von Plasmaproteasen wie z. B. Cathepsin D gespalten, entsteht das 13kDa große, aus 64 Aminosäuren gebildete gelöste CD14-subtype-Protein, genannt Presepsin. (11,56) Presepsin interagiert, insbesondere bei bakteriellen Infektionen direkt mit T- und B-Zellen, als regulatorischer Faktor der humoralen und zellulären Immunantwort. (10)

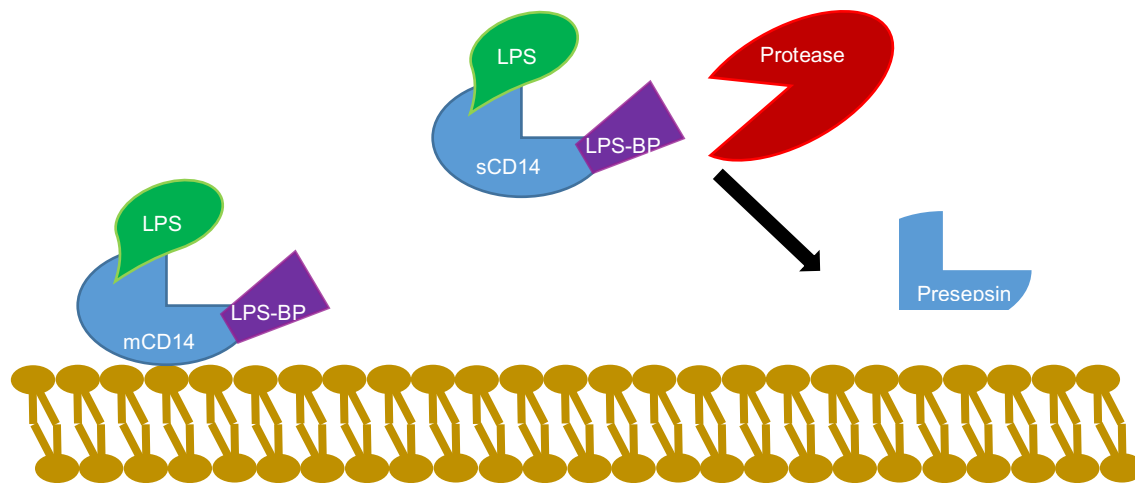


Abbildung 6: CD14 und Presepsin - membrangebundene und lösliche Form von CD14, nach Spaltung durch Serumproteasen entsteht das sCD14-ST-Protein Presepsin

1.4.3 Presepsin als Sepsismarker

Für die Diagnostik einer Sepsis existieren neben klinischen Faktoren verschiedene Biomarker wie z. B. PCT, IL-6 oder CRP. Ihre Gültigkeit für das Vorliegen einer Sepsis ist jedoch fraglich, da sie auch bei nicht-infektiösen Krankheitsfällen erhöht sein können. (10,11) Einige klinische Studien zeigen, dass die Presepsin-Plasmakonzentration von Patienten mit einer bakteriellen Infektion signifikant höher ist als bei Gesunden. (11,56) Außerdem korrelieren die Presepsinwerte mit dem Schweregrad der Infektion. (55,56) Anhand der Konzentration von Presepsin kann zwischen einer Sepsis (höchste Konzentration), einem SIRS oder einer nicht vorhandenen Infektion unterschieden werden. (10,55) Zudem weist Presepsin sowohl eine höhere Spezifität als auch eine höhere Sensitivität als PCT, IL-6 und CRP auf. (56) Im Vergleich zu PCT wird die Bildung von Presepsin bei Patienten mit einer bakteriellen Infektion früher induziert und ist somit nicht nur ein guter Marker für die Prognose und den Schweregrad der Infektion, sondern auch für die frühe Diagnostik. (10,11,55,56)

1.4.4 Bedeutung von Presepsin bei TAVI

Bisher gibt es nur wenige Studien, welche die diagnostische und prognostische Wertigkeit von Presepsin untersucht haben. In einer kleinen Studie an 51 Patienten, die sich einer herzchirurgischen Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, wurde Presepsin vor und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten untersucht. Hierbei zeigten sich am ersten postoperativen Tag unterschiedliche Presepsinkonzentrationen bei Patienten mit und ohne neu aufgetretener Infektion. Hinsichtlich der Mortalität hatte Presepsin lediglich am dritten postoperativen Tag

prognostische Wertigkeit. Jedoch hatten alle verstorbenen Patienten eine Infektion. Zudem korrelierte die Presepsin-Plasmakonzentration mit dem Infektionsrisiko bzw. dem Infektionsausmaß. (12,57)

Eine andere aktuelle Studie mit 850 Patienten belegte die Überlegenheit und Unabhängigkeit von Presepsin in Bezug auf die Mortalitätsprädiktion nach 30 Tagen, sechs Monaten und zwei Jahren bei elektiven kardialen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass gegenüber PCT, NT-proBNP, Cystatin C und dem additiven EuroScore. (58)

Aus den bereits publizierten Ergebnissen geht hervor, dass Presepsin als möglicher prognostischer Marker für die Mortalität und das Auftreten von Infektionen nach kardialen Eingriffen im Allgemeinen von großer Bedeutung sein kann. Anders als bei den untersuchten kardialen Operationen der oben genannten Studien wird die TAVI ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Eine Evaluation der prognostischen Wertigkeit von Presepsin bei TAVI-Patienten ist bisher nicht bekannt und soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2011 bis 2014 wurden alle Patienten mit symptomatischer AS und Indikation zur TAVI in die prospektive Registerstudie (Kerckhoff-Klinik GmbH Bad Nauheim, Herz- und Thoraxzentrum, Abteilung Kardiologie) eingeschlossen. Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen, Frankfurt am Main sowie durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (FF 31/2010, FF 43/2010, AZ 99/13). Die Studienprotokolle entsprechen den Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten haben vor dem Eingriff ihr Einverständnis zur Aufnahme und Speicherung ihrer Daten in einer pseudonymisierten Form sowie für die Bereitschaft zur Blutentnahme zur Biomarkeruntersuchung schriftlich erteilt. Der Patientendatenschutz wurde durch Beachtung der Bestimmungen des Hessischen Datenschutzgesetzes und des Hessischen Krankenhausgesetzes gewährleistet.

2.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf

Die Diagnose der AS wurde nach den geltenden Leitlinien gestellt. (15) Vor der TAVI-Prozedur wurde eine umfangreiche kardiologische Diagnostik durchgeführt, welche unter dem Punkt 2.3 ausführlich aufgeführt ist. Die TAVI erfolgte nach dem gegenwärtig existierenden Standard über einen transfemorale oder transapikale Zugangsweg. Die postinterventionelle Behandlung umfasste die Nachbetreuung auf der Intensivstation für mindestens 24 Stunden mit nachfolgender Verlegung auf die Normalstation.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Präinterventionelle Datenerfassung

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurden die Basisdaten des Patienten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Körperoberfläche), die Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, familiäre Prädisposition), anamnestische Daten (bekannte Herzerkrankungen, Therapie vor der Intervention, Medikation) sowie die aktuelle Symptomatik (Belastungsdyspnoe, AP-Beschwerden, Synkopen, Einschränkung der körperlichen Aktivität) anhand der jeweiligen Klassifikationen nach NYHA (vgl. Tab. 2) und CCS (vgl. Tab. 3) erhoben.

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) für Herzinsuffizienz (59)

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 3: CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) für AP-Symptomatik (60)

Stadium	Beschreibung
0	Stumme Myokardischämie ohne jegliche Symptomatik
I	AP-Beschwerden nur bei schwerer körperlicher Anstrengung. Normale Aktivitäten führen nicht zur Symptomatik.
II	Geringe AP-Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität. Gehen von >200m und Treppensteigen von ≥ 1 Etage sollten ohne auftretende Symptomatik möglich sein.
III	Erhebliche AP-Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität. Symptomatik tritt bereits beim Gehen von <200m und Treppensteigen von <1 Etage auf.
IV	AP-Beschwerden bei bereits geringer Belastung und/oder in Ruhe.

Bei allen Patienten erfolgte eine apparative Diagnostik mit 12-Kanal-EKG, transthorakaler und ggf. transoesophagealer Echokardiographie, CT-Angiographie der Aorta und der Becken-Bein-Gefäße. Eine Koronarangiographie komplettierte die Untersuchung. Zur präinterventionellen laborchemischen Untersuchung gehörten das kleine Blutbild, der Gerinnungsstatus, Retentionsparameter, Elektrolyte, CRP, hs-CRP, PCT, IL-6 und das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH). Zusätzlich zur Routinelabordiagnostik wurden ein 9ml Blut fassendes Serum-, ein 7,5ml fassendes EDTA- und ein 3ml fassendes Citrat-Röhrchen für die Messungen von Presepsin abgenommen.

2.3.2 Postinterventionelle Datenerfassung und Verlaufsbeobachtung

Intrahospital aufgetretene Komplikationen kardialer, rhythmologischer, hämodynamischer, pulmonaler, renaler oder neurologischer Art sowie Blutungen und Mortalität wurden erfasst.

Ein 30-Tage- und Ein-Jahres-Follow-up komplettieren die Daten. Hierbei erfolgte nach 30 Tagen bzw. einem Jahr die persönliche Visite in der Herzklappenambulanz oder jeweils ein Telefonanruf mit Befragung der Patienten, Angehörige oder des Hausarztes. Bei verstorbenen Patienten wurde das Sterbedatum mit Todesursache festgehalten. Das zuvor geplante Follow-up konnte für alle Patienten für den festgelegten Zeitraum erhoben werden.

2.4 Labordiagnostik

Die venöse Blutentnahme erfolgte am Tag vor der TAVI-Prozedur. Das Blut wurde primär in Einmalspritzen (Fa. B. Braun, Melsungen) abgezogen und nachfolgend in Serum-, EDTA- und Citrat-Monovetten (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) überführt. Hiernach erfolgte eine Zentrifugation der Serumproben bei 4°C mit 3000rpm über zehn Minuten. Anschließend wurde das Serum in Mikroreaktionsgefäße (Fa. Eppendorf, Hamburg) pipettiert und bei -80°C tiefgefroren. Die Pseudonymisierung wurde mittels eines elektronisch generierten Zahlencodes, der auf den Mikroreaktionsgefäßen vor dem Einfrieren aufgebracht wurde, gewährleistet. Die Presepsinmessungen fanden in einem Arbeitsschritt nach Gewinnung aller Proben statt.

2.4.1 Messung von Presepsin

Presepsin wurde im Plasma mit einem chemilumineszierenden Enzym-„Immunoassay“ (PATHFAST, „Mitsubishi Chemical Medicine Corporation“, Japan) gemessen. Das Prinzip dieses sogenannten ELISA-Tests („Enzyme-Linked Immunosorbent Assays“) ist der Nachweis einer Substanz in einer Probe, hier Presepsin, mithilfe von Antikörpern. Zunächst wird die zu bestimmende Substanz, hier Presepsin, durch unspezifische Bindung an der Oberfläche einer Mikrotiterplatte immobilisiert. Es folgt die Inkubation mit dem primären Antikörper, der spezifisch an Presepsin bindet. Anschließend wird der sekundäre Antikörper, der mit dem Indikatorenzym gekoppelt ist, hinzugegeben. Dieser bindet an den konstanten F_c-Teil des primären Antikörpers. Nach der Entfernung überschüssiger Reagenzien wird in einem letzten Schritt die Reaktion des Indikatorenzyms durch Zugabe eines Substrates eingeleitet. Die Produktkonzentration dieser Reaktion ist proportional zur Presepsinkonzentration. (61)

2.5 Statistische Analyse

Alle kategorischen Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten angegeben. Die kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder ggf. als Median mit Interquartilsabstand („*Interquartile Range*“ – IQR) ausgedrückt. Für die Darstellung der ausgewerteten Daten wurden entsprechende Tabellen und Grafiken generiert. Zunächst wurden die Werte mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung überprüft. Um die Daten zu vergleichen, wurde der unpaarige Student's T-Test für normalverteilte, mindestens intervallskalierte Werte durchgeführt. Auf alle anderen, mindestens ordinalskalierten Werte wurden 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. Alle nach Studieneinschluss erhobenen Werte und aufgetretenen Ereignisse wurden in die statistische Analyse einbezogen. Bei Verlust eines Patienten in der Verlaufsbeobachtung erfolgte die Dokumentation bis zum letzten Kontakt. Hinsichtlich der Mortalität wurde für alle Parameter, die einen statistisch signifikanten p-Wert aufwiesen, eine uni- und multivariate COX-Regressionsanalyse durchgeführt, um den Effekt der potentiellen Risikofaktoren zu testen. Die Hazard-Ratio als Ausdruck des Risikoverhältnisses wurde durch eine multivariate COX-Regressionsanalyse kalkuliert. Die Wahrscheinlichkeiten für das Überleben bis zum Eintritt des Todes wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und Unterschiede mittels Log-Rank-Test validiert.

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 von $<0,05$ als statistisch signifikant angenommen und ein 95%-Konfidenzintervall festgelegt.

2.6 Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die prognostische Wertigkeit von Inflammationsmarkern in Bezug auf die Morbidität und Mortalität bei TAVI-Patienten zu evaluieren.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika der Patienten

Die Baseline-Charakteristika der Patienten sind in den Tab. 4 und 5 zusammengefasst. Insgesamt wurden 554 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon wurde bei 304 (54,9%) Patienten die Aortenklappenprothese via transfemorale Zugang und bei 250 (45,1%) Patienten via transapikalen Zugang implantiert. Innerhalb von 30 Tagen nach TAVI starben 45 (8,1%) Patienten und innerhalb eines Jahres 111 (20%) Patienten.

3.1.1 30-Tages-Mortalität

Ungefähr die Hälfte der Patienten (n=21; 46,7%), welche innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI verstarben, waren männlichen Geschlechts. Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen (Tab. 4).

Unter den aufgetretenen Komplikationen finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und Überlebenden. Es ereignete sich bei 12 (26,7%) Verstorbenen vs. 50 (9,8%) Überlebenden eine nach VARC-2 („*Valve Academic Research Consortium-2*“) definierte Prozedurkomplikation ($p=0,002$). Bei 4 (8,9%) vs. 6 (1,2%) Patienten fand eine chirurgische Konversion statt ($p=0,01$) und bei 3 (6,7%) vs. 6 (1,2%) Patienten trat eine Perikardtamponade auf ($p=0,03$). Insgesamt erlitten 21 (26,7%) vs. 19 (3,8%) Patienten einen periprozeduralen Schlaganfall ($p=0,01$) und bei 21 (46,7%) vs. 90 (17,7%) Patienten trat ein akutes Nierenversagen („*acute kidney injury*“ – AKI) ($p<0,0001$) auf. Hiervon benötigten 5 (11,1%) vs. 5 (1%) Patienten eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse („*continuous veno-venous hemodialysis*“ – CVVH) ($p<0,0001$). Bei 4 (8,9%) vs. 5 (1%) Patienten wurde eine kardiopulmonale Reanimation („*cardiopulmonary resuscitation*“ – CPR) durchgeführt ($p=0,003$). Keine Unterschiede konnten für das Auftreten von Blutungen, Gefäßkomplikationen, Schrittmacherneuimplantationen, neu aufgetretenes Vorhofflimmern und postprozedurale, intrahospitale kardiale Dekompensation festgestellt werden.

Tabelle 4: Charakteristika der Patienten für die 30-Tages-Mortalität

	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=45	nicht eingetreten n=509	
Alter in Jahren, M ± SD	82 ± 6	82 ± 6	0,92
männliches Geschlecht, n (%)	21 (46,7)	270 (53,1)	0,40
BMI, M ± SD	26,7 ± 5,7	27,7 ± 5,2	0,23
NYHA-Stadium, M ± SD	2,96 ± 0,67	3,03 ± 0,45	0,74
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)			
Arterielle Hypertonie	44 (97,8)	489 (96,1)	0,56
Diabetes mellitus	16 (35,6)	171 (33,5)	0,78
Hyperlipoproteinämie	20 (44,4)	227 (44,7)	0,98
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
Periprozedurale Komplikationen, n (%)			
Prozedurkomplikation	12 (26,7)	50 (9,8)	0,002
Chirurgische Konversion	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
Schrittmacherneuimplantation	3 (6,7)	78 (15,3)	0,13
Schlaganfall	21 (46,7)	19 (3,8)	0,01
Akutes Nierenversagen	21 (46,7)	90 (17,7)	<0,0001
Nierenersatztherapie (CVVH)	5 (11,1)	5 (1)	<0,0001
Neues Vorhofflimmern	2 (4,4)	28 (5,5)	>0,99
Kardiale Dekompensation	2 (4,4)	8 (1,6)	0,19
Reanimation (CPR)	4 (8,9)	5 (1)	0,003

3.1.2 Ein-Jahres-Mortalität

Insgesamt sind 111 (20%) Patienten innerhalb des ersten Jahres nach TAVI verstorben. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Baseline-Charakteristiken wie der Tab. 5 zu entnehmen ist. Lediglich bei der Anzahl der Patienten mit COPD gab es einen Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden (30 [27%] vs. 83 [18,7%]; $p=0,04$). Weiterhin gab es einen Trend beim BMI, wobei die Verstorbenen einen niedrigeren BMI hatten als die Überlebenden ($26,9 \pm 5,3$ vs. $27,8 \pm 5,1$; $p=0,07$).

