

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie

Risikobeurteilung von Patienten mit transfemoraler, kathetergestützten
Aortenklappenimplantation bezüglich der
postinterventionellen intensivmedizinischen
Überwachung und Therapie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Friederike Antonia Louise Selge
aus Essen

2018

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/70284

URN: urn:nbn:de:hbz:464-20190919-115925-1

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. R. A. Jánosi
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. D. Wendt

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 2019

Publikationen:

1. Al-Rashid, F., Kahlert, P., Selge, F., Hildebrandt, H., Patsalis, P. C., Totzeck, M., Mummel, P., Rassaf, T., Janosi, R. A. (2016). Risk Assessment of Patients Undergoing Transfemoral Aortic Valve Implantation upon Admission for Post-Interventional Intensive Care and Surveillance: Implications on Short- and Midterm Outcomes. PLoS One 2016 Nov 23;11(11):e0167072. doi: 10.1371/journal.pone.0167072. eCollection 2016.

1. Einleitung	6
1.1 Hintergrund	6
1.2 Ätiologie	6
1.3 Klinik	7
1.4 Diagnostik	8
1.4.1 Körperliche Untersuchung	8
1.4.2 Echokardiographie	8
1.4.3 Computertomographie	9
1.4.4 Herzkatheteruntersuchung	9
1.5 Therapieoptionen	10
1.5.1 Medikamentöse Therapie	10
1.5.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz	10
1.5.3 Interventionelle Therapiemethoden	10
1.5.3.1 Ballonvalvuloplastie	10
1.5.3.2 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation	11
1.5.4 Klappenarten	11
1.5.5 Zugangswege	12
1.5.5.1 Transfemorale Zugang	12
1.5.5.2 Transapikale Zugang	12
1.6 Komplikationen	13
1.6.1 AV-Blockierung	14
1.6.2 Schlaganfall	14
1.6.3 Blutungskomplikationen und Zugangswegsverletzungen	14
1.6.4 Akutes Nierenversagen	15
1.6.5 Klappeninsuffizienz nach TAVI	15
1.6.6 Zusammenfassung Komplikationen	16
1.7 Mortalität	16
1.8 Biomarker	17
1.9 EuroSCORE	18
1.10 Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)	19
1.11 Ziel der Arbeit	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Patientenkollektiv	22

2.2	Untersuchungsmethoden	22
2.3	Einschlusskriterien	23
2.4	Ausschlusskriterien	23
2.5	TAVI Prozedur	23
2.6	Datenerfassung	24
2.7	Erhebung Biomarker	24
2.8	Erhebung Komplikationen	25
2.9	Erhebung SAPS II	26
2.10	Statistische Analyse	27
3.	Ergebnisse	28
3.1	Patientenkollektiv	28
3.2	Komplikationen	29
3.3	Biomarker	33
3.4	Überlebenszeitanalysen	41
	SAPS II	44
4.	Diskussion	49
4.1	Komplikationen	50
4.1.1	ANV und Dialyse	51
4.1.2	Blutungskomplikationen und Zugangswegsverletzungen	52
4.1.3	Schlaganfall	53
4.2	Biomarker	54
4.3	SAPS II und EuroSCORE	55
4.4	Limitationen	56
4.5	Fazit	57
5.	Zusammenfassung	58
6.	Literaturverzeichnis	59
7.	Anhang	68
7.2	Tabellenverzeichnis	68
7.3	Abbildungsverzeichnis	69
7.4	Abkürzungsverzeichnis	70
8.	Danksagung	72
9.	Lebenslauf	73

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Mit einer Prävalenz von 2,5 % stellt die Aortenklappenstenose (AS) das häufigste Klappenvitium in Europa und Nordamerika dar (Stewart et al., 1997). Eine zunehmende Bedeutung bekommt die Erkrankung im Hinblick auf den demographischen Wandel, da die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt (Jung et al., 2003; Nkomo et al., 2006). Die Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose haben sich in den letzten Jahren weiterentwickelt, sodass neben der konventionellen chirurgischen Therapie auch eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) möglich ist. Aufgrund der häufig multimorbiden Patienten und möglicher Komplikationen bedarf es einer postinterventionellen intensivmedizinischen Betreuung und Überwachung. Diese Studie befasst sich mit Komplikationen während des intensivmedizinischen Aufenthaltes und deren Einfluss auf die Mortalität. Außerdem betrachtet sie die Aussagekraft des SAPS II in Bezug auf unsere Patientenkohorte.

1.2 Ätiologie

Es wird zwischen einer angeborenen (kongenital) und einer erworbenen Aortenklappenstenose (kalzifizierend und rheumatisch) unterschieden. Die degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose tritt altersbezogen auf und ist die häufigste erworbene Ausprägung in Nordamerika und Westeuropa (Nkomo et al., 2006). Die rheumatische Form ist, durch die Möglichkeit der antibiotischen Behandlung der ursächlichen Streptokokkeninfektion, sehr selten geworden. Die kongenitale Variante betrifft vor allem jüngere Patienten. Hierbei kann seit der Geburt eine Stenose vorliegen oder eine Fehlbildung in Form einer bikuspiden Aortenklappe, die durch ihre veränderte anatomische Konfiguration anfälliger gegen normalerweise harmlose hämodynamische Belastungen ist. Die bikuspidale Aortenklappe neigt in Folge dieser Fehlbelastungen zu einer Klappenverdickung und anschließender Sklerose mit Stenosenbildung (Kasper et al., 2015). Die Häufigkeiten der verschiedenen Ursachen sind in Tabelle 1 auf Seite 7 dargestellt. Es wird angenommen, dass die Entstehung der Aortenklappenstenose auf einer aktiven Entzündungsreaktion beruht, ähnlich der Arteriosklerose der Herzkranzgefäße (Chandra et al., 2004). Die Risikofaktoren für die Arteriosklerose (Alter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Dyslipoproteinämie, chronische Niereninsuffizienz) entsprechen den Risikofaktoren für die Entstehung der Aortenklappenstenose (Pohle et al., 2001; Stewart et al., 1997).

Tabelle 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose (lung et al., 2003)

Degenerativ (%)	81,9
Rheumatisch (%)	11,2
Kongenital (%)	5,4
Andere (%)	1,5

1.3 Klinik

Ross und Braunwald beschrieben 1968, dass die Aortenklappenstenose eine lange asymptomatische Latenzzeit hat, in der das prozentuale Überleben dem der gesunden Population gleicht. Im fortgeschrittenen Stadium imponiert die Aortenklappenstenose dann mit Symptomen wie Schwindel bzw. Synkopen, Ruhe- oder Belastungsdyspnoe und Angina pectoris (Vgl. Abb. 1). Die Patienten entwickeln eine Herzinsuffizienz (Buck et al., 2009; Daniel et al., 2006). Die Lebenserwartung bei symptomatischen Patienten liegt ohne Therapie zwischen zwei und fünf Jahren (Ross et al., 1968).

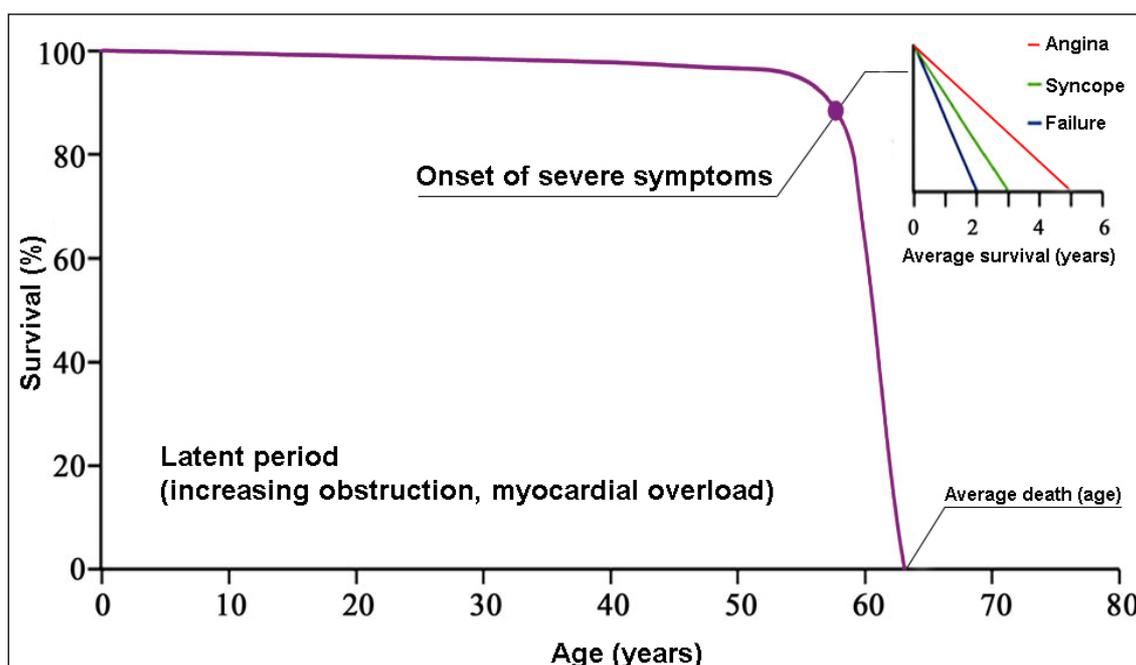


Abb. 1 Survival of aortic stenosis (AS) patients according to symptomatic status in the middle of the 20th century.

Überlebenskurve für Patienten mit Aortenklappenstenose mit durchschnittlicher Überlebenszeit nach Symptombeginn.

Quelle: In Anlehnung an Ross et al., 1968

1.4 Diagnostik

1.4.1 Körperliche Untersuchung

Die Aortenklappenstenose ist auskultatorisch als ein spindelförmiges Holosystolikum mit Punctum maximum über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal wahrnehmbar. Eine Fortleitung in die Karotiden oder ins Jugulum ist dabei möglich (Daniel et al., 2006).

1.4.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die wichtigste Untersuchungsform zur Diagnosestellung und Klassifikation einer Aortenklappenstenose (Vahanian et al., 2012). Zwei Formen der Echokardiographie werden zur Diagnostik verwendet, die transthorakale- und die transoesophageale Echokardiographie (Erkapic et al., 2010; Reinohl et al., 2012). Zur Diagnosestellung erfolgt eine echokardiographische Standarduntersuchung mit gezielter Berücksichtigung morphologischer und funktioneller Veränderungen der Aortenklappe (Buck et al., 2009). Die Quantifizierung des Stenosegrades erfolgt nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC, (Falk et al., 2017)). Für die Einteilung notwendige Messparameter sind die Klappenöffnungsfläche, der maximale und mittlere Druckgradient und die Flussbeschleunigung über der Klappe. Zusätzlich erfolgt die Bestimmung der systolischen linksventrikulären Funktion (LV-Funktion), zum Ausschluss einer gleichzeitig bestehenden Herzinsuffizienz und Ausschluss von Sonderformen, wie der „low-flow, low-gradient“ Stenose.

Wie in der nachfolgenden Tabelle 2 ersichtlich, erfolgt eine Graduierung in leicht, mittel und schwer:

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der AS nach ESC/EACTS Leitlinien				
	Sklerose	Leicht	Mittel	Schwer
Klappenöffnungsfläche (KÖF in cm ²)	-	> 1.5	1.0-1.5	< 1.0
Klappenöffnungsflächenindex (cm ² /m ²)	-	> 0,85	0.6-0,85	< 0.6
Mittlerer Gradient (mmHg)	-	< 20	20-40	≥ 40
Flussbeschleunigung (m/s)	≤ 2,5	2,6-2,9	3.0-4.0	≥ 4.0
Geschwindigkeitsverhältnis	-	> 0,50	0,25-0,50	< 0,25

Die linksventrikuläre Funktion dient der Diagnose einer eventuell vorliegenden Hypertrophie, im fortgeschrittenen Stadium einer Dilatation oder anderweitiger Funktionseinschränkungen des Ventrikels. Die Beurteilung der LV-Funktion erfolgt anhand der linksventrikulären Auswurffraktion und kann visuell oder quantitativ erfolgen. Die am häufigsten angewandte

quantitative Methode ist die monoplane oder biplane Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina (Ventrikulometrie) anhand der Scheibchensummationsmethode nach Simpson (Buck et al., 2009).

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) stellt ein semiinvasives Untersuchungsverfahren dar und ist zur genauen Diagnostik zum Beispiel vor einer Aortenklappenimplantation indiziert. Das TEE dient vorrangig der Darstellung der Klappenmorphologie sowie der Bestimmung der planimetrischen Klappenöffnungsfläche und des Durchmessers des Aortenklappenannulus (Buck et al., 2009). Die exakte Messung des Aortenklappenannulus ist für die Auswahl der richtigen Prothesengröße, insbesondere bei der transfemorale Aortenklappenimplantation, essentiell. Weitere wichtige Indikationen für das TEE sind zum Beispiel der Ausschluss intrakardialer Emboliequellen oder einer Endokarditis sowie unzureichende transthorakale Schallbedingungen (Vahanian et al., 2012). Ferner ist das TEE ein wichtiges Hilfsmittel zum Monitoring von neuen interventionellen Verfahren, wie der TAVI und dem MitraClip, beispielweise zur direkten intraoperativen Beurteilung nach der Klappenimplantation (Zamorano et al., 2011).

1.4.3 Computertomographie

Ein alternatives beziehungsweise ergänzendes bildgebendes Verfahren ist mittlerweile die Computertomographie, mittels derer die Klappenmorphologie mit Grad der Klappenkalzifikation sowie der Annulusdurchmesser mit Distanz zu den Koronarostien und die Anatomie der Aortenwurzel bestimmt werden können (Cueff et al., 2010; Delgado et al., 2010). Die Computertomographie wird ergänzend zur Echokardiographie auch zur Auswahl der Prothesenart und Prothesengröße herangezogen (Hildebrandt et al., 2017). Die Beurteilung des Zugangsweges erfolgt mit einer CT-Angiographie oder einer Becken-Bein-Angiographie im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung (Zahn et al., 2011).

1.4.4 Herzkatheteruntersuchung

Eine präoperative Herzkatheteruntersuchung ist indiziert, um das gleichzeitige Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und die damit eventuell notwendige Revaskularisationstherapie zu beurteilen (Windecker et al., 2014). Bei begleitender KHK erfolgt die Revaskularisation vor der TAVI, da einerseits die Koronarien je nach Klappendesign im Anschluß nur erschwert zu erreichen sind und andererseits eine inkomplette Revaskularisation mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (Witberg et al., 2018).

1.5 Therapieoptionen

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit begleitender arterieller Hypertonie wird eine medikamentöse Behandlung unter Berücksichtigung der Indikationen und Kontraindikationen mit ACE-Inhibitoren, Diuretika und Betablockern empfohlen (Nishimura et al., 2014). Verglichen mit dem natürlichen Krankheitsverlauf führt eine medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose nicht zu einer Lebenszeitverlängerung. Die SALTIRE Studie (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression) zeigte außerdem, dass auch eine Behandlung mit Statinen keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression der Aortenklappenstenose hat (Cowell et al., 2005).

1.5.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Nach der aktuellen, gemeinsamen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und Herz- und Thoraxchirurgie (Falk et al., 2017) besteht die Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS und einem geringen operativen Risiko (Empfehlungsgrad I). Bei Patienten mit schwerer AS und geplantem chirurgischen Eingriff am Herzen (Bypass oder weitere Klappe) oder der Aorta ascendens (Empfehlungsgrad I). Außerdem bei Patienten mit schwerer AS und einer linksventrikulären Dysfunktion mit einer EF < 50 %, unabhängig von der Symptomatik (Empfehlungsgrad I). Und bei asymptomatischen Patienten mit einem auffälligen Belastungstest (Empfehlungsgrad I). Darüber hinaus bestehen weitere Konstellationen in denen ein Patient von einem konventionellem chirurgischen Aortenklappenersatz profitieren kann, in denen aber keine absolute Indikation besteht (Nishimura et al., 2014, pp. 75-79). Die konventionell chirurgische Operation wird in Vollnarkose durchgeführt. Es erfolgt die Eröffnung des Brustbeines in Form einer medianen Sternotomie mit anschließender Eröffnung des Herzbeutels. Der Aortenklappenersatz erfolgt mit Hilfe eines kardiopulmonalen Bypass und begleitendem Herzstillstand mittels Kardioplegie (Ziemer et al., 2010, p. 614 ff.).

1.5.3 Interventionelle Therapiemethoden

1.5.3.1 Ballonvalvuloplastie

Die Ballonvalvuloplastie wurde Mitte der 80er Jahre erstmalig von Alain Cribier angewandt. Bei dem Verfahren wird die verkalkte Klappe mittels eines Ballons gesprengt. Ziel ist die Reduktion des transvalvulären Gradienten sowie die Zunahme der Klappenöffnungsfläche (Cribier et al., 1986). Da die Methode eine hohe Restenoserate, hohe Mortalität und zahlreiche Komplikationen aufwies wurde sie zunächst wieder verlassen. Zuletzt wurde die Ballonvalvuloplastie vor allem bei älteren, inoperablen Patienten oder für eine kurzzeitige palliative Behandlung verwendet (Figulla et al., 2009; Lieberman et al., 1995). Mit der

Entwicklung der TAVI entstand ein weiteres Anwendungsgebiet, da vor der Klappenimplantation eine Valvuloplastie notwendig ist (Sack et al., 2006). Zusätzlich kann diese Methode als „Bridging to Surgery“ oder TAVI bei hämodynamisch instabilen Patienten verwendet werden (Vahanian et al., 2012).

1.5.3.2 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) kann aktuell als Standardtherapie für inoperable Patienten und als Alternative zum chirurgischen Klappenersatz für operable Patienten mit hohem operativen Risiko angesehen werden (Leon et al., 2010; Reinohl et al., 2012). Für Patienten mit mittlerem operativen Risiko kann die TAVI als Alternativverfahren zum chirurgischen Aortenklappenersatz angeboten werden. Diese Therapieentscheidung soll unter Berücksichtigung etwaiger limitierender Begleiterkrankungen erfolgen (Nishimura et al., 2017).

Die Leitlinien empfehlen die Zusammenkunft eines interdisziplinären Herzteams für die Evaluation von Patienten und die Entscheidung für eine der verschiedenen Therapieoptionen. Dieses Team sollte insbesondere aus Kardiologen, Herzchirurgen und auch Anästhesisten, ggfs. auch Radiologen bestehen (Nishimura et al., 2014).

Für eine TAVI sprechen beispielsweise ein Patientenalter > 75 Jahre, eine Porzellanaorta, der Zustand nach einer Herzoperation oder nach Bestrahlung des Brustkorbes sowie „Frailty“. Dabei bezeichnet „Frailty“ (Gebrechlichkeit) ein geriatrisches Syndrom, welches eine verminderte Resistenz älterer Menschen gegenüber Stressfaktoren beschreibt (Walston et al., 2006). Ein chirurgischer Klappenersatz wird bei Patienten mit einem weiteren Herzvitium oder der Notwendigkeit einer Bypassoperation bevorzugt. Außerdem bei Patienten mit Verdacht auf eine Endokarditis, Patienten < 75 Jahre oder anatomischen Gegebenheiten, die für eine TAVI ungünstig sind. Dies kann beispielsweise die Morphologie der Aortenwurzel oder auch der Aortenklappe (Bikuspidität, Größe, Grad der Kalzifikation) sein (Falk et al., 2017).

1.5.4 Klappenarten

Zwei Klappenarten kommen im klinischen Alltag hauptsächlich zum Einsatz. Die ballonexpandierbaren Edwards SAPIEN® Bioprothesen der Firma Edwards Lifesciences Corporation (Edward Lifesciences, Irvine, CA, USA) sowie das selbstexpandierbare CoreValve® System der Firma Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Beide Klappen werden durch ein Einführsystem in die Klappenebene vorgebracht und sind für eine vollständig transkutane Implantation geeignet (Webb et al., 2012).

1.5.5 Zugangswege

Es stehen prinzipiell vier Zugangswege für eine minimalinvasive Klappenimplantation zur Verfügung (Vgl. Abb. 2, Seite 13). In der vorliegenden Arbeit wird auf die beiden häufigsten Zugangswege explizit eingegangen.

1.5.5.1 Transfemorale Zugang

Beim transfemorale Zugang kann zwischen einem antegraden und retrograden Weg unterschieden werden. Der ursprünglich von Cribier et al. gewählte antegrade Weg beinhaltet zunächst die Punktion der Vena femoralis. Der Eintritt ins Herz erfolgt über den rechten Vorhof, durch transseptale Punktion gelangt man in den linken Vorhof. Der linke Ventrikel wird mittels Passage der Mitralklappe erreicht, von dort erfolgt der Vorschub in die Klappenbahn.