Betrachtet man die aufgetretenen periprozeduralen VARC-2 definierten Komplikationen, lassen sich einige Unterschiede zwischen den Verstorbenen und Überlebenden feststellen (19 [17,1%] vs. 43 [9,7%]; $p=0,03$). Unter den Verstorbenen fanden sich mehr Patienten, welche offen chirurgisch konvertiert wurden (6 [5,4%] vs. 4 [0,9%]; $p=0,006$). Es traten mehr Gefäßkomplikationen (4 [3,6%] vs. 52 [11,7%]; $p=0,01$) und periprozedurale Schlaganfälle (10 [9%] vs. 15 [3,4%]; $p=0,02$) bei den innerhalb eines Jahres nach TAVI verstorbenen Patienten auf. Mehr als zwei Drittel der Verstorbenen erlitt ein AKI (43 [38,7%] vs. 68 [15,3%]; $p<0,0001$), wovon 8 (7,2%) vs. 2 (0,5%) Patienten eine CVVH benötigten ($p<0,0001$). Bei 5 (4,5%) vs. 4 (0,9%) Patienten wurde eine CPR durchgeführt ($p=0,02$). Keine Unterschiede unter den Komplikationen zwischen Verstorbenen und Überlebenden ergaben sich bei aufgetretener Perikardtamponade, stattgehabter Blutung am Zugangsweg, der Notwendigkeit für eine Schrittmacherneuimplantation, neu aufgetretenem Vorhofflimmern und postprozeduraler, intrahospitaler kardialer Dekompensation.

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten für die Ein-Jahres-Mortalität

	Ein-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=111	nicht eingetreten n=443	
Alter in Jahren, M ± SD	82 ± 5	82 ± 6	0,75
männliches Geschlecht, n (%)	61 (55)	230 (51,9)	0,55
BMI, M ± SD	26,9 ± 5,3	27,8 ± 5,1	0,07
NYHA-Stadium, M ± SD	3,08 ± 0,56	3,01 ± 0,44	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 (30)	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
Komplikationen während und nach TAVI, n (%)			
Prozedurkomplikation	19 (17,1)	43 (9,7)	0,03
Chirurgische Konversion	6 (5,4)	4 (0,9)	0,006
Perikardtampnade	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
Schrittmacherneuimplantation	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
Nierenersatztherapie (CVVH)	8 (7,2)	2 (0,5)	<0,0001
Neues Vorhofflimmern	6 (5,4)	24 (5,4)	>0,99
Kardiale Dekompensation	2 (1,8)	8 (1,8)	>0,99
Reanimation (CPR)	5 (4,5)	4 (0,9)	0,02

3.2 Labormessungen und Risikoscores

In den Tab. 6 und 7 werden die Ergebnisse der Labormessungen der Inflammationsmarker vor der TAVI für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität sowie die berechneten Werte für den EuroScore II und den STS-Score, bezogen auf die gesamte Kohorte, präsentiert. Zusätzlich findet sich unter den Punkten 3.3 und 3.4 die Aufschlüsselung der Laboranalyse und Risikoscores hinsichtlich der transfemorale und transapikale Zugangswege.

3.2.1 Ergebnisse für die Labormessungen und Risikoscores

3.2.1.1 30-Tages-Mortalität

Hinsichtlich der präprozeduralen Inflammationsparameter gab es zwischen den Verstorbenen und Überlebenden mit Ausnahme von der medianen PCT-Konzentration (0,06ng/ml [IQR 0,04-0,09] vs. 0,04ng/ml [IQR 0,04-0,07]; $p=0,002$) keine signifikanten Unterschiede. Der mittlere EuroScore II ($7,4 \pm 5,9$ vs. $6,7 \pm 5,4$; $p=0,73$) und der mittlere STS-Score ($8,4 \pm 6,2$ vs. $6,8 \pm 4,6$; $p=0,05$) wurden für die Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden höher berechnet.

Tabelle 6: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität (gesamte Kohorte)

	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=45	nicht eingetreten n=509	
Inflammationsparameter, Median (IQR)			
CRP in mg/dl	0,4 (0,2 - 1,2)	0,3 (0,2 - 0,9)	0,43
hs-CRP in mg/l	4,0 (1,4 - 6,4)	3,2 (1,5 - 7,2)	0,62
IL-6 in pg/ml	7,6 (4 - 15)	6,1 (3,8 - 10,6)	0,54
PCT in ng/ml	0,06 (0,04 - 0,09)	0,04 (0,04 - 0,07)	0,002
Presepsin in pg/ml	207 (140,5 - 405,5)	183 (129,5 - 311)	0,20
Risikoscores, M \pm SD			
EuroScore II	$7,4 \pm 6,2$	$6,7 \pm 5,4$	0,73
STS-Score	$8,4 \pm 6,2$	$6,8 \pm 4,6$	0,05

3.2.1.2 Ein-Jahres-Mortalität

Die Konzentrationen der Inflammationsmarker vor der TAVI unterscheiden sich bis auf das hochsensitiv gemessene (hs-)CRP signifikant zwischen Verstorbenen und

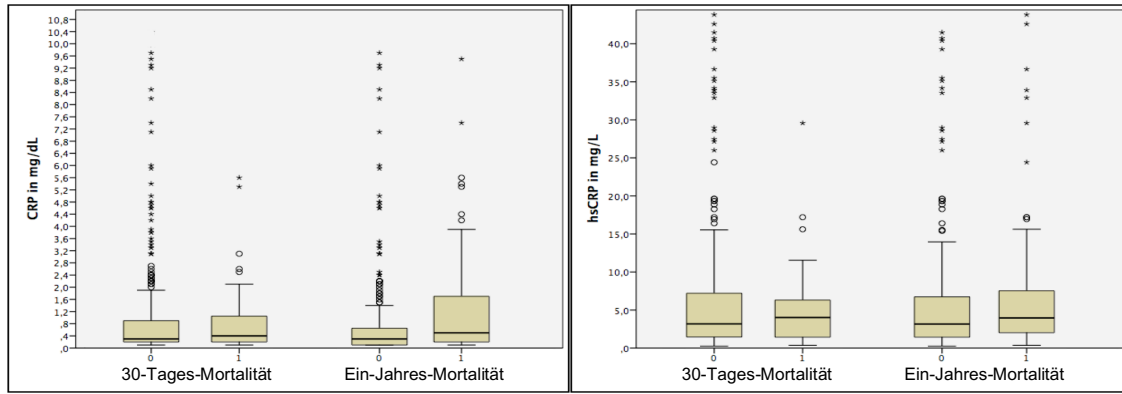
Überlebenden. Die medianen Konzentrationen lagen für CRP bei 0,5mg/dl vs. 0,3mg/dl ($p < 0,0001$), für IL-6 bei 7,6pg/ml vs. 5,9pg/ml ($p = 0,03$) und für PCT bei 0,06ng/ml vs. 0,04ng/ml ($p < 0,0001$). Auch die Presepsinkonzentration lag in der Gruppe der Verstorbenen im Median deutlich über den Werten der Überlebenden (251pg/ml vs. 176pg/ml; $p < 0,0001$). Die ermittelten Ergebnisse für die Risikoscores (EuroScore II: $7,9 \pm 5,7$ vs. $6,5 \pm 5,3$; $p = 0,02$ und STS-Score: $8,4 \pm 5,3$ vs. $6,5 \pm 4,5$; $p < 0,0001$) ergaben ebenfalls signifikant höhere Werte für die Verstorbenen.

Tabelle 7: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)

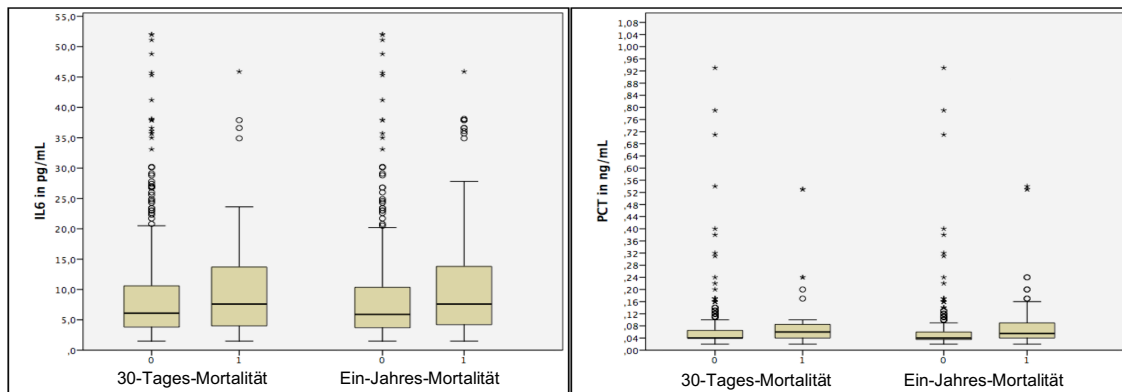
	Ein-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=111	nicht eingetreten n=443	
Inflammationsparameter, Median (IQR)			
CRP in mg/dl	0,5 (0,2 - 1,8)	0,3 (0,1 - 0,7)	<0,0001
hs-CRP in mg/l	4,0 (2 - 7,5)	3,2 (1,4 - 6,8)	0,06
IL-6 in pg/ml	7,6 (4,1 - 13,9)	5,9 (3,7 - 10,4)	0,03
PCT in ng/ml	0,06 (0,04 - 0,09)	0,04 (0,04 - 0,06)	<0,0001
Presepsin in pg/ml	251 (155 - 471)	176 (126 - 286)	<0,0001
Risikoscores, M \pm SD			
EuroScore II	$7,9 \pm 5,7$	$6,5 \pm 5,3$	0,02
STS-Score	$8,4 \pm 5,3$	$6,5 \pm 4,5$	<0,0001

3.2.1.3 Mediane Konzentrationen der Inflammationsmarker

Die folgenden Abb. 7 bis 11 veranschaulichen die medianen Konzentrationen von CRP, hs-CRP, IL-6, PCT und Presepsin für die gesamte Kohorte in Form von Box-Plots. Auf der x-Achse findet man die Unterteilung in die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität sowie jeweils in verstorbene (1) und überlebende (0) Patienten. Die y-Achse gibt Auskunft über die entsprechende Konzentration des jeweiligen Inflammationsmarkers.



Abbildungen 7 und 8: CRP- und hs-CRP-Konzentrationen für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)



Abbildungen 9 und 10: IL-6- und PCT-Konzentrationen für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)

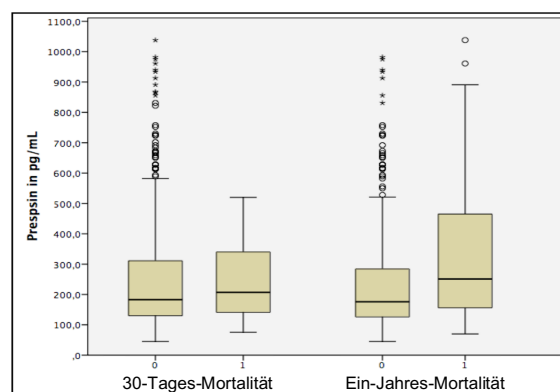


Abbildung 11: Presepsin-Konzentrationen für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)

3.2.2 Grenzwertbestimmungskurven (ROC-Analyse)

Mit Hilfe der Grenzwertbestimmungskurven, den sogenannten „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)-Kurven, wurde die prognostische Aussagekraft der Inflammationsparameter und Risikoscores in Hinblick auf die Mortalität nach TAVI analysiert. Die ROC-Kurven und die errechneten AUC-Werte („area under the curve“ – AUC) von CRP, hs-CRP, IL-6, PCT, Presepsin und der STS- und EuroScores II der gesamten Kohorte für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI sind in den Abb. 12 und 13 sowie in den dazugehörigen Tab. 8 und 9 dargestellt. Zusätzlich wurde eine ROC-Analyse für die zwei Untergruppen STS-Score <4 und STS-Score \geq 4 in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität durchgeführt (Abb. 14 und 15, Tab. 10 und 11).

3.2.2.1 30-Tages-Mortalität

Hier zeigt sich, dass PCT mit einer AUC von 0,667 und Presepsin mit einer AUC von 0,620 die einzigen signifikanten Ergebnisse für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität nach TAVI bieten, allerdings ohne entscheidende Diskriminierungsfähigkeit für eine klinische Anwendung (Tab. 8, Abb. 12).

Tabelle 8: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (gesamte Kohorte)

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,523	0,411	0,636	0,691
hs-CRP	0,572	0,453	0,691	0,214
IL-6	0,608	0,492	0,724	0,062
PCT	0,667	0,566	0,769	0,004
Presepsin	0,620	0,507	0,733	0,039
EuroScore II	0,563	0,438	0,688	0,278
STS-Score	0,612	0,504	0,721	0,053

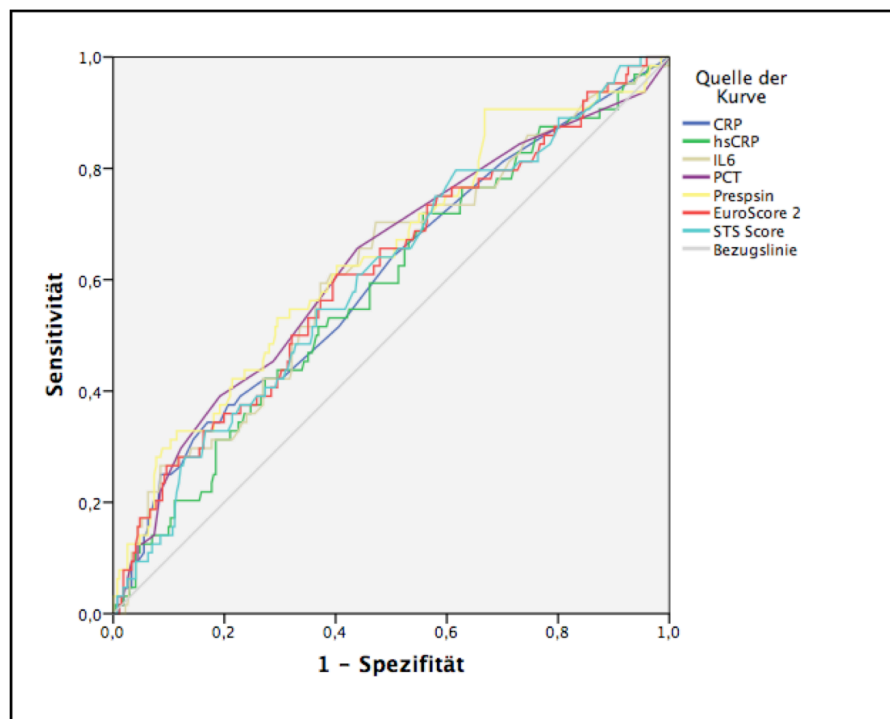


Abbildung 12: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (gesamte Kohorte)

3.2.2.2 Ein-Jahres-Mortalität

Die Abb. 13 zeigt die ROC-Kurven der einzelnen Inflammationsmarker und Risikoscores in der gesamten Kohorte für die Ein-Jahres-Mortalität. Hierbei weist Presepsin mit 0,643 den höchsten AUC-Wert auf (Tab. 9). PCT erzielt mit einem AUC-Wert von 0,628 den zweithöchsten Wert, gefolgt von IL-6 mit einer AUC von 0,616, dem EuroScore II mit einer AUC von 0,614, dem STS-Score mit einer AUC von 0,605, CRP mit einer AUC von 0,604 und hs-CRP mit einer AUC von 0,584 (Tab. 9). Allerdings bleiben alle AUC-Werte unter 0,7, so dass die prognostische Wertigkeit der einzelnen Inflammationsmarker ohne klinische Relevanz bleibt.

Analysiert man lediglich die Patienten mit errechnetem STS-Score <4 , fällt PCT mit einer AUC von 0,823 auf (Tab. 10, Abb. 14). Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 Presepsin mit der höchsten AUC von 0,654. Der EuroScore II wird hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion bei STS-Score ≥ 4 mit einer AUC von 0,640, IL-6 mit einer AUC von 0,631, der STS-Score mit einer AUC von 0,606 und CRP mit einer AUC von 0,605 berechnet (Tab. 11, Abb. 15).