Die heutzutage verwendete komplikationsärmere Technik, insbesondere im Hinblick auf Verletzungen der Mitralklappe durch den Führungsdraht, bedient sich des retrograden Weges. Hierfür wird die A. femoralis communis in ausreichender Höhe oberhalb der Femoralisbifurkation punktiert und die Prothese über die Aorta descendens, den Aortenbogen und die Aorta ascendens in die Implantationsebene vorgeschoben. Hanzel et al. beschrieben diesen Zugangsweg 2005 in einer Falldarstellung. Bei vorheriger Verletzung der Mitralklappe führte die Arbeitsgruppe einen Verfahrenswechsel durch und konnte die Intervention erfolgreich abschließen. Sie wies auf die erhöhte Gefahr der vaskulären Komplikationen bei Punktion der A. femoralis hin (Hanzel et al., 2005). Das transfemorale Verfahren kann vollständig transkutan durchgeführt werden. Der Gefäßverschluss erfolgt meist mittels eines Verschlusssystems (Kahlert et al., 2012). Die Evaluation der Beckengefäße sowie des Aortenbogens mittels Angiographie vor transfemorale TAVI ist wegen möglicher arteriosklerotischer Veränderungen, geringen Gefäßdurchmesser oder Veränderungen der Aorta und damit potenzieller Schwierigkeiten beim Klappenvorschub von essentieller Bedeutung (Rodes-Cabau, 2011). Mittlerweile erfolgt bei geplanter TAVI bevorzugt ein sogenanntes „TAVI-CT“, also ein Herz-CT mit ergänzender Darstellung der Zugangswege (Hildebrandt et al., 2017). Durch die geringe Invasivität kann der transfemorale Zugang in Analgosedierung erfolgen (Reinohl et al., 2012).

1.5.5.2 Transapikale Zugang

Beim transapikale Zugang erfolgt eine Minithorakotomie mit anschließender Punktion des linken Ventrikels über die Herzspitze und Einführen eines Führungsdrahtes bis in die Aorta ascendens. Die Klappe wird über den Führungsdraht vorgelegt. Abschließend erfolgt der chirurgische Verschluss der Muskulatur und der Haut. Das Verfahren benötigt aufgrund der höheren Invasivität eine Allgemeinanästhesie (Walther et al., 2011). Das transapikale Verfahren wird bei Patienten mit ungeeigneten peripheren Gefäßverhältnissen bevorzugt, da auf lange Katheterwege verzichtet werden kann (Rodes-Cabau, 2011).

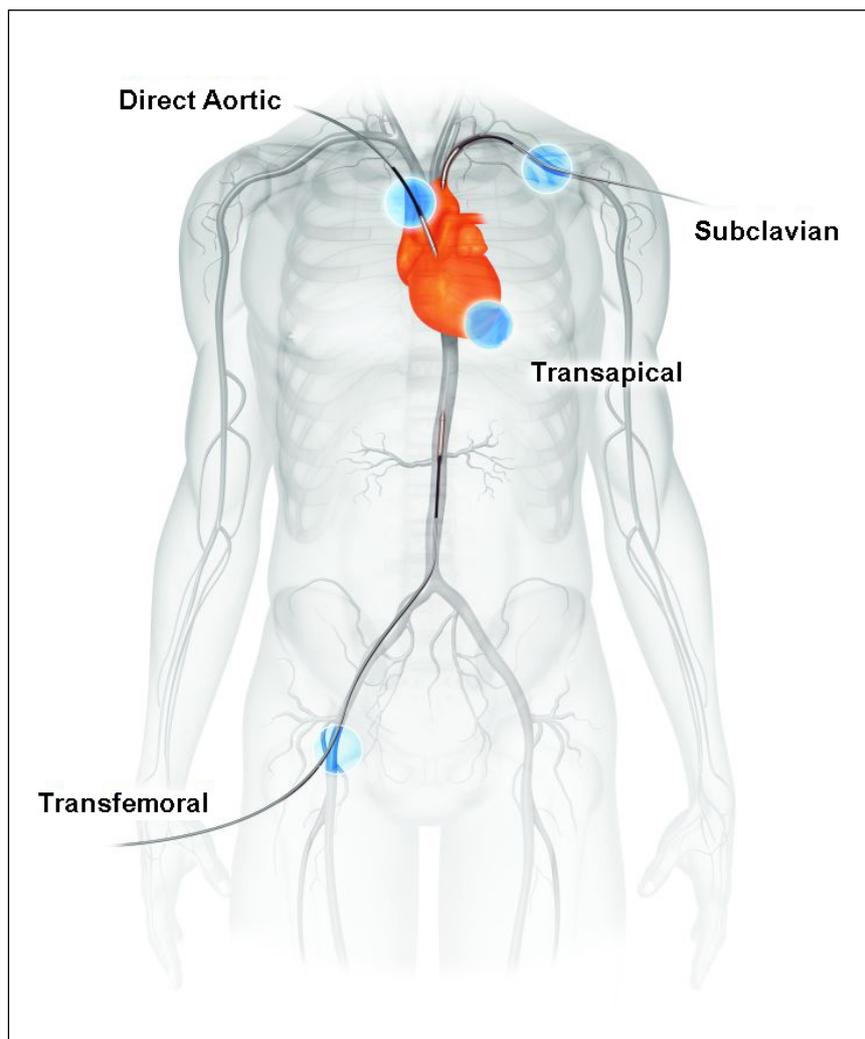


Abb. 2: Zugangswege TAVI

Verschiedene Zugangswege für eine minimalinvasive Aortenklappenimplantation.
 Quelle: In Anlehnung an Abbildung der Firma Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)

1.6 Komplikationen

Die wesentlichen Komplikationen der kathetergestützten Aortenklappenimplantation sind:

- AV-Blockierung mit notwendiger Schrittmacherimplantation
- Cerebrovaskuläre Komplikationen (TIA, Schlaganfall)
- Vaskuläre Komplikationen (Gefäßdissektion, Aneurysmabildung)
- Akutes Nierenversagen
- Aortale Regurgitation (Paravalvuläre Insuffizienz)

1.6.1 AV-Blockierung

Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation bei atrioventrikulärem Block (AV-Block) stellt eine der häufigsten Komplikationen einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation dar. Verschiedene Publikationen beschreiben eine Häufigkeit zwischen 6 %-39,9 % (Guinot et al., 2010; Zahn et al., 2011). Die Häufigkeit eines AV-Blocks und damit die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation wird durch die Art der verwendeten Klappenprothese beeinflusst. Bei Verwendung des Medtronic CoreValve® System entstehen häufiger AV-Blockierungen als beim Edwards SAPIEN® System (Medtronic: 42,5 % versus Sapien: 22 % (Zahn et al., 2011) und Medtronic: 24,4 % versus Sapien: 7,4 % (Moat et al., 2011)). Es gibt verschiedene Ursachen für die periinterventionelle Entstehung einer AV-Blockierung. Um einer paravalvulären Regurgitation vorzubeugen, werden die Klappenprothesen etwas weiter dilatiert als der Klappendurchmesser vorgibt. Dies führt zu einer Kompression des AV-Knoten und kann entsprechend zu einer AV-Blockierung führen (Sinhala et al., 2008). Ein vorbestehender Rechtsschenkelblock erwies sich als Risikofaktor für einen post-interventionellen AV-Block mit notwendiger Schrittmacherimplantation ($p < 0,005$) (Erkovic et al., 2010).

1.6.2 Schlaganfall

Cerebrovaskuläre Ereignisse traten im postprozeduralen Verlauf im Rahmen der PARTNER Studie (Placement of Aortic Transcatheter Valves) häufiger nach einer TAVI verglichen mit dem chirurgischen Klappenersatz auf. Dies gilt für die Beobachtungszeitpunkte nach 30 Tagen (5,5 % versus 2,4 %, $p = 0,04$) sowie nach einem Jahr (8,3 % versus 4,3 %, $p = 0,04$) (Miller et al., 2012). Bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation tendenziell häufiger bei der transfemorale verglichen mit der transapikalen Implantation (Lefevre et al., 2011). In verschiedenen Publikationen wird die Komplikation eines Schlaganfalles mit einer Häufigkeit zwischen 0 %-4,6 % beschrieben.

1.6.3 Blutungskomplikationen und Zugangswegsverletzungen

Es wird zwischen Blutungen, beispielsweise im Zusammenhang mit einer medikamentösen Antikoagulation, und Zugangswegsverletzungen differenziert. Zum Zugangsweg gehören alle Gefäße, die mittels Führungsdraht oder einem Katheter passiert werden. Auch die Aorta und der linke Ventrikel werden in diese Definition einbezogen, sodass auch lebensbedrohliche Verletzungen, wie eine Gefäßdissektion der Aorta oder eine Ventrikelruptur, berücksichtigt werden (Toggweiler et al., 2012). Viele Autoren orientieren sich an den Definitionen des „Valve Academic Research Consortium“ (Leon et al., 2011). Eine sorgfältige Auswahl der Patienten für das jeweilige Verfahren, insbesondere im Hinblick auf die Verletzungen der Zugangswege, ermöglicht Komplikationen zu minimieren (Rodes-Cabau, 2011).

1.6.4 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist eine häufig beschriebene Komplikation im Rahmen einer TAVI mit einer Häufigkeit zwischen 12-26 % (Bagur et al., 2010; Sinning et al., 2010). Hypotensive Phasen im Rahmen einer herzchirurgischen Operation wurden als Ursache eines akuten Nierenversagens beschrieben. Durch die Hypotension kommt es zu einer endothelialen Schädigung mit resultierender Dysfunktion der Nierengefäße (Caramelo et al., 1996; Rosner et al., 2006). Die nephrotoxische Wirkung von Kontrastmittel ist als Auslöser eines akuten Nierenversagens zu beachten (Leon et al., 2011). Das Auftreten eines akuten Nierenversagens sowie das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz sind mit einer erhöhten postinterventionellen Mortalität assoziiert (Nuis et al., 2011).

Das „Valve Academic Research Consortium“ empfiehlt die Definition eines akuten Nierenversagens anhand der modifizierten RIFLE Klassifikation. Die entsprechende Einteilung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Definition Akutes Nierenversagen nach Leon et al. 2011 (modifizierte RIFLE Klassifikation)

Veränderung des Kreatininwertes im Serum verglichen mit dem Ausgangswert.	
Grad 1	Zunahme des Kreatinin um 150-200 % oder Zunahme von $\geq 0,3$ mg/dl.
Grad 2	Zunahme des Kreatinin um 200-300 % oder Zunahme zwischen $> 0,3$ mg/dl und $< 4,0$ mg/dl.
Grad 3	Zunahme des Kreatinin um ≥ 300 % oder Serumkreatinin $\geq 4,0$ mg/dl mit einer akuten Zunahme von mindestens $0,5$ mg/dl.

1.6.5 Klappeninsuffizienz nach TAVI

Eine Klappeninsuffizienz mit Regurgitation tritt nach einer interventionellen Klappenimplantation häufiger als nach einem chirurgischen Klappenersatz auf (7 % vs. 1,9 % nach 1 Jahr, 6,9 % vs. 0,9 % nach 2 Jahren) (Kodali et al., 2012). Es werden verschiedene Schweregrade (none, trivial, mild, moderate, severe) und Formen definiert (paravalvulär: 38 %, transvalvulär: 14 %, Kombination: 48 %) (Kappetein et al., 2013; Moat et al., 2011). Eine weitere Form ist die „supra-skirtale“ Regurgitation bei der Edwards SAPIEN Prothese. Diese entsteht aufgrund des Klappendesigns (Stahli et al., 2013). Insgesamt sind somit aktuell drei Klappeninsuffizienzen bei der TAVI bekannt. Die paravalvuläre, die transvalvuläre und die supraskirtale Regurgitation. Eine Assoziation zwischen einer höhergradigen Regurgitation und der 30-Tages-Mortalität wurde in verschiedenen Studien beschrieben. Registerdaten zeigen, dass die meisten Insuffizienzen nach TAVI leichtgradig sind (Tamburino et al., 2011). Außerdem zeigt die Insuffizienz mit der Zeit eher eine Verbesserung oder ein gleichbleibendes Ergebnis, als eine Verschlechterung (Gurvitch et al., 2010).

1.6.6 Zusammenfassung Komplikationen

Insgesamt variieren die Definitionen der Komplikationen in den verschiedenen Studien, sodass vom „Valve Academic Research Consortium“ eine Standardisierung der Definitionen und der Studienendpunkte gefordert ist, um die Vergleichbarkeit verschiedener Studien zu ermöglichen. Leitlinien für Definitionen und Studienendpunkte hat das Konsortium seit 2010 zweimalig herausgegeben (Kappetein et al., 2013; Leon et al., 2011).

Zusammenfassend wird bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation eine höhere Rate an Schlaganfällen, Zugangsgefäßverletzungen und Klappeninsuffizienzen beobachtet. Beim konventionell chirurgischen Klappenersatz liegt eine höhere Inzidenz an Blutungen und neu auftretendem Vorhofflimmern vor (Smith et al., 2011).

1.7 Mortalität

Verschiedene Begleiterkrankungen sind Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach TAVI (Tamburino et al., 2011):

- Diabetes mellitus
- Chronische Niereninsuffizienz
- Pulmonale Hypertonie
- COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- Moderate oder schwere Aortenklappeninsuffizienz

Zusätzlich stellt die Kombination aus pulmonaler Hypertonie und chronischer Niereninsuffizienz einen Risikofaktor für einen Tod kardialer Genese dar (Rodes-Cabau et al., 2012). Im Vergleich hat die transapikale Klappenimplantation eine höhere Mortalität als die transfemorale Klappenimplantation. Als Ursache sind eine Patientenkohorte mit Begleiterkrankungen, die zum Ausschluss einer transfemorale Implantation geführt haben oder auch eine längere Lernkurve für die Intervention beschrieben (Lefevre et al., 2011; Moat et al., 2011; Smith et al., 2011). Die Rate an aortaler Regurgitation ist bei der kathetergestützten Klappenimplantation höher und beeinflusst die späte Mortalität (Kodali et al., 2012). Insgesamt ist die Mortalität niedriger als vom logistic EuroSCORE vorhergesagt, wobei dieser die Mortalität eher überschätzt (Lefevre et al., 2011). Bei Patienten mit LES > 20 wird eine siebenfach höhere 30-Tages-Mortalität beschrieben, verglichen mit Patienten mit LES < 20 (Tamburino et al., 2012).

Dabei wird die frühe Mortalität durch prozedurale Komplikationen beeinflusst, die späte Mortalität durch Komorbiditäten und das Auftreten einer postprozeduralen aortalen Regurgitation.

Die Untersuchung des zwei Jahres Outcomes der PARTNER Studie beschreibt die kathethergestützte Aortenklappenimplantation als eine Alternative zum chirurgischen Klappenersatz mit vergleichbarer Mortalität (Kodali et al., 2012).

1.8 Biomarker

Biomarker sind messbare Faktoren, die Rückschlüsse auf physiologische und pathologische Prozesse im Körper zulassen. Biomarker dienen der Diagnostik von Erkrankungen und ermöglichen prognostische Aussagen über deren Verlauf (Jain, 2010, pp. 1-5). Des Weiteren können sie bei therapeutischen Entscheidungen relevant sein und zum Monitoring des Krankheitsprogresses verwendet werden (Jain, 2010, p. 115). Die Evaluation eines Biomarkers vor dessen klinischer Anwendung ist obligat.

Die Verwendung von Biomarkern in der Kardiologie begann 1954 mit der Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen Transaminaseerhöhungen im Serum und dem Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes (Karmen et al., 1955). Es folgten weitere Enzyme mit verschiedenen Untereinheiten (Lactatdehydrogenase und Creatinkinase), die bei der Ischämie von Herzmuskelzellen freigesetzt werden und somit eine diagnostische Bedeutung haben. Diese weisen jedoch eine eingeschränkte Spezifität auf, da sie auch in anderen Organen bei Zellzerfall freigesetzt werden (Besenthal et al., 2015, pp. 79-83). Mit der Entwicklung eines Radioimmunoassays für den Nachweis von Troponin I gelang 1987 die Bestimmung eines Biomarkers mit hoher Sensitivität und Spezifität für die myokardiale Schädigung (Cummins et al., 1987). Troponin I dient unter Berücksichtigung der Symptomatik und weiterer Untersuchungen der Diagnose eines Herzinfarktes (Thygesen et al., 2010).

Im Jahr 1988 gelang der Nachweis von BNP („brain natriuretic peptide) im Hirngewebe und nur ein Jahr später im Myokardgewebe, zunächst in Tierversuchen (Aburaya et al., 1989; Sudoh et al., 1988). Natriuretische Peptide sind der Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und wirken natriuretisch sowie diuretisch. Sie senken außerdem die Vor- und Nachlast durch Vasodilatation (Thygesen et al., 2011). Die Zunahme der intrakardialen Wandspannung durch ein erhöhtes Blutvolumen entspricht dem Hauptstimulus für die Freisetzung von BNP durch Kardiomyozyten (Levin et al., 1998). Es besteht eine negative Korrelation zwischen Zunahme des BNP und der linksventrikulären Funktion (McDonagh et al., 1998). Mittlerweile dient BNP ergänzend zur Bildgebung der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung einer Herzinsuffizienz (Thygesen et al., 2011). Der Normwert für Patienten mit akuter Symptomatik liegt laut der European Society of Cardiology bei 100 pg/ml (Ponikowski et al., 2016).

Für das Krankheitsbild der Sepsis existieren verschiedene Biomarker (Jain, 2010, p. 135). In der vorliegenden Arbeit wurden das C-reaktive Protein, die Leukozyten und das Procalcitonin zum Entzündungsmonitoring verwendet. Die Mortalitätsuntersuchung wurden mit Procalcitonin durchgeführt. Procalcitonin hat einen hohen negativ prädiktiven Wert im Bezug auf die Abwesenheit einer Infektion. Zu einem Procalcitoninanstieg kommt es sowohl im Rahmen von SIRS und Sepsis, aber auch durch Traumen, Autoimmunerkrankungen und Operationen. Dennoch hat Procalcitonin im Vergleich zu den traditionellen Infektionsmarkern CRP und Leukozyten eine höhere Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnose von bakteriellen Infektionen (Brunkhorst et al., 2000; Limper et al., 2010). Der Normalwert von Procalcitonin liegt zwischen 0-0,5 ng/ml. Außerdem erfolgt eine Unterteilung des Wertebereichs. Ein Wert > 2 ng/ml ist hinweisend für eine schwere systemische Entzündungsreaktion, bei einem Wert > 10 ng/ml liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Sepsis vor (Meynaar et al., 2011).

Erhöhte Konzentrationen von Biomarkern müssen im Kontext mit der klinischen Symptomatik betrachtet werden. Auch die Dynamik der Biomarker ist von Bedeutung und muss vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden (Thygesen et al., 2010).

1.9 EuroSCORE

Der EuroSCORE steht für „European system for cardiac operative risk evaluation“. Er wurde in einer multinationalen Studie zur Risikoevaluation im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen entwickelt. Es erfolgte die Analyse von 19.030 Patientendaten aus insgesamt 128 Studienzentren. Mittels logistischer Regression konnten 17 Risikofaktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität haben identifiziert werden (Nashef et al., 1999). Dabei handelt es sich um neun patientenassoziierte Risikofaktoren, im Sinne von Begleiterkrankungen. Vier Faktoren stehen im Zusammenhang mit dem präoperativem kardialen Status und vier Faktoren im Zusammenhang mit der Art und dem Zeitpunkt der Operation. In einer auf die Ergebnisse aufbauenden Publikation wurde der additive EuroSCORE beschrieben. Dabei wurden die zuvor beschriebenen Variablen mittels eines Punktesystems zwischen 1 und 3 gewichtet (Nashef et al., 1999). Führt man anschließend eine logistische Regressionsanalyse durch, so ergibt die Summe der Punkte die prozentual vorhergesagte postoperative Sterbewahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 30 Tage. Dies entspricht dem logistischen EuroSCORE (Roques et al., 2003). Die detaillierte Darstellung der Variablen und deren Gewichtung sowie die notwendige Formel zur Berechnung der prädiktiven Mortalität für den logistischen EuroSCORE erfolgt in nachstehender Tabelle 4.