Tabelle 9: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,604	0,525	0,683	0,010
hs-CRP	0,584	0,506	0,662	0,036
IL-6	0,616	0,538	0,694	0,004
PCT	0,628	0,549	0,707	0,001
Presepsin	0,643	0,566	0,720	<0,0001
EuroScore II	0,614	0,536	0,693	0,005
STS-Score	0,605	0,528	0,682	0,009

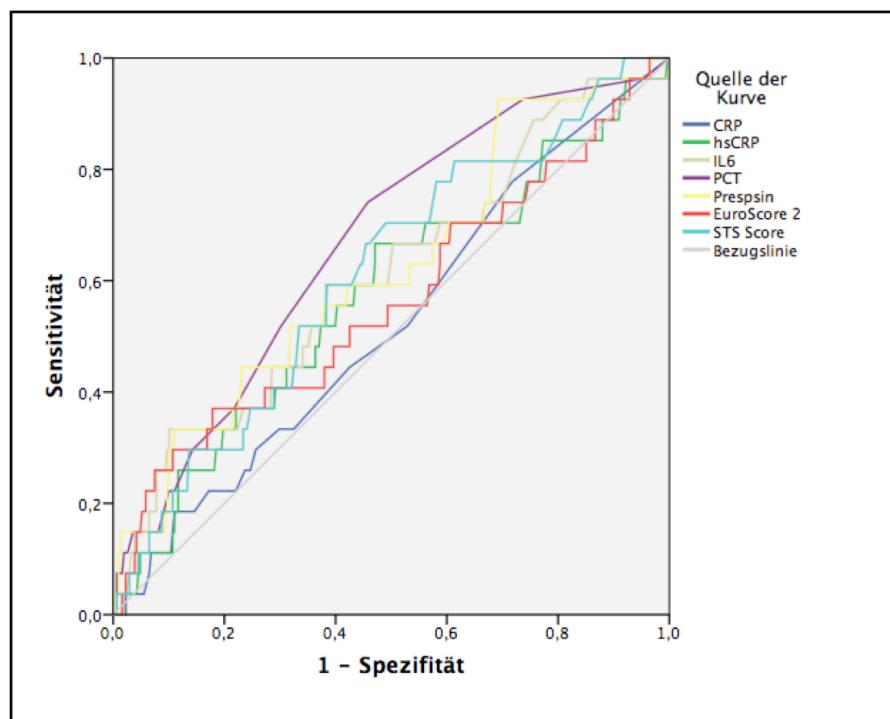
**Abbildung 13:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)

Tabelle 10: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score <4 (gesamte Kohorte)

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,559	0,381	0,737	0,498
hs-CRP	0,625	0,460	0,790	0,151
IL-6	0,539	0,359	0,719	0,654
PCT	0,823	0,692	0,953	<0,0001
Presepsin	0,528	0,333	0,724	0,744
EuroScore II	0,476	0,322	0,630	0,783
STS-Score	0,576	0,431	0,721	0,383

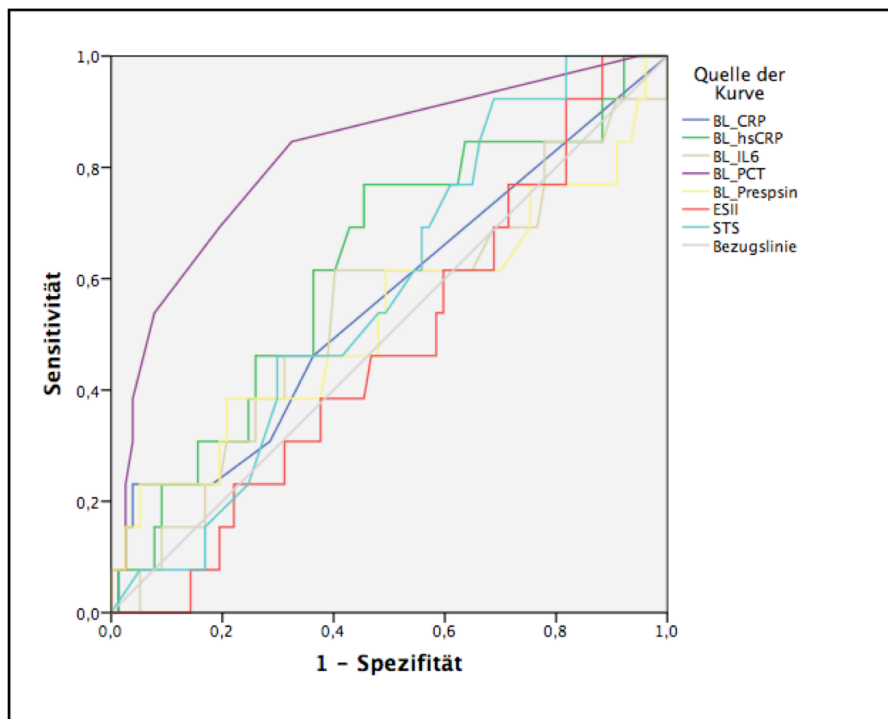
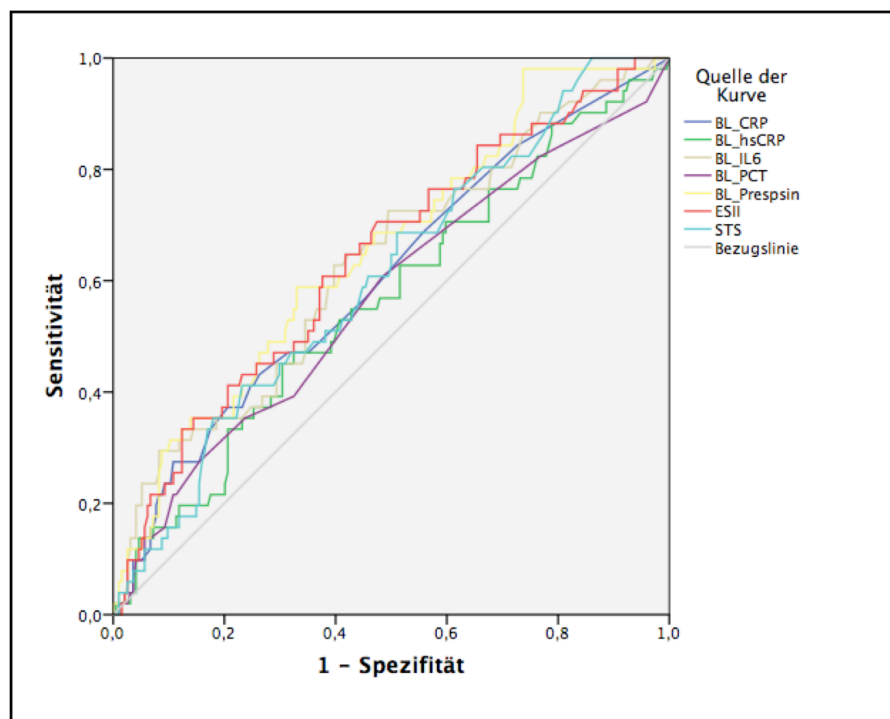
**Abbildung 14:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score <4 (gesamte Kohorte)

Tabelle 11: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 (gesamte Kohorte)

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,605	0,517	0,694	0,021
hs-CRP	0,566	0,476	0,656	0,146
IL-6	0,631	0,544	0,719	0,004
PCT	0,569	0,477	0,661	0,128
Presepsin	0,654	0,572	0,737	0,001
EuroScore II	0,640	0,554	0,725	0,002
STS-Score	0,606	0,522	0,690	0,023

**Abbildung 15:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 (gesamte Kohorte)

3.3 Ergebnisse - transfemoraler Zugangsweg

3.3.1 Ergebnisse für die Labormessungen und Risikoscores

Die Tab. 12 und 13 geben Auskunft über die Inflammationsmarker und errechneten Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität der Patienten, die über den transfemorale Zugangsweg behandelt wurden.

3.3.1.1 30-Tages-Mortalität

Wie bei den Ergebnissen der gesamten Kohorte lässt sich bei der separaten Betrachtung der Patienten mit transfemoralem Zugangsweg nur ein signifikanter Unterschied für die mediane PCT-Konzentration (0,07ng/ml [IQR 0,05-0,1] vs. 0,04ng/ml [0,03-0,06]; $p=0,001$) nachweisen. Alle weiteren Inflammationsmarker zeigen keine Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden. Auch bei den berechneten Risikoscores wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Abb. 16 bis 20 stellen die medianen Konzentrationen der Inflammationsmarker für alle transfemorale TAVI-Patienten als Box-Plots bezogen auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität dar.

Tabelle 12: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität (transfemorale Zugangsweg)

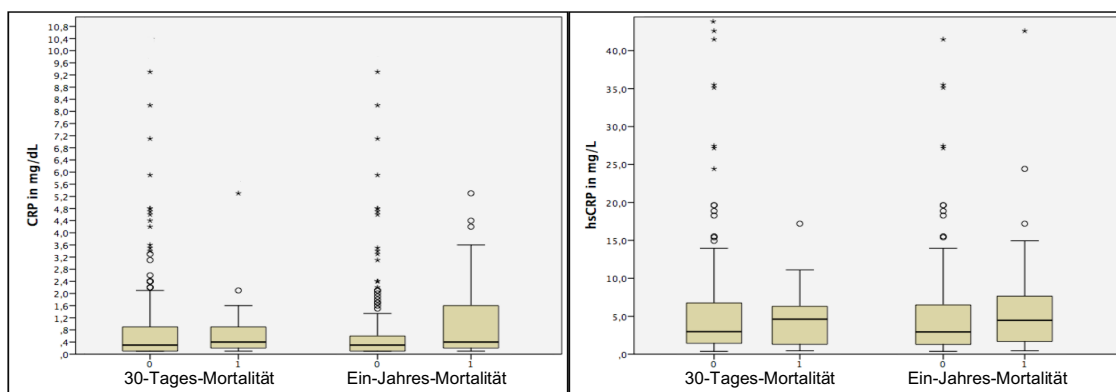
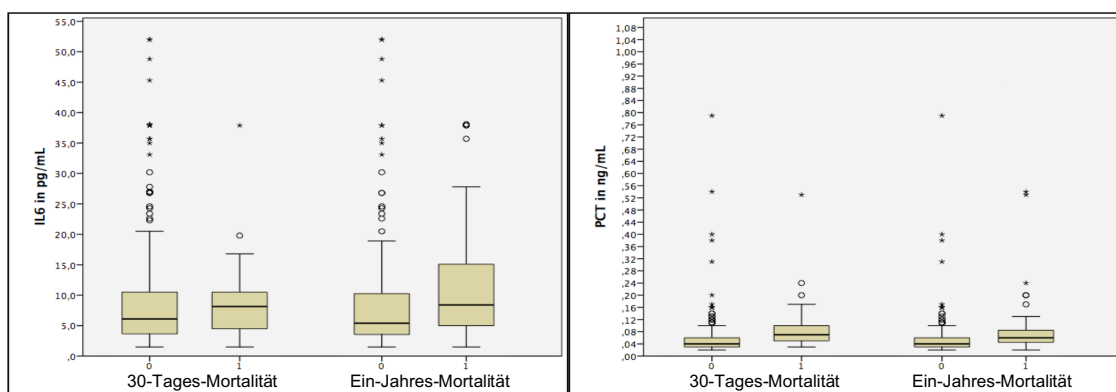
	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=20	nicht eingetreten n=284	
Inflammationsparameter, Median (IQR)			
CRP in mg/dl	0,4 (0,2 - 1,1)	0,3 (0,1 - 0,9)	0,48
hs-CRP in mg/l	4,6 (1,3 - 6,4)	3 (1,4 - 6,8)	>0,99
IL-6 in pg/ml	8,2 (4,3 - 12)	6,1 (3,6 - 10,5)	0,38
PCT in ng/ml	0,07 (0,05 - 0,1)	0,04 (0,03 - 0,06)	0,001
Presepsin in pg/ml	296 (146,8 - 974,5)	171 (126 - 266,3)	0,06
Risikoscores, M \pm SD			
EuroScore II	6,4 \pm 4,5	6,1 \pm 4,4	0,87
STS-Score	7,5 \pm 5,7	6,3 \pm 4,0	0,22

3.3.1.2 Ein-Jahres-Mortalität

Für die Ergebnisse der Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit transfemoralem Zugangsweg lassen sich keine Unterschiede zu den Ergebnissen der gesamten Kohorte finden. Alle Inflammationsmarker mit Ausnahme von hs-CRP sowie der STS-Score zeigen signifikante Unterschiede (Tab. 13)

Tabelle 13: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg)

	Ein-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=53	nicht eingetreten n=251	
Inflammationsparameter, Median (IQR)			
CRP in mg/dl	0,4 (0,2 - 1,7)	0,3 (0,1 - 0,6)	0,02
hs-CRP in mg/l	4,5 (1,5 - 7,7)	2,9 (1,3 - 6,5)	0,12
IL-6 in pg/ml	8,4 (5 - 15,4)	5,4 (3,5 - 10,3)	0,007
PCT in ng/ml	0,06 (0,04 - 15,4)	0,04 (0,03 - 0,06)	0,001
Presepsin in pg/ml	246 (150 - 489)	167 (123 - 257)	0,001
Risikoscores, Mean \pm SD			
EuroScore II	7,6 \pm 5,7	5,8 \pm 4,0	0,07
STS-Score	8,1 \pm 5,1	6 \pm 3,9	<0,0001

**Abbildungen 16 und 17:** CRP- und hs-CRP-Konzentrationen bei transfemoralem TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität**Abbildungen 18 und 19:** IL-6- und PCT-Konzentrationen bei transfemoralem TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität

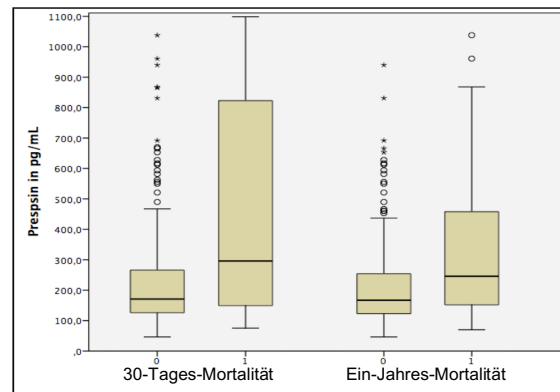


Abbildung 20: Presepsin-Konzentrationen bei transfemorale TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität

3.3.2 Grenzwertbestimmungskurven (ROC-Analyse)

Die ROC-Kurven und AUC-Werte von CRP, hs-CRP, IL-6, PCT, Presepsin, des STS- und EuroScores II für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität nach transfemoral durchgeführter TAVI sind in den Tab. 14 und 15 sowie in den Abb. 21 und 22 aufgezeigt. Für die Ein-Jahres-Mortalität wurden zwei weitere ROC-Analysen mit der Unterteilung in STS-Score <4 und STS-Score \geq 4 generiert (Tab. 16 und 17, Abb. 23 und 24).

3.3.2.1 30-Tages-Mortalität

Vergleicht man ausschließlich die ROC-Kurven der Inflammationsparameter und Risikoscores von den Patienten mit transfemoralem Zugangsweg, erzielen die Ergebnisse für PCT mit einer AUC von 0,748 und Presepsin mit einer AUC von 0,696, wie bei Betrachtung der gesamten Kohorte, als einzige Parameter eine Fähigkeit zur prognostischen Vorhersage für die 30-Tages-Mortalität.

Tabelle 14: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (transfemorale Zugangsweg)

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,521	0,355	0,686	0,819
hs-CRP	0,555	0,373	0,737	0,54
IL-6	0,671	0,536	0,806	0,056
PCT	0,748	0,611	0,885	0,006
Presepsin	0,696	0,486	0,905	0,029
EuroScore II	0,591	0,373	0,809	0,313
STS-Score	0,561	0,389	0,734	0,495

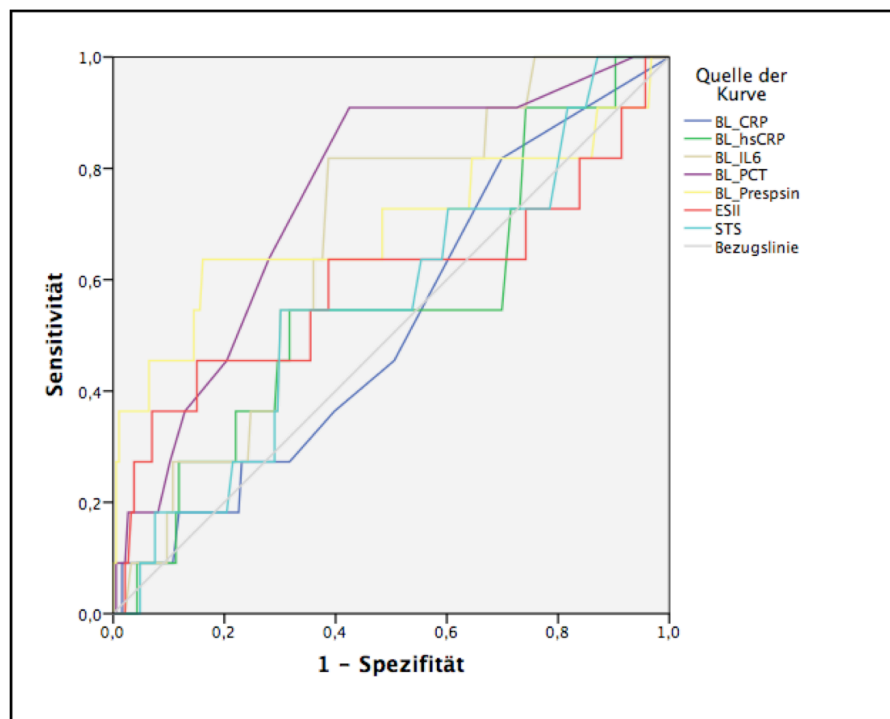


Abbildung 21: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg)

3.3.2.2 Ein-Jahres-Mortalität

Bei der Betrachtung der ROC-Analysen für die Ein-Jahres-Mortalität der Patienten mit transfemoralem Zugangsweg zeigen sich Unterschiede zu den Ergebnissen der gesamten Kohorte. Für IL-6 wurde mit 0,669 der höchste AUC-Wert bestimmt. Die anderen Parameter zeigen mit einer AUC von 0,659 für Presepsin, einer AUC von 0,658 für den STS-Score, einer AUC von 0,656 für den EuroScore II und einer AUC von 0,638 für PCT keine gute Diskriminierungsfähigkeit bezogen auf die Ein-Jahres-Mortalität (Tab. 15, Abb. 22). Bei der separaten Betrachtung der Patienten mit transfemoralem Zugangsweg und einem STS-Score <4 erzielt, wie in der gesamten Kohorte, PCT mit einer AUC von 0,962 das beste Ergebnis (Tab. 16, Abb. 23). Auch die Ergebnisse der Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 zeigen ähnliche Tendenzen wie in der gesamten Kohorte. Den besten Wert erreicht Presepsin mit einer AUC von 0,704, gefolgt vom EuroScore II mit einer AUC von 0,691, IL-6 mit einer AUC von 0,664 und dem STS-Score mit einer AUC von 0,621 (Tab. 17, Abb. 24).