Tabelle 4: Logistic EuroSCORE (Nashef et al. 1999)

Risikofaktor	Definition	Punkte
Alter	Ab 60. Lebensjahr pro 5 Jahre	1
Geschlecht	Weiblich	1
COPD	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden	1
Neurologische Dysfunktion	Claudicatio, Karotisverschuß oder > 50 % Stenose, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an abdominaler Aorta, Extremitätenarterien oder Karotiden	2
Reoperation	Jede frühere Herzoperation, die mit einer Perikarderöffnung einhergegangen ist, ausgenommen Eingriffe während desselben stationären Aufenthalts	2
Serum Kreatinin	> 200 µmol/l präoperativ	3
Aktive Endokarditits	Noch unter Antibiotikatherapie zum OP-Zeitpunkt	2
Kritischer präoperativer Status	Präoperativer Status: Z.n. Kammertachykardie - flimmern, Defibrillation, Wiederbelebung, Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamingabe, Einsatz von IABP oder akutes Nierenversagen (Anurie, Oligurie < 10 ml/h)	3
Instabile Angina	Gabe von intravenösen Nitraten bis zur Operation	2
LV - Dysfunktion	Mittelgradig eingeschränkte LVEF 30 - 50 % schlechte LVEF < 30 %	1 3
Kürzlich Myokardinfarkt	< 90 Tage	2
Pulmonale Hypertonie	Systolischer Pulmonalisdruck > 60 mmHg	2
Notfall	OP vor Beginn des nächsten Werktages	2
Zusatzeingriffe zur Bypassoperation	Größerer kardialer Eingriff anderer Art oder als Zusatz zur Bypassoperation	2
Eingriff an der thorakalen Aorta	Ascendens, Bogen oder Descendens	3
Post-Infarkt-VSD	Ja	4
Predicted mortality = $e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}$		

1.10 Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)

Score Systeme dienen in der Medizin der Diagnostik, der Therapie oder Prognose einer Erkrankung. Der Einsatz von Score Systemen gehört auch auf Intensivstationen seit der Entwicklung des TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) Scores zur Routine. Die intensivmedizinischen Scores (TISS, APACHE, SAPS) befassen sich unter anderem mit der Überlebenschance oder Krankheitschwere von Patienten. Der Simplified Acute

Physiology Score wurde 1984 als Weiterentwicklung des APACHE I von Jean-Roger Le Gall veröffentlicht (J.R. Le Gall et al., 1984). Die Erhebung des APACHE I gestaltete sich aufgrund der Berechnung aus 34 Variablen als sehr zeitintensiv, sodass der SAPS II eine Vereinfachung darstellen sollte. Außerdem ist der SAPS II kostengünstig, da er aus Variablen erhoben wird, die bei Patienten in intensivmedizinischer Behandlung in der Regel bereits routinemäßig bestimmt werden (J.R. Le Gall et al., 1984).

Die aktuelle Version des SAPS II entstand im Rahmen einer Reevaluation im Jahr 1993. Dabei handelte es sich um eine Multizenterstudie von insgesamt 137 Intensivstationen in 12 Ländern. Insgesamt 13.152 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Verbrennungspatienten, Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder herzchirurgischen Operation wurden nicht berücksichtigt, da diese häufig in spezialisierten Zentren behandelt werden oder schon verschiedene intensivmedizinische Scores existierten (J. R. Le Gall et al., 1993). Der SAPS II erhebt die voraussichtliche Mortalität von Patienten auf Intensivstationen anhand von physiologischen Daten, die durch 17 Variablen abgebildet werden. Auch die Art der Aufnahme auf die Intensivstation gehört zu diesen Variablen. Außerdem ermöglicht der Score die Krankheitsschwere (Morbidity) von Patienten zu bestimmen und zu vergleichen. Um Therapieoptionen von Patienten zu beeinflussen oder anzupassen ist dieser Score nicht geeignet (J. R. Le Gall et al., 1993). Die Berechnung erfolgt anhand verschiedener Parameter, die in Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle 5: Simplified Acute Physiology Score (Le Gall JR et al. 1993)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten				
Alter (Jahre)					<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
						7	12	15	16	18
Herzfrequenz (pro Min.)			<40	40-69	70-119	120-159	≥160			
			11	2		4	7			
Blutdruck (syst., mmHg)			<70	70-99	100-199	≥200				
			13	5		2				
Temperatur (°C)					<39.0	≥39.0				
						3				
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder PaO₂ (mmHg) / FiO₂	<100	100-199	≥200		-					
	11	9	6							
Urinausscheidung (L/Tag)		<0.5	0.5-0.99	≥1,0						
		11	4							
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)					<60	60-179	≥180			
					<28	28-83	≥84			
						6	10			
Leukozyten (10 ³ /mm ³)			<1.0	1.0-19,9	≥20					
			12		3					
Kalium (mmol/L)			<3	3.0-4.9	≥5.0					
			3		3					
Natrium (mmol/L)			<125	125-144	≥145					
			5		1					
Serum Bikarbonat (mEq/L)		<15	15-19	≥20						
		6	3							
Bilirubin (mg/dl)					<4.0	4.0-5.9	≥6.0			
						4	9			
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6	6-8	9-10	11-13	14-15					
	26	13	7	5						
Vorerkrankungen					-	metastas. Karzinom	maligne hämatolog. Erkr.			AIDS
						9	10			17
Zuweisung auf ICU					elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP)	ungeplant chirurgisch			
						6	8			

Den verschiedenen Variablen wurden Punktbereiche zwischen 0 und 26 Punkten zugeteilt. Der SAPS II kann Werte zwischen 0 und 163 Punkten annehmen. Mittels Regressionsanalyse erfolgt die Berechnung der prozentualen Sterbewahrscheinlichkeit (predicted death rate/mortality), die zwischen 0 und 100% liegen kann. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigender Punktzahl und steigender Mortalität (J.R. Le Gall et al., 1984)

Die Berechnung erfolgt anhand der folgenden Gleichung:

$$\text{Logit} = -7,7631 + 0,0737 * (\text{SAPS II}) + 0,9971 * \ln((\text{SAPS II}) + 1)$$

$$\text{Predicted Death Rate} = e(\text{Logit}) / (1 + e(\text{Logit}))$$

1.11 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist, die Überprüfung der Vorhersagekraft des SAPS II und des EuroSCORE bezüglich der Mortalität in dem bestehenden unizentrischen Patientenkollektiv nach Erhalt einer kathertergestützten Aortenklappenimplantation. Ergänzend wird überprüft, welche Faktoren im perinterventionellen Verlauf einen Einfluss auf die Mortalität haben.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Wir berichten über alle Patienten, die von Januar 2006 bis März 2012 aufgrund einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose eine elektiv therapeutische, kathetergestützte Aortenklappenimplantation erhalten haben, und anschließend auf unserer interdisziplinären Intensivstation behandelt wurden. Es handelt es sich um insgesamt 214 Patienten, deren Daten retrospektiv analysiert wurden. Patienten, die während der Intervention verstarben oder auf einer der anderen Intensivstationen unserer Uniklinik behandelt wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen hat der retrospektiven Analyse der Patientendaten zugestimmt (Nummer 15-6311-BO). Die Patientendaten wurden vor der Auswertung anonymisiert. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde das Gesamtkollektiv in zwei Beobachtungsgruppen unterteilt. Patienten, die nach dreißig Tagen überlebt haben im Vergleich zu Patienten, die nach dreißig Tagen verstorben sind.

2.2 Untersuchungsmethoden

Präinterventionell erhielten alle Patienten eine nicht-invasive und invasive Diagnostik, um die Indikation zur interventionellen Aortenklappenimplantation stellen zu können. Diese Untersuchungen umfassten eine Allgemein- und Medikamentenanamnese sowie eine körperliche Untersuchung mit Bestimmung des CCS- und NYHA-Status und der Bestimmung von definierten Laborparametern und des EuroSCORE.

Die weitere nicht-invasive kardiologische Abklärung beinhaltete eine transthorakale sowie transoesophageale Echokardiographie. Ein 12-Kanal EKG und Röntgen Thorax in zwei Ebenen komplettierten diese Untersuchungen. Die invasive kardiologische Untersuchung bestand aus einem Rechts- und Linksherzkatheter mit Darstellung der Koronarien. Außerdem erfolgte eine Angiographie der thorakalen und abdominalen Aorta sowie der Femoralarterien zum Ausschluss einer ausgeprägten Arteriosklerose des Zugangsweges.

2.3 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zur Durchführung einer TF-TAVI gehören:

- Eine schwere Aortenklappenstenose mit einer Klappenöffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$, einem mittleren Gradienten $> 40 \text{ mmHg}$ und/oder einer Strömungsgeschwindigkeit von $> 4,0 \text{ m/s}$.
- Patienten mit einer symptomatischen Aortenklappenstenose in der NYHA-Klassifikation $\geq \text{II}$.
- Ein logistischer EuroSCORE $\geq 20 \%$, oder $\leq 20 \%$, wenn das operative Risiko aufgrund von Komorbiditäten als hoch eingeschätzt wurde (beispielsweise Leberzirrhose oder Porzellanaorta).
- Die Indikationstellung zur TF-TAVI erfolgte im Rahmen einer multidisziplinären Konferenz gemeinsam mit Kardiologen und Kardiochirurgen.

2.4 Ausschlusskriterien

Bei Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe oder ungeeigneten Anatomie wurden Patienten von der Intervention ausgeschlossen. Außerdem bei Auftreten eines Myokardinfarkts oder eines Schlaganfalls vor weniger als 2 Wochen präinterventionell oder einer aktiven Endokarditis. Zusätzlich bei Thromben im linken Ventrikel oder Vorhof, bei einem Ulkus des Gastrointestinaltraktes oder einer bekannten Blutungsneigung.

2.5 TAVI Prozedur

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation wurde in einem Hybrid-OP des Herzkatheterlabors durchgeführt. Vor der Prozedur erhielten alle Patienten eine medikamentöse Behandlung mit 100 mg Acetylsalicylsäure zur Plättchenantikoagulation während der Prozedur. Zur Hemmung der plasmatischen Hämostase wurde Heparin intravenös verabreicht und eine aktivierte Koagulationszeit (ACT) von $> 250 \text{ s}$ während der Intervention angestrebt. Messungen der aktivierten Koagulationszeit wurden alle 30 Minuten durchgeführt. Außerdem erfolgte eine einmalige Gabe von 2 g Ceftriaxon zur antibiotischen Abdeckung/Prophylaxe. Die Implantation wurde in der Regel in Analgosedierung, bei bestimmten Fällen in Intubationsnarkose durchgeführt. Die verwendeten Klappen waren die ballonexpandierbare Edwards-SAPIEN valve (Edwards Lifescience Inc, Irvine, CA, {n=155}) oder die selbstexpandierende Medtronic CoreValve (CoreValve Inc, Irvine, CA, {n=59}) in Abhängigkeit von dem benötigten Aortenklappendurchmesser. Mittels perkutaner Punktion der Femoralarterie und zunächst Einsetzen einer 6 French Schleuse wurde der Zugang für die Durchführung der transfemorale

Aortenklappenimplantation hergestellt. Vor dem Wechsel auf die größere Schleuse wurden zwei Perclose Proglide Verschlussysteme vorgelegt, die den anschließenden perkutanen Verschluss erleichtern. Vor der Klappenimplantation wurde zunächst eine Ballonvalvuloplastie unter rapid pacing mit 160 bis 220 Schlägen pro Minute durch einen passageren Schrittmacher durchgeführt. Die Ballonvalvuloplastie erleichtert die spätere Passage der Klappenebene mit der vorgesehenen Prothese und gibt erneute Sicherheit über die Größe des Klappenannulus und des gewählten Klappensystems. Das rapid pacing ist notwendig um einen Abfall des systolischen Aortendrucks auf 40 mmHg und einen verminderten transvalvulären Auswurf aus dem linken Ventrikel zu erzeugen, damit es zu einer sicheren Positionierung des Valvuloplastieballons und später der Klappenprothese kommt. Nach dem Einsetzen einer 22 F oder 24 F Schleuse für das Edwards Sapien- oder einer 18 F oder 21 F Schleuse für das CoreValve System und dem Vorbereiten der Klappe (crimpen), konnte der Vorschub der Klappe über einen flexiblen Katheter erfolgen. Die Klappe wurde über die retrograde Passage der Aortenklappe unter Durchleuchtung in der Zielebene positioniert. Die Implantation der ballonexpandierbaren Edwards Sapien Prothese erfolgte sobald der systolische Blutdruck unter rapid pacing ausreichend gesunken war. Im Gegensatz hierzu ist bei der Implantation der CoreValve Prothese kein rapid-racing erforderlich. Während der Implantation beider Klappen erfolgte die Durchführung von Angiographien des Aortenbulbus, um die Klappenposition zu überprüfen. Nach Implantation wurde zur Beurteilung der Lage der Prothese eine Kontrollangiographie durchgeführt. Diese dient außerdem dem Ausschluss einer Verlegung der Koronarien und zur Darstellung einer paravalvulären Klappeninsuffizienz. Die Schleusen wurden entfernt, sobald die aktivierte Koagulationszeit unter 150 s lag. Abschließend erfolgte der Verschluss der Punktionsstelle mittels Perclose Proglide Verschlussystem. Nach Verlegung auf die Intensivstation erfolgte die Gabe von 300 mg Clopidogrel als sogenannte „loading dose“.

2.6 Datenerfassung

Alle Patienten wurden postinterventionell zur Überwachung auf die internistische Intensivstation verlegt. Dabei handelt es sich um eine Intensivstation mit insgesamt 22 Betten, wovon 12 Betten zur Inneren Medizin und 10 Betten zur neurologischen Klinik gehören. Es besteht ein Pflegeschlüssel von 1:3. Das Ärzteteam besteht aus zwei Fachärzten für Intensivmedizin sowie vier Ärzten in Weiterbildung. Es erfolgte ein mindestens 24-stündiger Aufenthalt mit durchgehenden Monitoring der Vitalparameter.

2.7 Erhebung Biomarker

Blutproben der Patienten wurden präinterventionell sowie bei Übernahme auf die Intensivstation (0h), nach 24, 48 Stunden und nach 7 Tagen bestimmt. Die Laboruntersuchungen bestanden aus einem kleinen Blutbild zur Diagnostik einer Anämie oder einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie. Die Bestimmung der eGFR (estimated

glomerular filtration rate) und Kreatinin zur Überprüfung der Nierenfunktion und damit zur Diagnose eines akuten Nierenversagens. Die Bestimmung von Leukozyten sowie den Akutphaseproteinen C-reaktives Protein (CRP Normwert: $\leq 0,5$ mg/dl) und Procalcitonin (PCT Normwert: $\leq 0,5$ ng/ml) erfolgten zum Entzündungmonitoring bzw. als Sepsismarker. Des Weiteren wurden B-natriuretisches Peptid (Normwert: ≤ 100 pg/ml) und Troponin I (Normwert: $\leq 0,1$ ng/ml) als kardiale Biomarker erhoben, als Hinweis auf eine periinterventionelle myozytäre Schädigung.

2.8 Erhebung Komplikationen

Die weitere Datenerhebung umfasste die Dokumentation definierter, interventionsbezogener Komplikationen. Diese beinhalteten ein akutes Nierenversagen, eine AV-Blockierung, Blutungskomplikationen und Zugangswegsverletzungen sowie cerebrovaskuläre Komplikationen. Während des intensivmedizinischen Aufenthalts erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter sowie des Flüssigkeitshaushalts. Die körperliche Untersuchung der Patienten mit Überprüfung der Orientierung zu Ort, Zeit und Person sowie zur Detektion anderer neurologischer Defizite erfolgte alle acht Stunden. Besondere Aufmerksamkeit galt kardialen Symptomen, wie Herzrhythmusstörungen und hämodynamischen Veränderungen zur frühzeitigen Diagnose eines akuten Herzversagens. Außerdem wurden die Zugangswege im Hinblick auf das Vorhandensein von peripheren Pulsen, Hämatombildung, Pseudoaneurysmen oder akuter Thrombose untersucht. Um Infektionen zu vermeiden erfolgte eine konsequente Wundpflege. Die Entnahme von Blutkulturen oder Urinproben erfolgte zusätzlich bei Hinweis auf eine systemische Infektion. Es erfolgte zunächst eine kalkulierte Antibiotikatherapie, die nach Erhalt des Antibiotogramms entsprechend angepasst wurde. Weitere diagnostische Maßnahmen (Magnetresonanztomographie, Koronarangiographie) erfolgten entsprechend der Symptomatik der Patienten nach Maßgabe der behandelnden Intensivmediziner.

Eine Sepsis wurde definiert über den Nachweis von positiven Blutkulturen und dem Vorhandensein von zwei der vier SIRS-Kriterien (Systemic Inflammatory Response Syndrome) oder bei negativen Blutkulturen und Erfüllung aller vier SIRS-Kriterien. Die SIRS-Kriterien beinhalten Veränderungen der Körpertemperatur ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$), der Herzfrequenz ($\geq 90/\text{min}$), der Atemfrequenz ($\geq 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 \leq 33$ mmHg) und des Blutbildes (Leukozyten $> 12.000/\mu\text{l}$ oder $< 4.000/\mu\text{l}$ oder $> 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild) als Ausdruck einer inflammatorischen Reaktion des Körpers.

Die Definition einer Blutungskomplikation erfolgte entsprechend der Endpunktdefinitionen des „Valve Academic Research Consortium“ in drei Kategorien (Leon et al., 2011). Es wurde zwischen lebensbedrohlichen bzw. behindernden Blutungen sowie Minor- und Major-Blutungen differenziert. Eine genaue Darstellung erfolgt in Tabelle 6 auf Seite 26.

Tabelle 6: Definition Blutungskomplikationen nach Leon et al. 2011

Lebensbedrohliche Blutungen	<p>Tödliche Blutung ODER Blutung in einem kritischen Organ (bspw. intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial mit Notwendigkeit einer Perikardpunktion oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom ODER Blutung, die hypovolämischen Schock, eine ausgeprägte Hypotension mit Notwendigkeit von Vasopressoren oder eine Operation verursacht. ODER Offene Blutung mit Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl oder Transfusion von \geq Erythrozytenkonzentraten.</p>
Major Blutung	<p>Offene Blutung mit Hämoglobinabfall von mindestens 3 g/dl oder Transfusion von 2-3 Erythrozytenkonzentraten. UND Die Kriterien einer lebensbedrohlichen Blutung werden nicht erfüllt.</p>
Minor Blutung	<p>Jede Blutung mit klinischer Erwähnung (bspw. Hämatom am Zugangsweg), die nicht den anderen beiden Kategorien zuzuordnen ist.</p>

Als vaskuläre Zugangswegsverletzungen wurden zusammengefasst: Dissektion, Stenose, Perforation und Ruptur. Die Entstehung einer arteriovenösen Fistel oder eines Pseudoaneurysmas sowie einer Hämatombildung, einer Nervenverletzung oder eines Kompartmentsyndrom. Die Definition beinhaltet außerdem Komplikationen im Zusammenhang mit dem Verschlussystem. Die Einteilung der Zugangswegsverletzungen erfolgte in Anlehnung an die VARC Kriterien.

Die Klassifikation des akuten Nierenversagens erfolgte entsprechend der Empfehlungen des „Valve Academic Research Consortium“. Die Einteilung erfolgt, wie in der Einleitung erwähnt, anhand der Veränderung des Kreatininwertes in drei Stadien (Vgl. Tabelle 3, Seite 15 (Leon et al., 2011)).

2.9 Erhebung SAPS II

Der SAPS II wurde einmalig innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben, wobei jeweils der schlechteste Wert der verschiedenen Variablen für die Berechnung verwendet wurde.

Die notwendigen Parameter sind in Tabelle 5 dargestellt. Zur Bestimmung der prädiktiven Mortalität wurde folgende Berechnung verwendet:

$$\text{Logit} = -7,7631 + 0,0737 * (\text{SAPS II}) + 0,9971 * \ln((\text{SAPS II}) + 1)$$

$$\text{Predicted Death Rate} = e(\text{Logit}) / (1 + e(\text{Logit}))$$

2.10 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit SPSS Statistics Version 21 (IBM).

In der vorliegenden Arbeit erfolgt eine deskriptive Auswertung der Ergebnisse mit anschließender grafischer Darstellung. Normalverteilte Ergebnisse wurden durch Mittelwerte +/- SD beschrieben. Bei nicht normalverteilten Daten oder Daten mit Ausreißern wurde der Median mit dem zugehörigen Interquartilsbereich angegeben. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte durch den Kolmogorov-Smirnoff Test. Kategoriale Daten wurden mit Häufigkeiten und Prozenten angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Berechnungen als $p < 0,05$ festgelegt. Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U Test zur Berechnung der Signifikanz verwendet. Kategoriale Variablen wurden durch zweiseitige Testung mittels Chi-Quadrat Test oder des exakten Tests nach Fisher verglichen.

Die Überlebenszeitanalysen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Verfahren, die Gleichheit der Überlebensverteilung der unterschiedlichen Gruppen mit „log-rank“ Test. Bezüglich der Analyse der Biomarker erfolgte die Aufteilung der Kohorte in vier Quartile um den Zusammenhang zwischen Mortalität und dem Anstieg der Laborparameter zu beschreiben.