Tabelle 15: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg)

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,586	0,473	0,698	0,124
hs-CRP	0,592	0,482	0,702	0,099
IL-6	0,669	0,567	0,770	0,003
PCT	0,638	0,525	0,751	0,014
Presepsin	0,659	0,546	0,772	0,004
EuroScore II	0,656	0,548	0,765	0,005
STS-Score	0,658	0,559	0,756	0,005

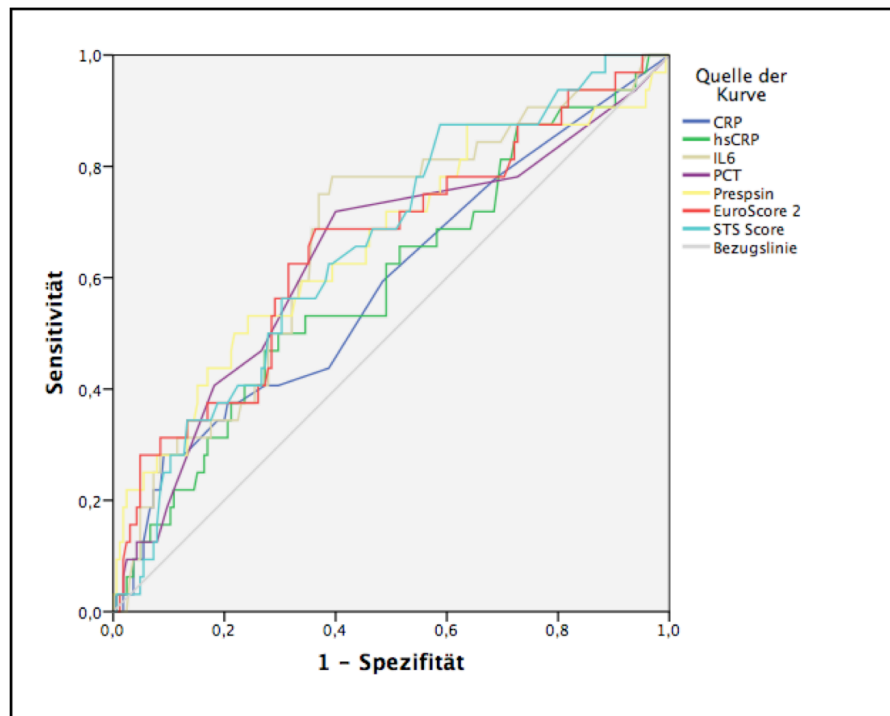
**Abbildung 22:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg)

Tabelle 16: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,451	0,116	0,786	0,748
hs-CRP	0,582	0,214	0,949	0,592
IL-6	0,622	0,314	0,930	0,421
PCT	0,962	0,907	1	0,002
Presepsin	0,204	<0,0001	0,422	0,051
EuroScore II	0,277	0,115	0,439	0,143
STS-Score	0,659	0,458	0,860	0,296

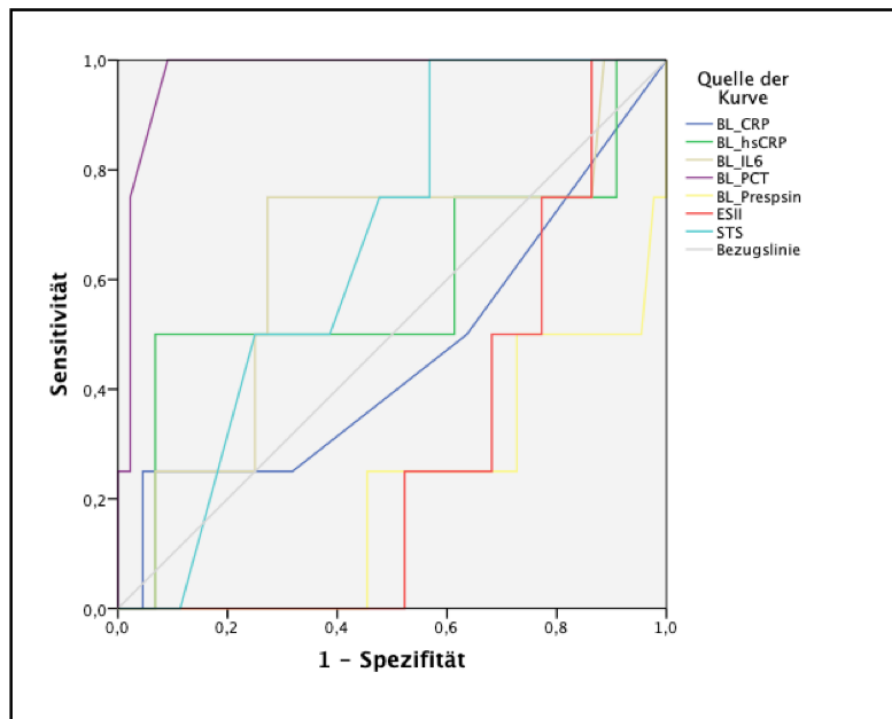
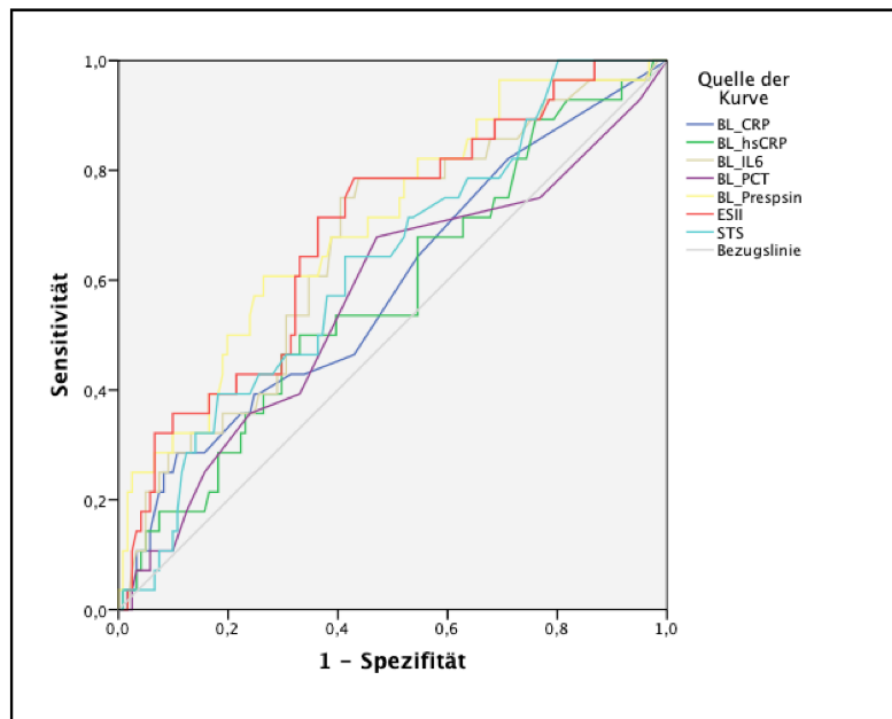
**Abbildung 23:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4

Tabelle 17: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,587	0,467	0,707	0,152
hs-CRP	0,576	0,459	0,694	0,21
IL-6	0,664	0,553	0,774	0,007
PCT	0,568	0,444	0,692	0,261
Presepsin	0,704	0,596	0,812	0,001
EuroScore II	0,691	0,585	0,798	0,002
STS-Score	0,621	0,511	0,732	0,046

**Abbildung 24:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4

3.4 Ergebnisse - transapikaler Zugangsweg

3.4.1 Ergebnisse für die Labormessungen und Risikoscores

Die Tab. 18 und 19 geben die Ergebnisse der gemessenen Inflammationsmarker und der errechneten Risikoscores für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität aller Patienten mit transapikalem Zugangsweg wieder.

3.4.1.1 30-Tages-Mortalität

In der Gruppe mit transapikalem Zugangsweg lassen sich in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität keine signifikanten Unterschiede für die gemessenen Inflammationsmarker und errechneten Risikoscores zwischen Verstorbenen und Überlebenden erheben. Die Box-Plots für die Konzentrationen der einzelnen Inflammationsmarker bei transapikal behandelten Patienten sind in den Abb. 25 bis 29 dargestellt.

Tabelle 18: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität (transapikaler Zugangsweg)

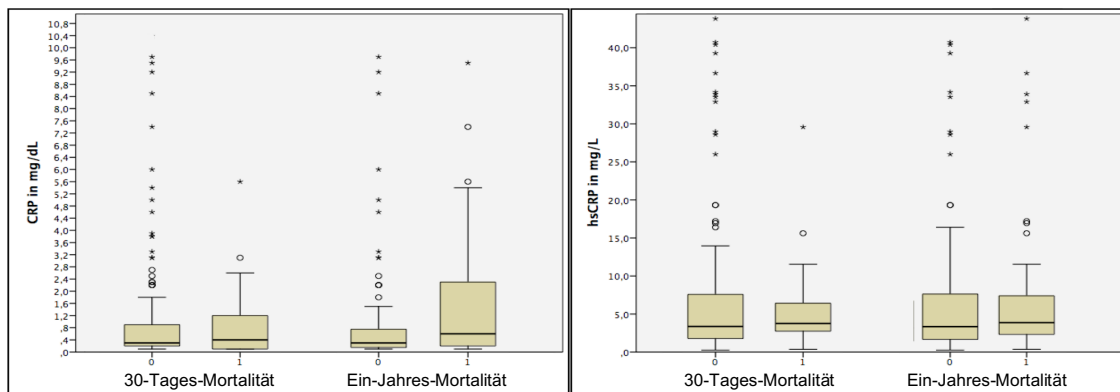
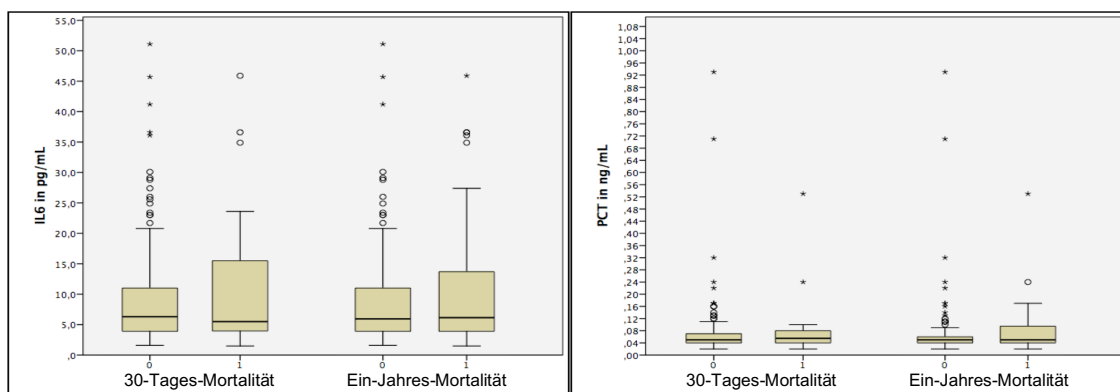
	30-Tages-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=25	nicht eingetreten n=225	
Inflammationsparameter, Median (IQR)			
CRP in mg/dl	0,4 (0,1 - 1,3)	0,3 (0,2 - 0,9)	0,71
hs-CRP in mg/l	3,8 (2,6 - 6,9)	3,4 (1,8 - 7,6)	0,63
IL-6 in pg/ml	5,5 (3,9 - 17,3)	6,3 (3,9 - 11,4)	0,97
PCT in ng/ml	0,06 (0,04 - 0,08)	0,05 (0,04 - 0,07)	0,27
Presepsin in pg/ml	172 (139,5 - 295,5)	205 (135 - 357)	0,70
Risikoscores, M ± SD			
EuroScore II	8,3 ± 6,9	7,6 ± 6,3	0,88
STS-Score	9,1 ± 6,7	7,4 ± 5,1	0,18

3.4.1.2 Ein-Jahres-Mortalität

Betrachtet man die Ergebnisse für die Ein-Jahres-Mortalität aller transapikal behandelte Patienten, können lediglich signifikante Unterschiede für die mediane CRP-Konzentration (0,6mg/dl für die Verstorbenen vs. 0,3mg/dl für die Überlebenden; p=0,004) und Presepsin-Konzentration (254,5pg/ml vs. 189pg/ml; p=0,02) festgestellt werden. Alle anderen Inflammationsmarker und die Risikoscores waren nicht signifikant verschieden zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 19: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität (transapikaler Zugangsweg)

	Ein-Jahres-Mortalität		p-Wert
	eingetreten n=58	nicht eingetreten n=192	
Inflammationsparameter, Median (IQR)			
CRP in mg/dl	0,6 (0,2 - 2,3)	0,3 (0,1 - 0,8)	0,004
hs-CRP in mg/l	3,9 (2,3 - 7,4)	3,3 (1,7 - 7,6)	0,33
IL-6 in pg/ml	6,2 (3,9 - 13,8)	6 (3,9 - 11,2)	0,73
PCT in ng/ml	0,05 (0,04 - 0,1)	0,05 (0,04 - 0,06)	0,10
Presepsin in pg/ml	254,5 (159,3 - 475,8)	189 (131 - 337,5)	0,02
Risikoscores, M ± SD			
EuroScore II	8,2 ± 5,8	7,6 ± 6,5	0,33
STS-Score	8,7 ± 5,6	7,3 ± 5,2	0,03

**Abbildungen 25 und 26:** CRP- und hs-CRP-Konzentrationen bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität**Abbildungen 27 und 28:** IL-6- und PCT-Konzentrationen bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität

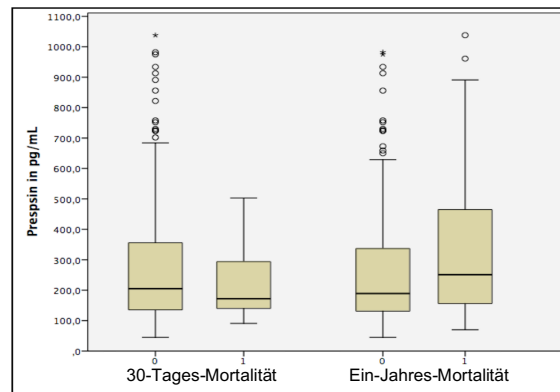


Abbildung 29: Presepsin-Konzentrationen bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität

3.4.2 Grenzwertbestimmungskurven (ROC-Analyse)

Die Tab. 20 und 21 sowie die Abb. 30 und 31 repräsentieren die ROC-Kurven und AUC-Werte von CRP, hs-CRP, IL-6, PCT, Presepsin, des STS- und EuroScores II für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI bei transapikalem Zugangsweg. Die ROC-Analysen und AUC-Werte der Untergruppen mit einem STS-Score <4 und ≥ 4 für die Ein-Jahres-Mortalität finden sich in den Tab. 22 und 23 sowie in den Abb. 32 und 33.

3.4.2.1 30-Tages-Mortalität

Betrachtet man die ROC-Kurven der Inflammationsparameter und der Risikoscores für den transapikalen Zugangsweg, lässt sich im Vergleich zur Gesamtkohorte bzw. zu den transfemorale TAVI-Patienten für keinen Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden feststellen.

Tabelle 20: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,518	0,362	0,673	0,819
hs-CRP	0,573	0,416	0,730	0,345
IL-6	0,570	0,400	0,741	0,362
PCT	0,597	0,454	0,740	0,208
Presepsin	0,520	0,393	0,648	0,790
EuroScore II	0,513	0,353	0,672	0,871
STS-Score	0,627	0,486	0,769	0,098

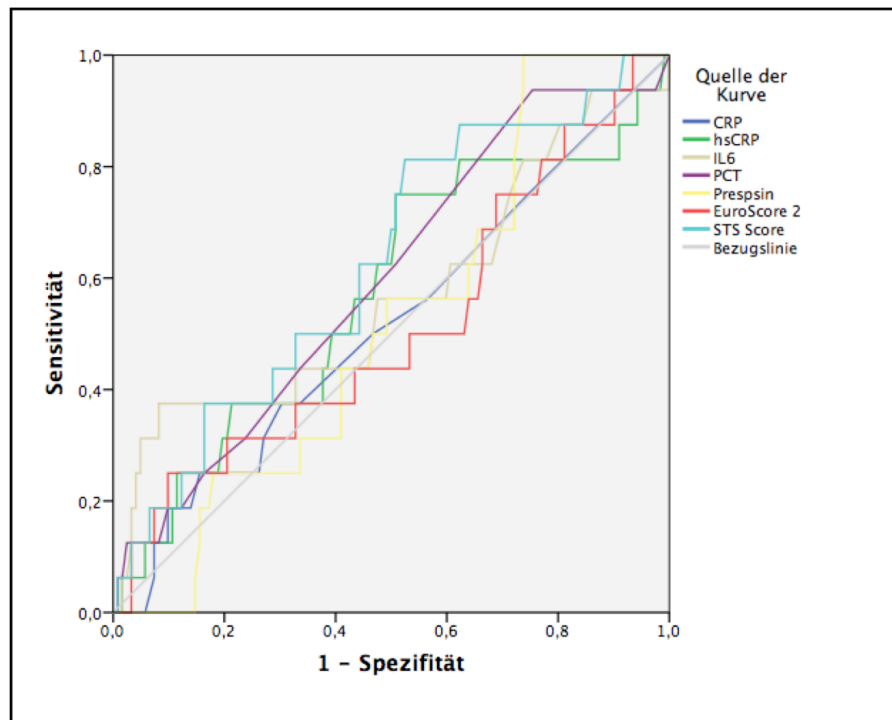


Abbildung 30: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität

3.4.2.2 Ein-Jahres-Mortalität

Für die Ein-Jahres-Mortalität der transapikal therapierten Patienten zeigt sich lediglich ein signifikantes Ergebnis für CRP mit einer AUC von 0,619, allerdings ohne eine klinisch anwendbare Bedeutung zu besitzen (Tab. 21, Abb. 31). Die Ergebnisse für die transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4 weisen im Vergleich hierzu einen relevanten Unterschied auf. Auch bei diesen Patienten zeigt PCT mit einer AUC von 0,722 den besten Wert (Tab. 22, Abb. 32). Betrachtet man die Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 , lassen sich keine Signifikanzen feststellen (Tab. 23, Abb. 33).

Tabelle 21: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,619	0,507	0,732	0,041
hs-CRP	0,566	0,453	0,678	0,262
IL-6	0,568	0,450	0,686	0,245
PCT	0,612	0,497	0,727	0,056
Presepsin	0,609	0,499	0,719	0,062
EuroScore II	0,557	0,440	0,675	0,326
STS-Score	0,547	0,430	0,664	0,420

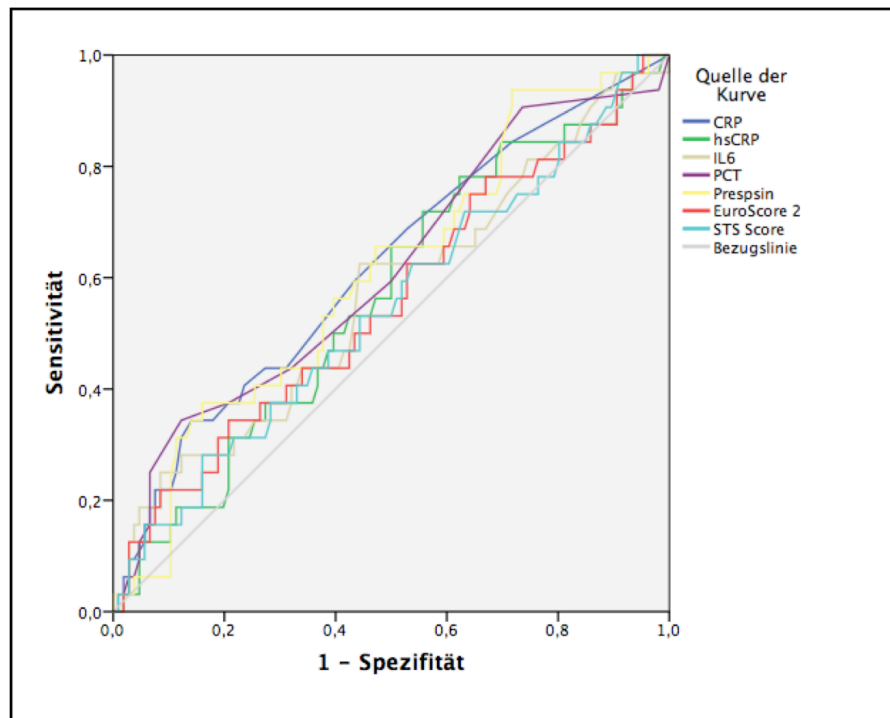
**Abbildung 31:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität

Tabelle 22: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,606	0,394	0,818	0,339
hs-CRP	0,633	0,440	0,826	0,231
IL-6	0,489	0,265	0,714	0,923
PCT	0,722	0,527	0,917	0,045
Presepsin	0,649	0,430	0,867	0,179
EuroScore II	0,550	0,350	0,751	0,650
STS-Score	0,545	0,345	0,744	0,686

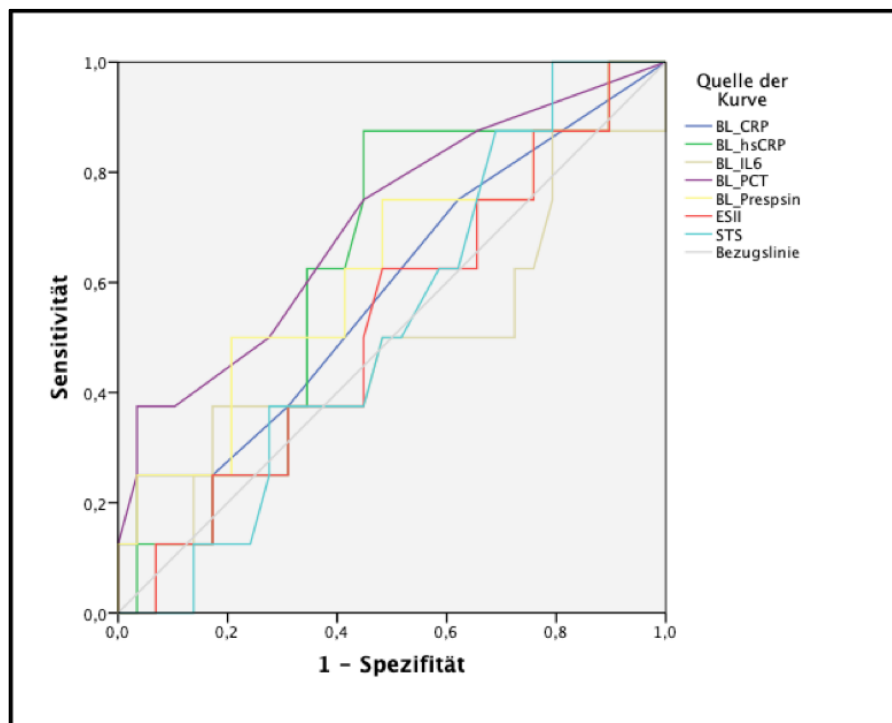
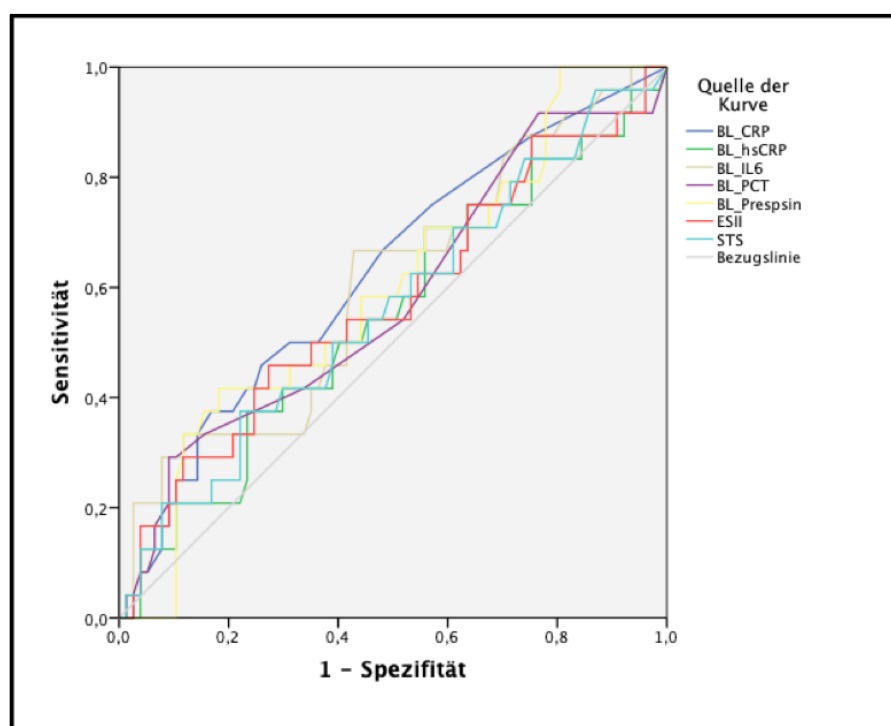
**Abbildung 32:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4

Tabelle 23: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4

Variable	AUC	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
CRP	0,627	0,495	0,759	0,066
hs-CRP	0,554	0,416	0,693	0,433
IL-6	0,601	0,463	0,739	0,145
PCT	0,566	0,427	0,706	0,337
Presepsin	0,581	0,450	0,712	0,241
EuroScore II	0,574	0,431	0,717	0,285
STS-Score	0,574	0,440	0,709	0,281

**Abbildung 33:** ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4

3.5 Überlebenszeitanalyse und Cox-Regressionsanalyse

Die Abb. 34 verdeutlicht, dass sich für die verschiedenen Zugangswege im Hinblick auf die Ein-Jahres-Mortalität ein Trend zu erhöhter Sterblichkeit bei Patienten mit transapikaler TAVI, jedoch kein signifikanter Unterschied zeigt. (LogRank: 2,3; $p=0,087$).

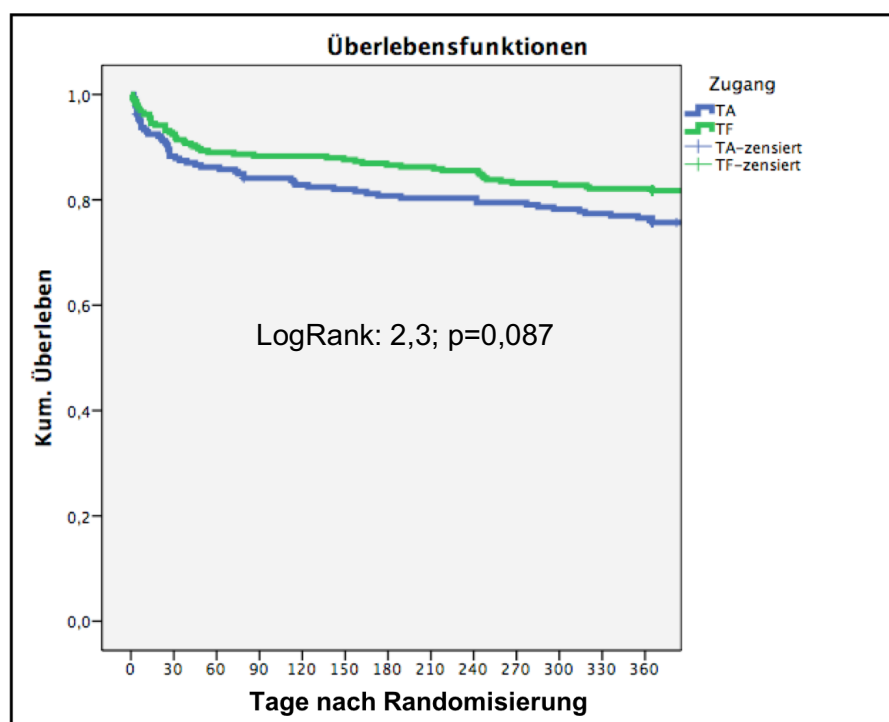


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Mortalität bei Patienten mit transfemoralem und transapikalem Zugang

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse konnte für die folgenden Parameter ein Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität nachgewiesen werden: hoher STS-Score, NYHA-Klassifikation, VARC-2 definierte periprozedurale Komplikationen, Perikardtampnade, Blutungen, Schlaganfall, akutes Nierenversagen, kardiopulmonale Reanimation nach TAVI sowie Presepsin vor TAVI. In der sich anschließenden multivariaten Analyse präsentierten sich nur vier Parameter als unabhängige Prädiktoren: (Tab. 24)

Tabelle 24: Multivariate Analyse für die 30-Tages-Mortalität

Variable	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall für HR		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Presepsin	1,001	1,0	1,001	0,01
Prozedurale Komplikation	3,35	1,71	6,58	<0,0001
Akutes Nierenversagen	1,77	1,36	2,30	<0,0001
CPR	5,24	1,85	14,81	0,002

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten die folgenden Parameter einen Einfluss auf die Ein-Jahres-Mortalität: Zugangsweg, BMI, EuroScore II, STS-Score, NYHA-Klassifikation, COPD, pAVK, Vorhofflimmern, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mittlerer Druckgradient über der AK, VARC-2 definierte periprozedurale Komplikationen, Perikardtampnade, Blutungen, Schlaganfall, akutes Nierenversagen, kardiopulmonale

Reanimation nach TAVI sowie Presepsin vor TAVI. In der sich anschließenden multivariaten Analyse stellten sich nur fünf Parameter als unabhängige Prädiktoren dar: (Tab. 25)

Tabelle 25: Multivariate Analyse für die 1-Jahres-Mortalität

Variable	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall für HR		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Presepsin	1,001	1,001	1,002	<0,0001
COPD	2,70	1,52	4,81	0,001
Perikardtampnade	4,36	1,31	14,16	0,016
Akutes Nierenversagen	1,59	1,25	2,01	<0,0001
CPR	5,07	1,51	16,98	0,008

4 Diskussion

Für multimorbide Patienten mit hochgradiger AS und mittlerem bis hohem Operationsrisiko ist die TAVI die bevorzugte Therapie. (62) Trotz der Nicht-Unterlegenheit der TAVI in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität im Vergleich zum chirurgischen AKE (63) weisen unterschiedliche Registerstudien eine Ein-Jahres-Mortalität von 24-30% nach TAVI bei Hochrisiko-Patienten auf. (4,62) Hierbei zeigt sich eine Diskrepanz zur gegenwärtigen Leitlinienempfehlung, bei der Patienten mittels TAVI behandelt werden sollten, wenn die Überlebenswahrscheinlichkeit über ein Jahr eingeschätzt wird. (24) Um das Risiko der Patienten, welche sich einer TAVI-Prozedur unterziehen, besser ästimieren zu können, wurden verschiedene Prognosefaktoren untersucht. Hier spielen neben Risikoscores (5,64), periprozeduralen Komplikationen (65) und Zugangsweg (66) Biomarker eine bedeutende Rolle. (9,48,53) Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die präprozedurale Bestimmung von Inflammationsmarkern zusätzlich zu etablierten Risikoscores die Risikostratifizierung bei TAVI-Patienten verbessern könnte, welches insbesondere im Hinblick auf Patienten im niedrig bis mittleren Risikobereich (STS-Score <4) von Bedeutung ist.

4.1 Risikoscores

4.1.1 Entwicklung und Nachteile der Risikoscores

Die TAVI stellt für die Anwendung von Risikoscores eine Herausforderung dar. (17) Mögliche Scoresysteme, die eine Einschätzung des Mortalitätsrisikos geben und im Zusammenhang mit anderen kardialen Eingriffen genutzt werden (vgl. 3.1), wurden für die TAVI getestet. (5,36,38) Der EuroScore I, der insbesondere für die interventionelle Behandlung von Herzklappenerkrankungen ein zu hohes Risiko angab (67,68), wurde durch den überarbeiteten EuroScore II ersetzt und zeigte als solcher zuverlässigere Prognosen. (35,36) Zusätzlich zum EuroScore II wird im klinischen Alltag der STS-Score zur Risikostratifizierung von TAVI-Patienten angewandt. (36,69,70) Wobei einschränkend zu erwähnen ist, dass sowohl der EuroScore II als auch der STS-Score primär nicht für TAVI-Patienten entwickelt wurden. (71) Vielmehr wurden eigens für diese Patienten der STS/ACC-TAVR Score bzw. der „German Aortic Valve Score“ (AKL) entwickelt, welche sich aber in der klinischen Praxis bisher nicht durchgesetzt haben. (38,39) Prinzipiell sind bis dato alle Risikoscores von eingeschränkter Vorhersagekraft mit rangierenden AUC-Werten von 0,55 bis 0,68. (64)

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse für den EuroScore II und den STS-Score zeigen vergleichbare Ergebnisse wie bereits publizierte Daten. (64) Die prognostische Wertigkeit der Scores mit AUC-Werten von $<0,7$ sowohl für die 30-Tages- als auch für die Ein-Jahres-Mortalität ist schlecht.

Der speziell für Eingriffe an der Aortenklappe generierte AKL-Score erzielte in einer von Kötting und Kollegen untersuchten Studie mit einem AUC-Wert von 0,808 eine hohe Diskriminierungsfähigkeit. (38) Allerdings bezieht sich dieser Score lediglich auf die deutsche Population, gibt ausschließlich ein Risiko für die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts an und wurde zum größten Teil anhand von offen-chirurgischen Eingriffen generiert. (38) In einer 2015 veröffentlichten Studie mit 550 Teilnehmern wurden die vier Risikoscores EuroScore I, EuroScore II, STS-Score und AKL-Score in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI verglichen, ohne dass sich einer der Scores als überlegen herauskristallisierte. (5)

Inzwischen findet man erste Versuche, Score-Systeme ausschließlich aus TAVI-Daten zu entwickeln und in einer entsprechenden Kohorte zu validieren. (39,46,71) Der „TAVI Risk Score“ (TARIS) ist ein solches, auf klinischen Parametern basierendes Instrument für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität. Er zeigte in einer Studie mit 845 Probanden eine moderate Überlegenheit im Vergleich zu den herkömmlichen Scores (EuroScore I, EuroScore II, STS-Score, AKL-Score). Die Diskriminierungsfähigkeit verbesserte sich durch die Hinzunahme der Variablen „Gebrechlichkeit“ von 0,69 auf 0,71 für den AUC-Wert. (46,72,73) Ein weiterer Score (ACC TAVI-Score) wurde anhand von 21.000 Datensätzen des „STS/ACC Transcatheter Valve Replacement“ - Registers erstellt und validiert. Seine Gültigkeit bezieht sich auf die Mortalität nach TAVI während des Krankenhausaufenthalts. (39) Arsalan und Kollegen wiesen in einer 946 Teilnehmer umfassenden Registerstudie die Überlegenheit des ACC TAVI-Scores neben dem STS-Score auch für die 30-Tages-Mortalität nach. (64) Jedoch konnte hier kein AUC-Wert $>0,7$ erreicht werden, welcher für eine zufriedenstellende Risikovorhersage wünschenswert ist. (64,74) Untersuchungen für das Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko sowie für den Einfluss der Variable „Gebrechlichkeit“ stehen noch aus. (39) Auch wenn die speziell für TAVI entwickelten Scores bessere Ergebnisse erzielen, können sie die bisherigen konventionellen Scores noch nicht ablösen, sondern müssen momentan als Ergänzung gesehen werden. (71) In einer 2017 veröffentlichten Studie wurden unspezifische (EuroScore I, EuroScore II, STS-Score) und spezifischere (AKL-Score, FRANCE-2, OBSERVANT, ACC TAVI-Score) Risikoscores im „United Kingdom“ (UK) TAVI Register mit 6700 Patienten auf ihre Gültigkeit für die 30-Tages-Mortalität nach TAVI getestet. Hier zeigte sich für alle Prädiktionsmodelle eine geringe Diskriminierungsfähigkeit. Gerade die speziell für TAVI entwickelten Systeme erzielten

in dieser externen Kohorte, in der sie validiert wurden, schlechtere Ergebnisse als in den für die Entwicklung der Scores herangezogenen Kollektiven. (27) Die hier dargelegten Studienergebnisse machen deutlich, dass Ansätze für eine verbesserte Risikostratifizierung nach TAVI vorhanden und Optimierungen in Entwicklung sind, der ideale Score für das Mortalitätsrisiko jedoch noch nicht gefunden wurde. Ansprüche an diesen Score sind ein ausschließlich auf TAVI-Patientendaten basierendes System, eine quantitativ große und geographisch vielfältige Kohorte, Konstrukte für kurz- und langfristige Vorhersagen und eine auch in externen Patientengruppen erhaltene hohe Diskriminierungsfähigkeit. Des Weiteren ist zu bedenken, dass Score-Systeme einer ständigen Anpassung bedürfen und alle für die Berechnung notwendigen Parameter erhoben werden müssen. Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass aufgetretene Komplikationen während und nach TAVI wie bspw. das akute Nierenversagen, Schlaganfall oder Konversion zum offen-chirurgischen AKE zum Teil sinnvolle Variablen in der Risikostratifizierung sind, da sie sowohl auf die 30-Tages- als auch auf die Ein-Jahres-Mortalität Einfluss nehmen. Jedoch sind diese Komplikationen erst periprozedural zu erheben und geben Hinweise auf eine intensivierete Patientenbehandlung, um ein mögliches Versterben im ersten Jahr nach TAVI zu verhindern. Um eine bestmögliche präinterventionelle Risikostratifizierung zu erreichen, sollte eine Kombination aus etablierten Scores und zusätzlichen Prognosefaktoren wie bspw. laborchemisch gemessenen Biomarkern in Erwägung gezogen werden. (39,71)