Das Diskriminierungsniveau der Scoresysteme wurde mittels Receiver Operating Characteristic Curves und anschließender „area under the curve Analyse“ geprüft (Hanley et al., 1982).

Die visuelle Darstellung der Daten erfolgte mit Balkendiagrammen, Boxplot Grafiken und Kaplan-Meier Überlebenskurven. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden extreme Ausreißer in der Darstellung der Boxplotgrafiken ausgeblendet. Der Datensatz geht vollständig in die Berechnung ein.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 214 Patienten, die zwischen Januar 2006 und März 2012 eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation erhielten und im Anschluß auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikum Essen behandelt wurden. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde das Gesamtkollektiv (n = 214) in zwei Beobachtungsgruppen unterteilt. Patienten, die nach dreißig Tagen überlebt haben (n = 198) im Vergleich zu Patienten, die nach dreißig Tagen verstorben sind (n = 16).

Das mittlere Patientenalter des Gesamtkollektivs lag bei $80 \pm 6,3$ Jahren, 88 (41,1 %) Patienten waren männlich. Die postinterventionelle Verweildauer auf der Intensivstation lag im Median (Mdn) bei 2,5 Tagen. Der intensivmedizinische Aufenthalt der verstorbenen Patienten war im Vergleich zur Kontrollgruppe drei Tage länger (Verstorben: *Mdn* = 5,5 Tage, *IR* 10 versus Überlebend: *Mdn* = 2 Tage, *IR* 2). Das Minimum lag bei 1 Tag, das Maximum bei 109 Tagen.

Die Darstellung der Patientencharakteristik erfolgt in nachstehender Tabelle 7.

Tabelle 7: Patientencharakteristik			
	Gesamtkollektiv (n = 214)	Verstorbene nach 30 Tagen (n=16)	Überlebende nach 30 Tagen (198)
Alter (Jahre)	80,08 ± 6,283	81,27 ± 4,383	79,99 ± 6,403
Männliches Geschlecht n(%)	88 (41)	7 (47)	81 (41)
Logistischer EuroSCORE (Median)	17,2	17,1	17,2
SAPS II pred. Mortalität (Median)	9,7	19,7	9,7
Arterielle Hypertonie, n(%)	204 (94)	14 (88)	190 (96)
Hyperlipidämie, n(%)	163 (76)	15 (94)	154 (78)
Diabetes mellitus, n(%)	74 (35)	4 (25)	70 (35)
Adipositas, n(%)	84 (39)	5 (31)	79 (40)
Leberzirrhose, n(%)	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Koronare Herzkrankheit, n(%)	155 (72)	9 (56)	146 (74)
Herzinfarkt <90 Tage, n(%)	8 (4)	0	8 (4)
Vorherige PCI, n(%)	80 (37)	5 (31)	75 (38)
Porzellanaorta, n(%)	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Z.n. Herz-OP, n(%)	31 (15)	1 (6)	30 (15)
Ejektion fraktion (%), Mean ± SD	48 ± 13	39 ± 15	48 ± 13
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n(%)	51 (27)	4 (25)	47 (24)
eGFR, mean ± SD	50 ± 19	47 ± 19	51 ± 19
Pulmonale Hypertension, n(%)	25 (12)	2 (13)	23 (12)

Tabelle 7: Patientencharakteristik			
pAVK, n(%)	40 (19)	7 (47)	33 (17)
NYHA, median (range)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
KÖF Aorta (cm ²), mean ± SD	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,2
Mittlerer Druckgradient (mmHg), mean ± SD	45 ± 18	37 ± 18	46 ± 18

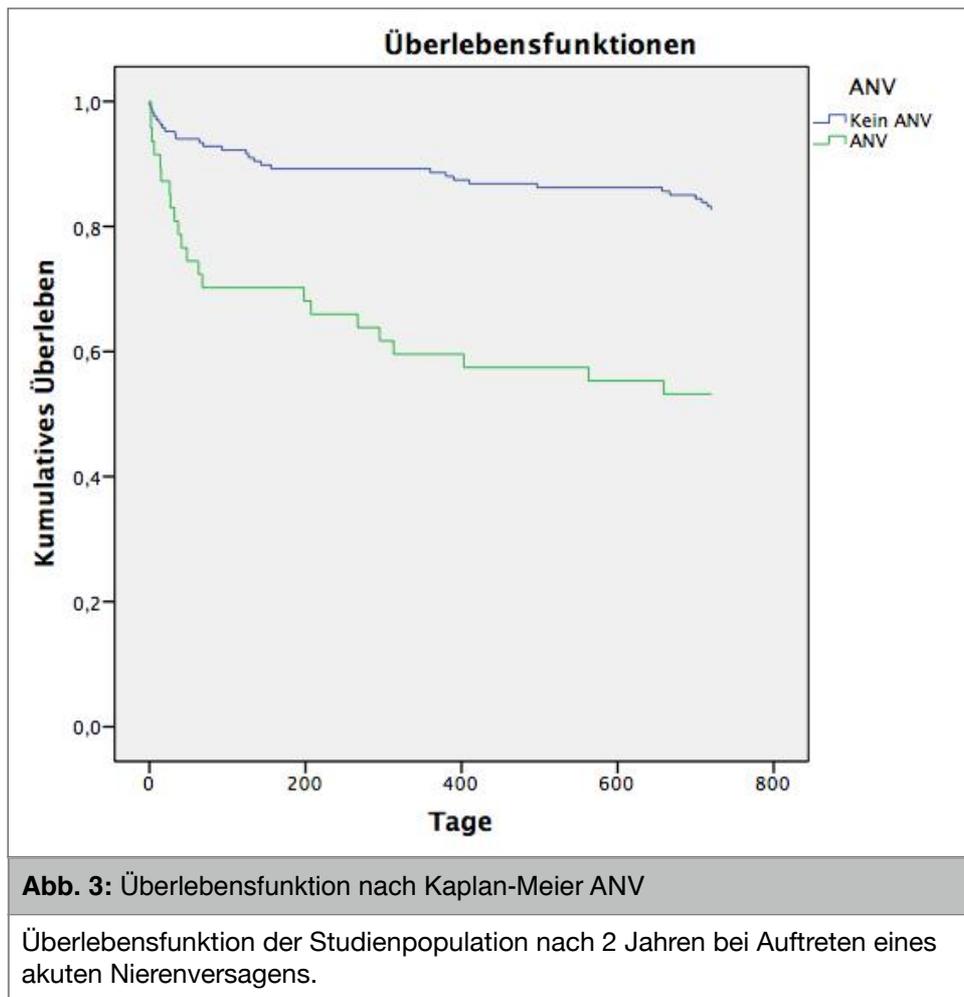
3.2 Komplikationen

Die häufigste postinterventionelle Komplikation stellte mit 23 % das Delir dar. Bei den überlebenden Patienten entwickelten 46 Patienten (24 %) ein Delir. In der Vergleichsgruppe der verstorbenen Patienten entwickelten 3 Patienten (19 %) ein Delir. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich der Häufigkeit eines Delirs ($p = 1,0$). Die zweithäufigste Komplikation war mit 22 % (47/214) das akute Nierenversagen. Der Großteil der Patienten (17,8 %) erlitt ein akutes Nierenversagen Grad 1. Es erfolgte die Einteilung in drei Stadien (Vgl. Tabelle 3, Seite 15).

Unterteilt man die Beobachtungsgruppe in die zwei Vergleichsgruppen zeigen sich folgende Ergebnisse: 50 % der verstorbenen Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen. Hiervon hatten 62,5 % ein Nierenversagen Grad 1 und 37,5 % ein Nierenversagen Grad 2. Ein Nierenversagen dritten Grades entwickelte keiner der verstorbenen Patienten. Im Vergleich dazu hatten 20 % der überlebenden Patienten ein akutes Nierenversagen. Es entwickelten 84,6 % ein Nierenversagen Grad 1, 12,8 % Grad 2 und 2,6 % Grad 3 (Vgl. Tabelle 8, Seite 29). Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten eines ANV beim verstorbenen Patientenkollektiv ($p = 0,01$). Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Zweijahresüberleben (83 % vs. 53 %, $p < 0,001$).

Die verabreichte Kontrastmittelmenge lag im Kollektiv der verstorbenen Patienten im Median bei 235 ml ($IR = 151$) und in der Kontrollgruppe bei 210 ml ($IR = 94$). Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der verabreichten Kontrastmittelmenge in den beiden Patientengruppen ($p = 0,54$).

Tabelle 8: Akutes Nierenversagen			
n (%)	Gesamtkollektiv (n = 214)	Verstorben (n = 16)	Nicht verstorben (n = 198)
ANV	47 (22)	8 (50)	39 (20)
Grad 1	38 (80,9)	5 (62,5)	33 (84,6)
Grad 2	8 (17)	3 (37,5)	5 (12,8)
Grad 3	1 (2,1)	0	1 (2,6)



Während des stationären Aufenthaltes waren 10,1 % der überlebenden Patienten und 37,5 % der verstorbenen Patienten dialysebedürftig. Die Dialyseindikation unterschied sich zwischen den beiden Kollektiven. Bei den überlebenden Patienten wurden 33,3 % der Patienten aufgrund eines akuten Nierenversagens und 47,7 % wegen einer chronisch dialysepflichtigen Nierenerkrankung dialysiert. Bei den verstorbenen Patienten zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis. Bei 66,6 % war das akute Nierenversagen die Dialyseindikation und bei 33,3 % eine chronische Nierenerkrankung (Vgl. Tabelle 9, Seite 31). Die Notwendigkeit einer Dialyse war bei den verstorbenen Patienten signifikant häufiger ($p = 0,002$).

Tabelle 9: Dialysetnotwendigkeit und Dialyseindikation			
	Gesamtkollektiv (n=214)	Verstorben (n=16)	Nicht verstorben (n=198)
Dialyse n (%)	26 (12,2)	6 (37,5)	21 (10,1)
Dialyseindikation	26	6	21
Volumenstatus	2 (7,7)	0	2 (9,5)
ANV	10 (38,5)	4 (66,6)	7 (33,3)
CKD	12 (46,2)	2 (33,3)	10 (47,7)
Elektrolytstatus	1 (3,8)	0	1 (4,8)
NTX	1 (3,8)	0	1 (4,8)

Im Rahmen der Klappenimplantation wurden insgesamt 24 Patienten (11 %) im post-interventionellen Verlauf intubationspflichtig (Überlebt n = 17/198 versus verstorben n = 7/16, $p < 0,01$). Eine Katecholamintherapie bei Aufnahme auf die Intensivstation benötigten 71 Patienten (33 %, überlebt n = 57/198 versus verstorben n = 14/16, $p < 0,001$).