4.2 Inflammationsmarker zur Risikostratifizierung

Inflammationsmarker wie CRP, hs-CRP, IL-6 und PCT sind wie Presepsin laborchemisch objektiv zu bestimmende Parameter. Diese Biomarker haben vor und nach herzchirurgischen Eingriffen prognostisches Potenzial. (76-78) Aktuell existieren erst wenige Publikationen, die den Einfluss von Inflammationsmarkern auf die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten untersuchen. Eine monozentrische Studie mit 152 Patienten konnte das Auftreten eines SIRS als signifikanten Prognosemarker für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität (AUC=0,75) nachweisen. Der direkte Einfluss der gemessenen Inflammationsmarker auf die Mortalität wurde nicht untersucht. (48) Neben den Entzündungsparametern wurden auch Troponine und natriuretische Peptide im Zusammenhang mit kardialen Eingriffen untersucht. Als Strukturproteine des kontraktiven Apparats sind kardiale Troponine bei myokardialer Verletzung erhöht. Sie zählen gemeinsam mit CRP als starker Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit stabiler und instabiler KHK. (8) In einer kleinen Studie mit 70 Patienten konnte eine

Erhöhung von Troponin I für postinterventionelle, prognoseverschlechternde EKG-Veränderungen wie bspw. eine verlängerte frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) nachgewiesen werden. Allerdings wurde die Korrelation von hohen Troponinwerten und Mortalität nicht direkt untersucht. (44) Chorianopoulos und Kollegen wiesen nach, dass hs-cTNT nach dem dritten postinterventionellen Tag ein relevanter Prognosefaktor für die 30-Tages-Mortalität ist ($p=0,023$), während präinterventionell ($p=0,024$) und direkt postinterventionell ($p=0,012$) gemessenes Troponin T lediglich für die Vorhersage der Ein-Jahres-Mortalität prädiktive Wertigkeit aufzeigt. (41) In einer 2016 veröffentlichten, 577 Probanden umfassenden, monozentrischen Studie konnte eine prädiktive Wertigkeit im Sinne einer Zwei-Jahres-Mortalität für das prä- und postinterventionell gemessene cTNT nachgewiesen werden. (43) Es wird deutlich, dass Troponine gute diagnostische Wertigkeit für myokardiale Verletzungen haben. Für die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten sind insbesondere die präinterventionell gemessenen Werte interessant. Auch für die natriuretischen Peptide wurde prognostisches Potenzial in Bezug auf TAVI publiziert. NT-proBNP zeigte sich in einer multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für die 30-Tages- und für die Langzeit-Mortalität, definiert als Mortalität bis zum Ende der Verlaufskontrollen nach drei Jahren. (9) Eine weitere, 58 Probanden umfassende Studie untermauerte die Gültigkeit für prä- und postinterventionell gemessenes BNP als Prädiktor der 30-Tages-Mortalität nach TAVI. (45) Interessant sind die Erkenntnisse von Seiffert und Kollegen, die bei der Entwicklung eines spezifischen TAVI-Scores zunächst NT-proBNP und Troponin I in der univariaten Analyse als Mortalitätsprädiktoren erkannten, in der multivariaten Analyse jedoch Unabhängigkeit nachweisen konnten. Eine Hinzunahme dieser beiden Biomarker als Variablen zum neuen Score hat hier keinen Einfluss auf die Verbesserung der Mortalitätsprädiktion. (46)

4.2.1 CRP und hs-CRP

In einer anderen Studie, die 215 transfemoral behandelte TAVI-Patienten einschloss, stellte sich CRP als präinterventionell und am dritten postinterventionellen Tag gemessener Parameter als prognostischer Marker für die 30-Tages-Mortalität dar. (53) Im Gegensatz dazu stehen die Erkenntnisse einer an zwei Standorten (UK und Italien) durchgeführten Untersuchung. Die 208 Patienten wurden ebenfalls über den transfemorale Zugangsweg therapiert. Hier konnte jedoch in der univariaten Analyse keine Relevanz für die prä- und postinterventionellen CRP-Werte in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität festgestellt werden. Zudem zeigte sich in der ROC-Analyse, dass die CRP-Werte vor und nach TAVI keine Diskriminierungsfähigkeit bieten. (54) Eine erst

kürzlich erschienene Publikation demonstrierte, dass CRP-Werte eine prädiktive Wertigkeit hinsichtlich der Mortalität bei TAVI aufweisen: Die Patienten wurden je nach gemessenem CRP-Wert in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine CRP-Konzentration von $>0,1\text{mg/dl}$ wurde als Grenze festgelegt. Für die Mortalität innerhalb der ersten drei Monate nach TAVI verdeutlichte die multivariate Analyse, dass eine erhöhte CRP-Konzentration als unabhängiger Prädiktor gilt. Für spätere Bestimmungszeiträume ergaben sich keine prädiktiven Wertigkeiten. (79)

Die vorliegende Arbeit zeigt zum Teil vergleichbare Ergebnisse wie in bereits publizierten Studien. In den univariaten Analysen für die Ein-Jahres-Mortalität weist CRP sowohl in der gesamten Kohorte als auch in den einzelnen Gruppen der unterschiedlichen Zugangswege eine mögliche prognostische Wertigkeit nach. Allerdings bleiben die AUCs jeweils unter 0,7 und damit unter der entscheidenden Grenze einer klinisch etablierten Diskriminierungsfähigkeit. (74) Vergleichbar verhält sich hs-CRP, welches damit für die Entwicklung eines geeigneten Risikostratifizierungsmodells ungeeignet erscheint.

4.2.2 IL-6

Sinning und Kollegen konnten belegen, dass erhöhte IL-6 Konzentrationen nach TAVI bei Patienten mit SIRS mit einer erhöhten Verlaufsmortalität vergesellschaftet sind. (48) In einer kleinen Studie wurde IL-6 mit Hinblick auf Konzentrationsunterschiede bei TAVI und offen-chirurgischem AKE untersucht. Es stellten sich für beide Verfahren postinterventionell ähnlich erhöhte IL-6-Werte dar. (80) Bei kardiochirurgischen Eingriffen zählt präinterventionell erhöhtes IL-6 als prognostischer Marker für früh auftretende Bypass-Verschlüsse und spät auftretende kardiovaskuläre Komplikationen. (76) In den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich IL-6 zwar mit der Verlaufsmortalität nach einem Jahr assoziiert, hat aber mit einer AUC $<0,7$ eine mangelnde prognostische Wertigkeit für eine mögliche Risikostratifizierung.

4.2.3 PCT

Bei Patienten mit transfemorale TAVI stellte präprozedural gemessenes PCT mit einer AUC von 0,74 eine gute Prädiktion für die 30-Tages-Mortalität nach TAVI dar. In dieser 243 Patienten umfassenden Studie zeigte eine PCT-Konzentration $\geq 0,06\text{ng/ml}$ eine gute Diskriminierungsmöglichkeit, um Patienten mit einem erhöhten Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko zu erkennen. (81) In diesem Zusammenhang konnten Sinning und Kollegen für erhöhtes, postinterventionell gemessenes PCT (PCT-Konzentration $>0,11\mu\text{g/l}$) und auftretendes SIRS mit erhöhter Mortalität einen signifikanten

Zusammenhang nachweisen. (48) In der vorliegenden Arbeit stellt sich PCT als einziger laborchemischer Marker mit prognostischer Wertigkeit sowohl für die 30-Tages- als auch für die Ein-Jahres-Mortalität heraus. PCT präsentierte die beste AUC von 0,962 im Hinblick auf die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4 . Wobei einschränkend zu erwähnen ist, dass der Inflammationsparameter in der multivariaten Analyse die Unabhängigkeit verlor.

4.2.4 Presepsin

Die prognostische und diagnostische Wertigkeit von Presepsin wurde bisher nur für kardiale Eingriffe im Allgemeinen (vgl. 1.5.2), nicht jedoch für TAVI im Speziellen untersucht. Turhan Caglar und Kollegen wiesen in einer 48 Patienten umfassenden Studie das prognostische Potential von Presepsin für das Auftreten eines ST-Streckenhebungsinfarktes (STEMI) nach. Hier zeigte sich Presepsin als möglicher Marker abseits der Sepsis-Diagnostik. (82) Die vorliegende Arbeit untersuchte erstmalig die prädiktive Wertigkeit von Presepsin bei TAVI-Patienten. Es konnte sowohl für die 30-Tages- als auch für die Ein-Jahres-Mortalität eine prognostische Wertigkeit nachgewiesen werden. Allerdings zeigen die AUC-Werte von $<0,7$ eine mangelnde klinische Anwendbarkeit für eine eventuelle Risikostratifizierung.

Für Patienten mit einem STS-Score <4 gilt, sofern sie keine zusätzlichen Risikofaktoren vorweisen, periprozedural ein niedrigeres Risiko. (83) Die Ergebnisse dieser Arbeit demonstrieren, dass bei Patienten mit niedrigem Risiko die AUC von Presepsin und der in Anwendung befindlichen Risikoscores mit einem Wert von $<0,7$ vergleichbar schlecht ist. Betrachtet man jedoch die Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 , so zeigt sich insbesondere für transfemorale TAVI-Patienten eine AUC von 0,704, so dass man hier ggf. eine Einsatzmöglichkeit zur Risikostratifizierung in Bezug auf die Verlaufsmortalität sehen kann. Auch in den multivariaten Analysen bleibt die Unabhängigkeit erhalten.

4.3 Zugangswege im Vergleich

Betrachtet man die Überlebenszeitanalyse dieser Arbeit für die verschiedenen Zugangswege, lässt sich keine höhere Verlaufsmortalität für eine der beiden Therapieformen feststellen. Dies bestätigt das Ergebnis anderer Publikationen. (7,84,85) Wenngleich kritisch zu bemerken ist, dass sich ein Trend für eine erhöhte Sterblichkeit nach transapikaler TAVI abbildet. Wären mehr Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen, so wäre zu vermuten, dass es einen Mortalitätsunterschied zwischen beiden Zugangswegen gibt.

4.3.1 Transfemoraler und transapikaler Zugangsweg

Eine von Ferrari und Kollegen veröffentlichte Studie, die die beiden Zugangswege miteinander vergleicht, wies ein erhöhtes präoperatives Gesamtrisiko für transapikal behandelte Patienten nach. Grund hierfür war das häufigere Auftreten von Komorbiditäten und vaskulären Erkrankungen. Hinsichtlich der Mortalität (30-Tages- und intrahospitale Mortalität) stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zugangswegen dar. (84) Ein periinterventionell höheres Mortalitätsrisiko für die transapikal behandelten Patienten, bedingt durch ein präinterventionell erhöhtes Gesamtrisiko, konnte auch von Hemmann und Kollegen festgestellt werden. In der Langzeitanalyse der Mortalität zeigte sich jedoch ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen transfemorale und transapikal behandelten Patienten. (7)

Bei Betrachtung der Biomarker-Ergebnisse für die unterschiedlichen Zugangswege fällt auf, dass die biochemische Risikostratifizierung eher für transfemorale therapierte Patienten anwendbar ist. Die höchsten AUC-Werte für PCT (0,748) und Presepsin (0,696) wurden in dieser Gruppe für die 30-Tages-Mortalität bestimmt, welches sich zum Teil auch auf die Ein-Jahres-Mortalität übertragen lässt.

In der Gruppe mit transapikalem Zugangsweg präsentierten sich in der vorliegenden Arbeit für die Ein-Jahres-Mortalität CRP und Presepsin als mögliche Marker. Allerdings wies lediglich CRP signifikante AUC-Werte nach, wenngleich diese mit einer AUC <0,7 überschaubare prognostische Wertigkeit besitzen.

Unterteilt man jedoch die Patienten hinsichtlich des STS-Scores in solche mit hohem und mit niedrigem Risiko, so erscheint präprozedural gemessenes PCT sowohl bei transapikalen als auch transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4 als möglicher biochemischer Prädiktor für eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität. Dieser Hinweis aus der ROC-Analyse bestätigt sich auch in der multivariaten Analyse, in der PCT als einziger biochemischer Marker einen unabhängigen Prädiktor für die erhöhte Verlaufsmortalität nach TAVI darstellt.

Eine 2018 veröffentlichte dänische Studie verglich die Mortalität nach TAVI mit der Mortalität in einer Vergleichsgruppe der dänischen Bevölkerung ohne TAVI. Es stellte sich für die Mortalität innerhalb von 90 Tagen postinterventionell ein erhöhtes Risiko für die TAVI-Patienten heraus, während es für die Mortalität nach 90 Tagen keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe gab. (86)

Insgesamt konnte eine erhöhte Sterblichkeit im Verlauf im Vergleich zu neueren Daten mit einer Mortalitätsrate von 2,7% im Jahr 2015 verzeichnet werden. (87) Das liegt an einer vergleichbaren „älteren“ Kohorte. Inzwischen befindet sich der mittlere STS-Score der therapierten TAVI-Patienten in Deutschland bei 5,0. (21,88) Den stärksten Zuwachs

der TAVI-Interventionen lässt sich bei transfemorale behandelten Patienten bei gleichzeitiger Abnahme der transapikal therapierten Patienten beobachten. Dies kann durch die technische Verbesserung der transvaskulären Therapieform erklärt werden. (89)

4.4 Limitationen der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine monozentrische Registerstudie, in der die Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Ein limitierender Faktor beim Vergleich der unterschiedlichen Zugangswege kann die unausgeglichene Geschlechterverteilung zu Ungunsten der männlichen Patienten bei transapikaler Implantation sein. Diese Verteilung kann zur eingeschränkten Repräsentation der Studie führen. Die in dieser Studie untersuchten Scores (STS-Score und EuroScore II) sind keine speziell für TAVI entwickelten Modelle, wenngleich diese in den aktuellen Leitlinien zur Risikostratifizierung von Patienten mit AS und der Option für eine TAVI empfohlen werden. Des Weiteren handelt es sich um eine nur noch einschränkend repräsentative Kohorte, da der mittlere STS-Score von TAVI-Patienten aktuell bei 4-5 liegt. (88) Somit ist die erhöhte Sterblichkeit im Verlauf nach einem Jahr erklärbar und entspricht nicht derer aktuell publizierter Daten.

4.5 Ausblick

Inflationsmarker, insbesondere das PCT zeigte sich in der vorliegenden Arbeit als signifikanter Prognosemarker für TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität. Der Biomarker sollte gemeinsam mit anderen vielversprechenden Parametern in ein speziell für TAVI entwickeltes und extern valides Risikomodell aufgenommen und untersucht werden. Inwieweit eine Einteilung des Mortalitätsrisikos nach TAVI anhand des PCT-Wertes in leicht, mittel und schwer vorgenommen werden kann, muss in weiterführenden Studien untersucht werden. Zudem sollte bei der Validität eines zukünftigen TAVI-Risikomodells auf die Zugangsart und das durch den STS-Score abgebildete Primärrisiko geachtet werden. Insbesondere Patienten mit einem niedrigeren Risiko und transfemorale TAVI scheinen für eine bessere Risikoeinschätzung durch präprozedurale PCT-Messung geeignet zu sein.

4.6 Schlussfolgerungen

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge können Inflationsparameter als signifikante Marker für die Risikostratifizierung bei TAVI verwendet werden. Hervorzuheben ist hier

PCT, welches sowohl für die 30-Tages- als auch für die Ein-Jahres-Mortalität prognostische Wertigkeit besitzt. Alle anderen gemessenen Biomarker zeigen vereinzelt prognostisches Potential für die 30-Tages- wie auch für die Ein-Jahres-Mortalität, eine Diskriminierungsfähigkeit von $>0,7$ konnte jedoch mit einer Ausnahme nicht erreicht werden. In diesem Zusammenhang weist Presepsin bei transfemoral behandelten Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 eine prognostische Wertigkeit im Hinblick auf die Ein-Jahres-Mortalität nach. PCT und Presepsin präsentieren sich in der vorliegenden Arbeit als potenzielle Parameter für die Erstellung eines speziell für TAVI-Patienten konzipierten Risikomodells und sollten in der Entwicklung eines solchen Beachtung finden. Die dargelegten Ergebnisse stellen einen weiteren Schritt in der Risikostratifizierung bei TAVI dar. Sie müssen in weiterführenden Studien auf ihre bestehende Gültigkeit sowie Relevanz in zukünftig zu etablierenden TAVI-Scores überprüft werden.

5 Zusammenfassung

Die TAVI zählt heute zu den Standardverfahren bei therapiebedürftiger AS. Um das präinterventionelle Risiko besser abschätzen zu können, wurden verschiedene, aus der Kardiochirurgie bekannte Scores angewendet. Eine zufriedenstellende Risikostratifizierung konnte damit nicht erreicht werden. Speziell für TAVI entwickelte Scoresysteme sind noch in Erprobung. Eine weitere Möglichkeit zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos ist die Konzentrationsmessung von Biomarkern.

In dieser Studie wurden insgesamt 554 TAVI-Patienten aus der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim von 2011 bis 2014 auf den Zusammenhang von elevierten präinterventionell gemessenen Inflammationsparametern und erhöhter Mortalität untersucht. Die Kohorte wurde als Ganzes sowie in zwei Teilgruppen für den transfemorale und transapikale Zugangsweg betrachtet. Nach 30 Tagen waren insgesamt 45 Patienten verstorben, nach einem Jahr insgesamt 111 Patienten.

PCT stellte sich als untersuchter Parameter mit der höchsten prognostischen Wertigkeit heraus. Für diesen Inflammationsmarker wurde die beste Diskriminierungsfähigkeit mit einer AUC von 0,963 für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale therapierte Patienten mit niedrigem Risiko verzeichnet. Presepsin wies für die transfemorale behandelten Patienten mit hohem Risiko ebenfalls prognostisches Potential auf. Bei Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 konnte für die Ein-Jahres-Mortalität eine AUC für Presepsin von 0,704 bestimmt werden. Alle übrigen Inflammationsparameter zeigten mit einer moderaten Diskriminierungsfähigkeit von $< 0,7$ nur mäßige prognostische Wertigkeit und scheinen für die Risikostratifizierung von TAVI-Patienten ungeeignet zu sein. Die zusätzlich durchgeführte Überlebenszeitanalyse von transfemorale und transapikal behandelten Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied. Beide Therapieformen wiesen ein ähnliches Mortalitätsrisiko innerhalb des ersten Jahres nach TAVI auf.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen das prognostische Potenzial von ausgewählten Inflammationsmarkern, insbesondere PCT, als Mortalitätsprädiktoren bei TAVI-Patienten. PCT und Presepsin sollten neben weiteren vielversprechenden Parametern wie natriuretische Peptide und dem Faktor Gebrechlichkeit in der Erarbeitung eines speziell für TAVI-Patienten konzipierten Score-Systems zur Risikoabschätzung Beachtung finden. Wie genau sich die PCT-Konzentrationen in ein leichtes, mittleres oder hohes Risiko einteilen lassen, muss in weiterführenden Studien untersucht werden. Die vorliegende Studie stellt somit einen wichtigen Teilschritt in der Entwicklung der Risikostratifizierung von TAVI-Patienten dar.

6 Summary

Today TAVI is a routinely used procedure for patients with aortic stenosis who need treatment. For estimating the pre-interventional risk more accurate, many cardio-surgically known scores were applied. However, this did not lead to a satisfying risk stratification. Score systems which have been specially developed for TAVI are still at the experimental stage. A further possibility for estimating the mortality risk is measuring the concentration of biomarkers.

This research study tested the correlation between elevated pre-interventionally measured inflammation markers and increased mortality of in total 554 TAVI-patients from the Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim between 2011 and 2014. The study group was considered in total and as two separate groups for the transfemoral and transapical approach. Within the first 30 days 45 patients died, after one year 111 patients had passed away.

PCT turned out as the tested parameter with the highest prognostic value. For this inflammation marker the best discrimination of an AUC of 0,963 for the one-year-mortality for patients with transfemoral therapy and low risk was documented. Presepsin also showed prognostic potential for high risk patients with transfemoral treatment. Regarding the one-year-mortality of patients with a STS-Score ≥ 4 an AUC of 0,704 was observed. All of the other inflammation markers proved only a moderate prognostic value with a discrimination of $<0,7$ and seem to be ineligible for the risk stratification of TAVI. The supplementary executed survival time analysis of transfemoral and transapical treated patients did not show a significant difference. Both ways of implantation had a similar risk of mortality within the first year after TAVI.

The results of this study verify the prognostic potential of selected inflammation markers, particularly PCT, as a predictor of mortality for patients undergoing TAVI. PCT and Presepsin in addition to other promising parameters, such as natriuretic peptides and the factor frailty, should be considered when developing a TAVI-score system for risk stratification. How exactly the concentration of PCT can be divided in a low, moderate or high risk, has to be figured out in further studies.

Consequently, this study presents a fundamental step in the development of risk stratification for TAVI-patients.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung/Abbildungen
ACC	American College of Cardiology
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Acute Kidney Injury
AKL	(German) Aortic Valve / Aortenklappe
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	Cluster of Differentiation
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
CRP	C-Reactive Protein
cTNT	Cardiac Troponin T
CVVH	Continuous Veno-Venous Hemodialysis
Echo	Echokardiographie
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
hs-CRP	High Sensitivity C-Reactive Protein
hs-cTNT	High Sensitivity Cardiac Troponin T
HLP	Hyperlipoproteinämie
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
IL-6	Interleukin-6

IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LPS	Lipopolysaccharid
LPS-BP	Lipopolysaccharid-Bindeprotein
M	Mean / Mittelwert
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt
NRI	Net Reclassification Index
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
proBNP	Pro Brain Natriuretic Peptide
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PCT	Procalcitonin
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standard Deviation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SM	Schrittmacher
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
STS	Society of Thoracic Surgeons
Tab.	Tabelle/Tabellen
TARIS	TAVI Risk Score
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TSH	Thyroidea-Stimulierendes Hormon
UK	United Kingdom
VARC-2	Valve Academic Research Consortium-2
Z.n.	Zustand nach

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildungen 1 und 2: Transfemorale Implantation einer selbstexpandierenden AK-Prothese	6
Abbildungen 3 und 4: Transfemorale Implantation einer ballonexpandierenden AK-Prothese und transapikale Implantation einer selbstexpandierenden AK-Prothese	7
Abbildung 5: Transapikale Implantation einer ballonexpandierenden AK-Prothese	8
Abbildung 6: CD14 und Presepsin - membrangebundene und lösliche Form von CD14, nach Spaltung durch Serumproteasen entsteht das sCD14-ST-Protein Presepsin	16
Abbildungen 7 und 8: CRP- und hs-CRP-Konzentrationen für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)	28
Abbildungen 9 und 10: IL-6- und PCT-Konzentrationen für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)	28
Abbildung 11: Presepsin-Konzentrationen für die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)	28
Abbildung 12: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (gesamte Kohorte)	30
Abbildung 13: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte)	31
Abbildung 14: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score <4 (gesamte Kohorte)	32
Abbildung 15: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 (gesamte Kohorte)	33
Abbildungen 16 und 17: CRP- und hs-CRP-Konzentrationen bei transfemorale TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	35
Abbildungen 18 und 19: IL-6- und PCT-Konzentrationen bei transfemorale TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	35
Abbildung 20: Presepsin-Konzentrationen bei transfemorale TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	36
Abbildung 21: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (transfemorale Zugangsweg)	37
Abbildung 22: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (transfemorale Zugangsweg)	38
Abbildung 23: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4	39
Abbildung 24: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4	40
Abbildungen 25 und 26: CRP- und hs-CRP-Konzentrationen bei transapikale TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	42
Abbildungen 27 und 28: IL-6- und PCT-Konzentrationen bei transapikale TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	42
Abbildung 29: Presepsin-Konzentrationen bei transapikale TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität	43

Abbildung 30: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität.....	44
Abbildung 31: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität.....	45
Abbildung 32: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4	46
Abbildung 33: ROC-Kurven der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4	47
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Mortalität bei Patienten mit transfemoralem und transapikalem Zugang	48

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Endpunkte für die Berechnung des STS-Scores.....	11
Tabelle 2: NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) für Herzinsuffizienz (59)	19
Tabelle 3: CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) für AP-Symptomatik (60).....	19
Tabelle 4: Charakteristika der Patienten für die 30-Tages-Mortalität	23
Tabelle 5: Charakteristika der Patienten für die Ein-Jahres-Mortalität	25
Tabelle 6: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität (gesamte Kohorte).....	26
Tabelle 7: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte).....	27
Tabelle 8: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (gesamte Kohorte).....	29
Tabelle 9: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (gesamte Kohorte).....	31
Tabelle 10: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score <4 (gesamte Kohorte).....	32
Tabelle 11: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 (gesamte Kohorte).....	33
Tabelle 12: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg).....	34
Tabelle 13: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg).....	35
Tabelle 14: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 30-Tages-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg).....	36
Tabelle 15: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität (transfemoraler Zugangsweg).....	38
Tabelle 16: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4	39
Tabelle 17: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transfemorale TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4	40
Tabelle 18: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität (transapikaler Zugangsweg).....	41
Tabelle 19: Inflammationsmarker und Risikoscores in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität (transapikaler Zugangsweg)	42
Tabelle 20: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität.....	43
Tabelle 21: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores bei transapikalen TAVI-Patienten in Bezug auf die Ein-Jahres-Mortalität.....	45
Tabelle 22: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die 1-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score <4	46

Tabelle 23: ROC-Analyse der Inflammationsmarker und Risikoscores für die Ein-Jahres-Mortalität bei transapikalen TAVI-Patienten mit einem STS-Score ≥ 4 47

Tabelle 24: Multivariate Analyse für die 30-Tages-Mortalität 48

Tabelle 25: Multivariate Analyse für die 1-Jahres-Mortalität..... 49

10 Literaturverzeichnis (numerisch)

1. Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(1):i11–9.
2. Jeger R. Behandlung der Aortenstenose beim älteren Patienten. *Der Informierte Arzt.* Juni 2015;47–9.
3. Hink U. TAVI bei niedrigem Risiko: Gleichwertigkeit zum operativen Eingriff. *SpringerMedizin.* 3. September 2016.
4. Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, u. a. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA.* 10. März 2015;313(10):1019–28.
5. Fuchs F. Risikostratifizierung bei Patienten mit kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI): logistischer EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-Score oder GARY-Score? *Presstext DGK.* April 2015.
6. Kuck K-H, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, u. a. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe.* Februar 2015;9(1):11–26.
7. Hemmann K, Sirotina M, De Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, u. a. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* August 2013;17(2):359–64.
8. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine.* 19. Oktober 2000;343(16):1139–47.
9. López-Otero D, Trillo-Nouche R, Gude F, Cid-Álvarez B, Ocaranza-Sanchez R, Álvarez MS, u. a. Pro B-type natriuretic peptide plasma value: A new criterion for the prediction of short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology.* 30. September 2013;168(2):1264–8.
10. Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clinica Chimica Acta.* 1. September 2016;460:93–101.
11. Palmiere C, Mussap M, Bardy D, Cibecchini F, Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med.* 22. Dezember 2012;127(4):799–808.
12. Popov D, Plyushch M, Ovseenko S, Abramyan M, Podshchekoldina O, Yaroustovsky M. Prognostic value of sCD14-ST (presepsin) in cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* März 2015;12(1):30–6.
13. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin.* 18. Aufl. Bd. 2. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012. S. 2078-2086.
14. Fauci AS, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, u. a. *Harrison's*

- principles of internal medicine. 17. Aufl. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. S. 1474-1477.
15. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, u. a. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 24. August 2012;33(19):2451–96.
 16. Aortenklappenstenose - Zusammenfassung über Prävalenz, Leitlinien, neue Behandlungsoptionen und aktuelle Daten. Edwards Lifesciences Corporation. 2014.
 17. Cribier AG. The Odyssey of TAVR from Concept to Clinical Reality. *Tex Heart Inst J*. 1. April 2014;41(2):125–30.
 18. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, u. a. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 10. Dezember 2002;106(24):3006–8.
 19. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. März 2012;105(3):146–52.
 20. Herzbericht 2016 - Herzchirurgie in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). 25. Januar 2017.
 21. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, u. a. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements. *Journal of the American College of Cardiology*. 26. Mai 2015;65(20):2173–80.
 22. Ibrahim K, Quick S, Strasser R. Kathetergestützter Aortenklappenersatz. *Kardiologie up2date*. 20. Dezember 2012;8(4):266–72.
 23. Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, u. a. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Der Kardiologe*. 2009;3(3):199–206.
 24. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, u. a. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. September 2016;10(5):282–300.
 25. Hassan WM. Transcatheter percutaneous aortic valve implantation: The dream has become a reality. *Ann Saudi Med*. 2010;30(3):183–6.
 26. Overbeck P. Aortenstenose: 3-Jahres-Daten bestätigen dauerhafte Vorteile der TAVI. *SpringerMedizin*. 21. April 2016.
 27. Martin GP, Sperrin M, Ludman PF, Belder MA de, Gale CP, Toff WD, u. a. Inadequacy of existing clinical prediction models for predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal*. 1. Februar 2017;184:97–105.
 28. Schiller W. Risiko-Scores in der Erwachsenen-Herz-Chirurgie. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. August 2014;28(4):235–40.
 29. Prins C, De Villiers Jonker I, Smit FE, Botes L. Cardiac surgery risk-stratification models. *Cardiovasc J Afr*. April 2012;23(3):160–4.

30. STS Adult Cardiac Surgery Database Risk Model Variables - Data Version 2.81. <https://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/adult-cardiac-surgery-database/data-collection> [Stand: 14. April 2017].
31. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, u. a. Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. August 2009;88(2):468–75.
32. Roques F. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal*. Mai 2003;24(9):882.
33. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. Juli 1999;16(1):9–13.
34. Michel P, Roques F, Nashef SAM, EuroSCORE Project Group. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*. Mai 2003;23(5):684–7.
35. 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*. Dezember 2012;20(12):494–8.
36. Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, u. a. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology*. 2013;126(1):15–23.
37. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, u. a. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. April 2012;41(4):734–45.
38. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, Schäfer E, Döbler K, Hamm C, u. a. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. Mai 2013;43(5):971–7.
39. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, u. a. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 1. April 2016;1(1):46–52.
40. TAVR In-Hospital Mortality Risk Calculator. <http://tools.acc.org/tavrrisk/#!/content/evaluate/> [Stand: 29. April 2017].
41. Chorianopoulos E, Krumsdorf U, Geis N, Pleger ST, Giannitsis E, Katus HA, u. a. Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol*. 1. Januar 2014;103(1):65–72.
42. Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, u. a. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther*. 1. Dezember 2016;34(6):385–96.
43. Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O'Sullivan CJ, Praz F, Zuk K, u. a. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American Heart*

- Association. 19. Februar 2016;5(2).
44. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Aznaouridis K, Kalogeris K, u. a. Troponin levels after TAVI are related to the development of distinct electrocardiographic changes. *International Journal of Cardiology*. 31. Juli 2013;167(2):606–8.
 45. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A, u. a. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide to Predict Outcome of Patients Treated by Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 15. Dezember 2010;106(12):1782–6.
 46. Seiffert M, Sinning J-M, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, u. a. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Research in Cardiology*. August 2014;103(8):631–40.
 47. Kern H. SIRS und Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen. Berlin: Medizinische Fakultät – Universitätsklinikum Charité. 4. Dezember 2001.
 48. Sinning J-M, Scheer A-C, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, u. a. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 1. Juni 2012;33(12):1459–68.
 49. Gressner AM, Arndt T, Hrsg. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
 50. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14(1):R15.
 51. Schiopu A, Hedblad B, Engström G, Struck J, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma procalcitonin and the risk of cardiovascular events and death: a prospective population-based study: Procalcitonin and cardiovascular risk. *Journal of Internal Medicine*. November 2012;272(5):484–91.
 52. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, u. a. Systemic Inflammatory Parameters in Patients With Atherosclerosis of the Coronary and Peripheral Arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Oktober 1999;19(10):2355–63.
 53. Krumdorf U, Chorianopoulos E, Pleger ST, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, u. a. C-reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol*. Juni 2012;24(6):282–6.
 54. Ruparelia N, Panoulas VF, Frame A, Ariff B, Sutaria N, Fertleman M, u. a. Impact of clinical and procedural factors upon C reactive protein dynamics following transcatheter aortic valve implantation. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(7):425.
 55. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, u. a. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. Oktober 2005;11(5):234–8.
 56. Zou Q. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World Journal of Emergency Medicine*. 2014;5(1):16.
 57. Popov DA, Pliushch MG, Ovseenko ST, Abramian MV, Podshchekoldina OO,

- Iarustovskii MB. SCD14-ST (presepsin) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period. *Anesteziol Reanimatol.* Juni 2013;(3):30–5.
58. Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S, Spanuth E, Volk T, Sessler DI, u. a. Presepsin (sCD14-ST) Is a Novel Marker for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients. *Anesthes.* 1. April 2017;126(4):631–42.
59. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, u. a. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 1. Oktober 2008;29(19):2388–442.
60. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* September 1976;54(3):522–3.
61. Butler JE. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Journal of Immunoassay.* Mai 2000;21(2–3):165–209.
62. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, u. a. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine.* 21. Oktober 2010;363(17):1597–607.
63. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, u. a. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 9. Juni 2011;364(23):2187–98.
64. Arsalan M, Maren W, Hecker F, Filardo G, Kim W-K, Pollock B, u. a. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: role of the new STS/ACC model. *EuroIntervention.* Januar 2018;13(13):1520–6.
65. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, u. a. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 25. Januar 2011;123(3):299–308.
66. Stähli BE, Grünenfelder J, Jacobs S, Falk V, Landmesser U, Wischnowsky MB, u. a. Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: a pilot study. *J Invasive Cardiol.* August 2012;24(8):407–11.
67. Basraon J, Chandrashekhar YS, John R, Agnihotri A, Kelly R, Ward H, u. a. Comparison of Risk Scores to Estimate Perioperative Mortality in Aortic Valve Replacement Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* August 2011;92(2):535–40.
68. Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, u. a. EuroSCORE Performance in Valve Surgery: A Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery.* März 2010;89(3):787–793.
69. Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, u. a. Is euroscore II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation?: EuroSCOREII in TAVI. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* Mai 2013;81(6):1053–60.
70. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler P-Y, Bessou J-P, u. a. Performance Analysis of EuroSCORE II Compared to the Original Logistic EuroSCORE and STS Scores for Predicting 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology.* März 2013;111(6):891–7.

71. Zoler ML. TAVR enters a new risk-scoring era. *Cardiology News*. 6. November 2016;
72. Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, Jacobshagen C, Danner BC, Hünlich M, u. a. Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention*. September 2014;10(5):609–19.
73. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Juni P, Carrel T, u. a. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *European Heart Journal*. 1. März 2013;34(9):684–92.
74. Cook NR. Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction. *Circulation*. 20. Februar 2007;115(7):928–35.
75. Unverzagt S, Prondzinsky R, Peinemann F. Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*. November 2013;66(11):1271–80.
76. Hedman A, Larsson PT, Alam M, Wallen NH, Nordlander R, Samad BA. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *International Journal of Cardiology*. August 2007;120(1):108–14.
77. Prat C, Ricart P, Ruyra X, Domínguez J, Morillas J, Blanco S, u. a. Serum Concentrations of Procalcitonin After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 27. Oktober 2008;23(6):627–32.
78. Bical OM, Fromes Y, Gaillard D, Fischer M, Ponzio O, Deleuze P, u. a. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Mai 2006;29(5):699–702.
79. Hioki H, Watanabe Y, Kozuma K, Yamamoto M, Naganuma T, Araki M, u. a. Effect of Serum C-Reactive Protein Level on Admission to Predict Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. Juli 2018;122(2):294–301.
80. Fiane KKH, Dahle G, Bendz B, Halvorsen PS, Abdelnoor M, Mollnes TE, u. a. Reduced inflammatory response by transcatheter, as compared to surgical aortic valve replacement. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2. Januar 2018;52(1):43–50.
81. Keranov S, Kim W, Arsalan M, Renker M, Bauer T, Doerr O, u. a. Predictive value of pre-procedural procalcitonin for 30-day stroke and mortality after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal*. 28. August 2018;39(1):1319.P6312.
82. Turhan Caglar FN, Isiksacan N, Biyik I, Opan S, Cebe H, Akturk IF. OP-160 [AJC » Acute Coronary Syndromes] Presepsin (SCD 14 ST): Could It Be a Novel Marker For The diagnosis of ST Elevation Myocardial Infarction? *The American Journal of Cardiology*. April 2017;119(8):e14–5.
83. Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, u. a. Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von

- Herzklappenerkrankungen. *Der Kardiologe*. Juni 2018;12(3):184–93.
84. Ferrari E, Eeckhout E, Keller S, Muller O, Tozzi P, Berdajs D, u. a. Transfemoral versus transapical approach for transcatheter aortic valve implantation: hospital outcome and risk factor analysis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. Dezember 2017;12(1).
85. Schymik G, Würth A, Bramlage P, Herbinger T, Heimeshoff M, Pilz L, u. a. Long-Term Results of Transapical Versus Transfemoral TAVI in a Real World Population of 1000 Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Januar 2015;8(1).
86. Jakobsen L, Terkelsen CJ, Søndergaard L, De Backer O, Aarøe J, Nissen H, u. a. Short- and Long-Term Mortality and Stroke Risk After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. Januar 2018;121(1):78–85.
87. Walther, T. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation from the German Aortic Valve Registry 2011 - 2015, Sitzung: „Hotline - Late Breaking Clinical Trials“, 83. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim, 19. bis 22. April 2017.
88. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim W-K, Nef H, u. a. Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clinical Research in Cardiology*. 24. Juni 2019.
89. Gaede L, Blumenstein J, Kim WK, Liebetrau C, Dörr O, Nef H, u. a. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical valve repair. *Clin Res Cardiol*. Juni 2017;106(6):411-19.

11 Literaturverzeichnis (alphabetisch)

- Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clinica Chimica Acta*. 1. September 2016;460:93–101. (10)
- Aortenklappenstenose - Zusammenfassung über Prävalenz, Leitlinien, neue Behandlungsoptionen und aktuelle Daten. Edwards Lifesciences Corporation. 2014. (16)
- Arsalan M, Maren W, Hecker F, Filardo G, Kim W-K, Pollock B, u. a. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: role of the new STS/ACC model. *EuroIntervention*. Januar 2018;13(13):1520–6. (64)
- Basraon J, Chandrashekhar YS, John R, Agnihotri A, Kelly R, Ward H, u. a. Comparison of Risk Scores to Estimate Perioperative Mortality in Aortic Valve Replacement Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. August 2011;92(2):535–40. (67)
- Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, u. a. Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Der Kardiologe*. Juni 2018;12(3):184–93. (83)
- Bical OM, Fromes Y, Gaillard D, Fischer M, Ponzio O, Deleuze P, u. a. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Mai 2006;29(5):699–702. (78)
- Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S, Spanuth E, Volk T, Sessler DI, u. a. Presepsin (sCD14-ST) Is a Novel Marker for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients. *Anesthes*. 1. April 2017;126(4):631–42. (58)
- Butler JE. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Journal of Immunoassay*. Mai 2000;21(2–3):165–209. (61)
- Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. September 1976;54(3):522–3. (60)
- Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):i11–9. (1)
- Chorianopoulos E, Krumsdorf U, Geis N, Pleger ST, Giannitsis E, Katus HA, u. a. Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol*. 1. Januar 2014;103(1):65–72. (41)
- Cook NR. Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction. *Circulation*. 20. Februar 2007;115(7):928–35. (74)
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, u. a. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 10. Dezember 2002;106(24):3006–8. (18)
- Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. März 2012;105(3):146–52. (19)

- Cribier AG. The Odyssey of TAVR from Concept to Clinical Reality. *Tex Heart Inst J.* 1. April 2014;41(2):125–30. (17)
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, u. a. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 1. Oktober 2008;29(19):2388–442. (59)
- Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin.* 18. Aufl. Bd. 2. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012. S. 2078-2086. (13)
- Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler P-Y, Bessou J-P, u. a. Performance Analysis of EuroSCORE II Compared to the Original Logistic EuroSCORE and STS Scores for Predicting 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology.* März 2013;111(6):891–7. (70)
- Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, u. a. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol.* 1. April 2016;1(1):46–52. (39)
- Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, u. a. Systemic Inflammatory Parameters in Patients With Atherosclerosis of the Coronary and Peripheral Arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* Oktober 1999;19(10):2355–63. (52)
- Fauci AS, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, u. a. *Harrison's principles of internal medicine.* 17. Aufl. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. S. 1474-1477. (14)
- Ferrari E, Eeckhout E, Keller S, Muller O, Tozzi P, Berdajs D, u. a. Transfemoral versus transapical approach for transcatheter aortic valve implantation: hospital outcome and risk factor analysis. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* Dezember 2017;12(1). (84)
- Fiane KKH, Dahle G, Bendz B, Halvorsen PS, Abdelnoor M, Mollnes TE, u. a. Reduced inflammatory response by transcatheter, as compared to surgical aortic valve replacement. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2. Januar 2018;52(1):43–50. (80)
- Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, u. a. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Der Kardiologe.* 2009;3(3):199–206. (23)
- Fuchs F. Risikostratifizierung bei Patienten mit kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI): logistischer EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-Score oder GARY-Score? *Presstext DGK.* April 2015. (5)
- Gaede L, Blumenstein J, Kim WK, Liebetau C, Dörr O, Nef H, u. a. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical valve repair. *Clin Res Cardiol.* Juni 2017;106(6):411-19. (89)
- Gaede L, Blumenstein J, Liebetau C, Dörr O, Kim W-K, Nef H, u. a. Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clinical Research in Cardiology.* 24. Juni 2019. (88)
- Gressner AM, Arndt T, Hrsg. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. (49)

- Hassan WM. Transcatheter percutaneous aortic valve implantation: The dream has become a reality. *Ann Saudi Med.* 2010;30(3):183–6. (25)
- Hedman A, Larsson PT, Alam M, Wallen NH, Nordlander R, Samad BA. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *International Journal of Cardiology.* August 2007;120(1):108–14. (76)
- Hemmann K, Siroтина M, De Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, u. a. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* August 2013;17(2):359–64. (7)
- Herzbericht 2016 - Herzchirurgie in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). 25. Januar 2017. (20)
- Hink U. TAVI bei niedrigem Risiko: Gleichwertigkeit zum operativen Eingriff. *SpringerMedizin.* 3. September 2016. (3)
- Hioki H, Watanabe Y, Kozuma K, Yamamoto M, Naganuma T, Araki M, u. a. Effect of Serum C-Reactive Protein Level on Admission to Predict Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology.* Juli 2018;122(2):294–301. (79)
- Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, u. a. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA.* 10. März 2015;313(10):1019–28. (4)
- Ibrahim K, Quick S, Strasser R. Kathetergestützter Aortenklappenersatz. *Kardiologie up2date.* 20. Dezember 2012;8(4):266–72. (22)
- Jakobsen L, Terkelsen CJ, Søndergaard L, De Backer O, Aarøe J, Nissen H, u. a. Short- and Long-Term Mortality and Stroke Risk After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology.* Januar 2018;121(1):78–85. (86)
- Jeger R. Behandlung der Aortenstenose beim älteren Patienten. *Der Informierte Arzt.* Juni 2015;47–9. (2)
- Kefer J, Beauloye C, Astarci P, Renkin J, Glineur D, Dekleermaeker A, u. a. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide to Predict Outcome of Patients Treated by Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology.* 15. Dezember 2010;106(12):1782–6. (45)
- Keranov S, Kim W, Arsalan M, Renker M, Bauer T, Doerr O, u. a. Predictive value of pre-procedural procalcitonin for 30-day stroke and mortality after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal.* 28. August 2018;39(1):1319.P6312. (81)
- Kern H. SIRS und Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen. Berlin: Medizinische Fakultät – Universitätsklinikum Charité. 4. Dezember 2001. (47)
- Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, u. a. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther.* 1. Dezember 2016;34(6):385–96. (42)

- Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O'Sullivan CJ, Praz F, Zuk K, u. a. Post-
Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter
Aortic Valve Implantation. *Journal of the American Heart Association*. 19.
Februar 2016;5(2). (43)
- Kötting J, Schiller W, Beckmann A, Schäfer E, Döbler K, Hamm C, u. a. German Aortic
Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic
valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. Mai 2013;43(5):971–7.
(38)
- Krumsdorf U, Chorianopoulos E, Pleger ST, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, u. a. C-
reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve
implantation. *J Invasive Cardiol*. Juni 2012;24(6):282–6. (53)
- Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, u. a.
Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären
Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. September 2016;10(5):282–
300. (24)
- Kuck K-H, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, u. a.
Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären
Aortenklappenimplantation (TAVI): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft
für Kardiologie. *Der Kardiologe*. Februar 2015;9(1):11–26. (6)
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, u. a. Transcatheter
Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo
Surgery. *New England Journal of Medicine*. 21. Oktober 2010;363(17):1597–
607. (62)
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of Myocardial Damage
and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary
Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 19. Oktober
2000;343(16):1139–47. (8)
- López-Otero D, Trillo-Nouche R, Gude F, Cid-Álvarez B, Ocaranza-Sanchez R,
Álvarez MS, u. a. Pro B-type natriuretic peptide plasma value: A new criterion
for the prediction of short- and long-term outcomes after transcatheter aortic
valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 30. September
2013;168(2):1264–8. (9)
- Martin GP, Sperrin M, Ludman PF, Belder MA de, Gale CP, Toff WD, u. a. Inadequacy
of existing clinical prediction models for predicting mortality after transcatheter
aortic valve implantation. *American Heart Journal*. 1. Februar 2017;184:97–105.
(27)
- Michel P, Roques F, Nashef SAM, EuroSCORE Project Group. Logistic or additive
EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*. Mai
2003;23(5):684–7. (34)
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European
system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac
Surg*. Juli 1999;16(1):9–13. (33)
- Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, u. a.
EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1. April 2012;41(4):734–45. (37)
- 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.* Dezember 2012;20(12):494–8. (35)
- Overbeck P. Aortenstenose: 3-Jahres-Daten bestätigen dauerhafte Vorteile der TAVI. *SpringerMedizin.* 21. April 2016. (26)
- Palmiere C, Mussap M, Bardy D, Cibecchini F, Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *Int J Legal Med.* 22. Dezember 2012;127(4):799–808. (11)
- Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Cavallotti L, Kassem S, Loardi C, u. a. EuroSCORE Performance in Valve Surgery: A Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery.* März 2010;89(3):787–793. (68)
- Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care.* 2010;14(1):R15. (50)
- Popov D, Plyushch M, Ovseenko S, Abramyan M, Podshchekoldina O, Yaroustovsky M. Prognostic value of sCD14-ST (presepsin) in cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* März 2015;12(1):30–6. (12)
- Popov DA, Pliushch MG, Ovseenko ST, Abramian MV, Podshchekoldina OO, Iarustovskii MB. SCD14-ST (presepsin) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period. *Anesteziol Reanimatol.* Juni 2013;(3):30–5. (57)
- Prat C, Ricart P, Ruyra X, Domínguez J, Morillas J, Blanco S, u. a. Serum Concentrations of Procalcitonin After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiac Surgery.* 27. Oktober 2008;23(6):627–32. (77)
- Prins C, De Villiers Jonker I, Smit FE, Botes L. Cardiac surgery risk-stratification models. *Cardiovasc J Afr.* April 2012;23(3):160–4. (29)
- Puls M, Sobisiak B, Bleckmann A, Jacobshagen C, Danner BC, Hünlich M, u. a. Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living. *EuroIntervention.* September 2014;10(5):609–19. (72)
- Roques F. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal.* Mai 2003;24(9):882. (32)
- Ruparelia N, Panoulas VF, Frame A, Ariff B, Sutaria N, Fertleman M, u. a. Impact of clinical and procedural factors upon C reactive protein dynamics following transcatheter aortic valve implantation. *World Journal of Cardiology.* 2016;8(7):425. (54)
- Schiller W. Risiko-Scores in der Erwachsenen-Herz-Chirurgie. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.* August 2014;28(4):235–40. (28)
- Schiopu A, Hedblad B, Engström G, Struck J, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma procalcitonin and the risk of cardiovascular events and death: a prospective population-based study: Procalcitonin and cardiovascular risk. *Journal of Internal Medicine.* November 2012;272(5):484–91. (51)
- Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Juni P, Carrel T, u. a. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *European Heart Journal.* 1. März 2013;34(9):684–92. (73)

- Schymik G, Würth A, Bramlage P, Herbing T, Heimeshoff M, Pilz L, u. a. Long-Term Results of Transapical Versus Transfemoral TAVI in a Real World Population of 1000 Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Januar 2015;8(1). (85)
- Seiffert M, Sinning J-M, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, u. a. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Research in Cardiology*. August 2014;103(8):631–40. (46)
- Sinning J-M, Scheer A-C, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, u. a. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 1. Juni 2012;33(12):1459–68. (48)
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, u. a. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 9. Juni 2011;364(23):2187–98. (63)
- Stähli BE, Grünenfelder J, Jacobs S, Falk V, Landmesser U, Wischnewsky MB, u. a. Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: a pilot study. *J Invasive Cardiol*. August 2012;24(8):407–11. (66)
- Stähli BE, Tasnady H, Lüscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, u. a. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology*. 2013;126(1):15–23. (36)
- STS Adult Cardiac Surgery Database Risk Model Variables - Data Version 2.81. <https://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/adult-cardiac-surgery-database/data-collection> [Stand: 14. April 2017]. (30)
- Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, u. a. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 25. Januar 2011;123(3):299–308. (65)
- TAVR In-Hospital Mortality Risk Calculator. <http://tools.acc.org/tavrrisk/#!/content/evaluate/> [Stand: 29. April 2017]. (40)
- Turhan Caglar FN, Isiksacan N, Biyik I, Opan S, Cebe H, Akturk IF. OP-160 [AJC » Acute Coronary Syndromes] Presepsin (SCD 14 ST): Could It Be a Novel Marker For The diagnosis of ST Elevation Myocardial Infarction? *The American Journal of Cardiology*. April 2017;119(8):e14–5. (82)
- Unverzagt S, Prondzinsky R, Peinemann F. Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*. November 2013;66(11):1271–80. (75)
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, u. a. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 24. August 2012;33(19):2451–96. (15)
- Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Aznaouridis K, Kalogeras K, u. a. Troponin levels after TAVI are related to the development of distinct electrocardiographic changes. *International Journal of Cardiology*. 31. Juli 2013;167(2):606–8. (44)

- Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, u. a. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements. *Journal of the American College of Cardiology*. 26. Mai 2015;65(20):2173–80. (21)
- Walther, T. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation from the German Aortic Valve Registry 2011 - 2015, Sitzung: „Hotline - Late Breaking Clinical Trials“, 83. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim, 19. bis 22. April 2017. (87)
- Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, u. a. Is euroscore II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation?: EuroSCOREII in TAVI. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. Mai 2013;81(6):1053–60. (69)
- Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, u. a. Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. August 2009;88(2):468–75. (31)
- Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, u. a. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. Oktober 2005;11(5):234–8. (55)
- Zoler ML. TAVR enters a new risk-scoring era. *Cardiology News*. 6. November 2016. (71)
- Zou Q. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World Journal of Emergency Medicine*. 2014;5(1):16. (56)

12 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

13 Danksagung

Mein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Liebetrau für die Überlassung des Themas sowie die geduldige Unterstützung und Beratung während der Erstellung dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, die an der Gewinnung von Daten und Material beteiligt waren, sowie allen Patienten, die ihre Daten für diese Studie bereit gestellt haben.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie sowie meinen Freunden, die diese Arbeit aufmerksam gelesen und mich mit Korrekturvorschlägen unterstützt haben.