Weitere Komplikationen umfassten in absteigender Häufigkeit den atrioventrikulären Block (15,5 %), insbesondere ersten Grades (9,4 %), die Schrittmacherimplantation (14 %) sowie die kardiopulmonale Reanimation (CPR = 9 %). Das Auftreten eines atrioventrikulären Blocks und die Schrittmacherimplantation zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen. Im Gegensatz dazu ergibt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der kardiopulmonalen Reanimation ($p < 0,001$). Insgesamt 20 Patienten benötigten eine kardiopulmonale Reanimation. Die Reanimationsdauer lag zwischen einer und 75 Minuten. Bei den verstorbenen Patienten wurden 9 Patienten (56 %) reanimiert, in der Kontrollgruppe 11 Patienten (6 %). Verschiedene Auslöser führten zur Reanimationspflichtigkeit der Patienten, wobei insbesondere höhergradige Herzrhythmusstörungen ursächlich waren. Das Auftreten einer Sepsis war im Gesamtkollektiv selten (3,7 %). Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen nach 30 Tagen (25 % vs. 2 %; $p < 0,001$).

In der Studienpopulation erfolgte die Differenzierung zwischen Blutungskomplikationen im Allgemeinen und Komplikationen bezogen auf den Zugangsweg. Insgesamt entwickelten 23 Patienten (11 %) Blutungskomplikationen. Davon waren 4 Patienten (25 %) aus der Gruppe der verstorbenen Patienten und 19 Patienten (10 %) aus der Kontrollgruppe. Alle Blutungen wurden als Major-Blutung klassifiziert. Es zeigte sich kein signifikant häufigeres Auftreten von Blutungskomplikationen in der Gruppe der verstorbenen Patienten ($p = 0,077$).

Zugangswegsverletzungen traten bei 20 % der Patienten ($n = 43$) auf. Bei 9 Patienten (56 %) der Verstorbenen und 34 Patienten (17 %) der Überlebenden kam es zu Komplikationen der Zugangswege (Vgl. Tabelle 10). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den beiden Beobachtungsgruppen bezüglich der Häufigkeit von Zugangswegsverletzungen nach TAVI. Außerdem bestand ein Einfluß auf die 30-Tages- (21 % vs. 4 %, $p < 0,001$) und Zwei-Jahres-Mortalität (35 % vs. 19 %, $p = 0,012$).

Tabelle 10: Blutungskomplikationen und Zugangswegsverletzungen			
n (%)	Gesamtkollektiv	Verstorben	Nicht verstorben
Blutung	23 (11)	4 (25)	19 (10)
Zugangswegs- verletzungen	43 (20)	9 (56)	34 (17)

Cerebrovaskuläre Komplikationen im Sinne eines Schlaganfalls traten am seltensten auf (1,9 %, vgl. Tabelle 11), zeigten aber eine hochstatistische Signifikanz bezüglich der beiden Beobachtungsgruppen auf ($p = 0,001$).

Tabelle 11: Schlaganfall			
	Gesamtkollektiv	Verstorben	Nicht verstorben
n (%)	4 (1,9)	3 (18,75)	1 (0,52)
Signifikanz	$p = 0,001$		

In der nachfolgenden Tabelle 12 erfolgt die Darstellung der postinterventionellen Daten.

Tabelle 12: Postinterventionelle Daten					
	Gesamtkollektiv ($n = 214$)	Verstorbene nach 30 Tagen ($n=16$)	Überlebende nach 30 Tagen (198)	Signifikanz	N
SAPS II Score, Median	29	37	29		
SAPS II pred. Mortalität, Median	9,7	19,7	9,7	$p < 0,001$	186
Intensivstation Aufenthalt (Tage) Mean \pm SD	5,4 \pm 10,7	8,1 \pm 6,9	5,2 \pm 10,91		
Katecholamine bei Aufnahme, n(%)	71 (33)	14 (88)	57 (29)	$p < 0,001$	201
Atrioventrikulärer-Block, n(%)	33 (15,5)	4 (25)	29 (13,6)	$p = 0,282$	213
Schrittmacher Implantation, n(%)	30 (14)	2 (12,5)	28 (14,1)	$p=1,000$	
Cerebrovascular event, n(%)	4 (1,9)	3 (18,75)	1 (0,52)	$p= 0,001$	210
Delir, n(%)	49 (23)	3 (19)	46 (24)	$p = 1,0$	211
CPR, n(%)	20 (9)	9 (56)	11 (6)	$p < 0,001$	

Tabelle 12: Postinterventionelle Daten					
Intubation, n(%)	24 (11)	7 (44)	17 (9)	p < 0,001	
Akutes Nierenversagen, n(%)	47 (22)	8 (50)	39 (20)	p = 0,010	
Kontrastmittelmenge (ml), Median (IR)	210 (97,5)	235 (151)	210 (94)	p = 0,54	196
Dialyse, n(%)	26 (12,2)	6 (37,5)	21 (10,1)	p= 0,002	
Blutung, n(%)	23 (11)	4 (25)	19 (10)	p = 0,077	
Zugangswegsverletzungen, n(%)	43 (20)	9 (56)	34 (17)	p < 0,001	
Sepsis, n(%)	8 (3,7)	4 (25)	4 (2)	p < 0,001	
N = 214, außer anders beschrieben.					

3.3 Biomarker

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der detaillierten Beschreibung der laborchemischen Ausgangsdaten. Die Darstellung der Daten erfolgt zunächst in Tabelle 13 auf Seite 34. Im Anschluss erfolgt die Darstellung des Verlaufs der Biomarker mittels Boxplotgrafiken über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Die laborchemischen Parameter wurden bei den Patienten vor der Intervention, am Tag der Intervention, 24 und 48 Stunden sowie sieben Tage postinterventionell bestimmt.

Der Ausgangswert des Hämoglobin lag bei $10,95 \pm 1,71$ g/dl. Der niedrigste Hämoglobinwert im Verlauf des stationären Aufenthaltes lag im Mittel bei $9,17 \pm 1,45$ g/dl.

Der Verlauf der Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP und PCT) sowie der kardialen Parameter (BNP und Troponin I) und des Serumkreatinin bis Tag 7 werden in Tabelle XX auf Seite 34 dargestellt. Die Darstellung der Daten erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung bei Normalverteilung oder als Median \pm Interquartilsabstand bei schiefer Datenverteilung.

Präinterventionell bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Betrachtungsgruppen bezüglich der jeweiligen Biomarker (CRP, Leukozyten, PCT, BNP, Troponin I, Kreatinin). Dies wurde mittels nicht parametrischer Testung an unserem Patientenkollektiv überprüft.

Tabelle 13: Prä- und postinterventioneller Verlauf der Biomarker						
	Gesamtkollektiv = 214	n	Verstorbene nach 30 Tagen, n = 16	Überlebende nach 30 Tagen, n = 198	Anzahl	Mann - Whitney - U Test
Darstellung der Daten als: Mean ± SD oder Median (interquartile range)						
CRP Vorwert (mg/l)	0,5 (1,4)		1,05 (2,03)	0,5 (1,4)	n=211	p = 0,277
CRP 0 h (mg/l)	0,5 (1,3)		0,95 (2,35)	0,5 (1,3)	n=211	p = 0,253
CRP 24 h (mg/l)	2,0 (2,45)		4,5 (3,9)	1,95 (2,2)	n=205	p = 0,001
CRP 48 h (mg/l)	7,0 (6,43)		10,95 (9,3)	6,9 (6,35)	n=182	p < 0,05
CRP 7 d (mg/l)	4,3 (5,88)		8,7 (6,8)	4,2 (5,3)	n=160	p = 0,173
Leukozyten Vorwert (Tsd/nl)	7,04 (2,4)		7,5 (1,64)	6,95 (2,42)	n=213	p = 0,134
Leukozyten 0 h (Tsd/nl)	8,96 (5,09)		10,95 (1,56)	8,69 (4,9)	n=207	p = 0,013
Leukozyten 24 h (Tsd/nl)	9,07 (3,43)		10,52 (6,39)	9,06 (3,14)	n=207	p = 0,371
Leukozyten 48 h (Tsd/nl)	9,09 (3,82)		9,15 (6,26)	9,08 (3,86)	n=184	p = 0,404
Leukozyten 7 d (Tsd/nl)	7,995 (3,48)		10,28 (3,88)	7,99 (3,43)	n=164	p = 0,064
PCT Vorwert (ng/ml)	0,05 (0,00)		0,05 (0,19)	0,05 (0,00)		p = 0,787
PCT 0 h (ng/ml)	0,05 (0,02)		0,17 (0,58)	0,05 (0,00)	n=187	p < 0,001
PCT 24 h (ng/ml)	0,05 (0,23)		0,76 (2,05)	0,05 (0,20)	n=167	p < 0,01
PCT 48 h (ng/ml)	0,16 (0,64)		0,83 (1,71)	0,12 (0,51)	n=105	p < 0,01
PCT 7 d (ng/ml)	0,05 (0,38)		0,4 (0,59)	0,05 (0,36)	n=89	p = 0,102
BNP Vorwert (pg/ml)	250,6 (374)		353,85 (385,9)	243,95 (367,7)	n=192	p = 0,251
BNP 0h (pg/ml)	272,3 (343,1)		356,95 (326,3)	264,1 (343,1)	n=191	p = 0,16
BNP 24 h (pg/ml)	421,3 (498,4)		610,7 (1520,8)	407,6 (479,3)	n=169	p = 0,06
BNP 48 h (pg/ml)	361,7 (508,1)		678,2 (1218,4)	344,3 (474)	n=131	p < 0,05
BNP 7 d (pg/ml)	326,3 (444,6)		575,9 (1317,3)	310,9 (440)	n=135	p = 0,074
Troponin Vorwert (ng/ml)	0,03 (0,04)		0,04 (0,05)	0,03 (0,04)	n=207	p = 0,445
Troponin 0 h (ng/ml)	1,09 (1,57)		0,96 (3,77)	1,09 (1,53)	n=204	p = 0,626
Troponin 24 h (ng/ml)	0,78 (1,06)		1,35 (2,52)	0,76 (1,01)	n=185	p = 0,109
Troponin 48 h (ng/ml)	0,47 (1,16)		1,5 (5,87)	0,43 (0,95)	n=153	p < 0,01
Troponin 7 d (ng/ml)	0,08 (0,26)		0,12 (1,2)	0,08 (0,24)	n=149	p < 0,05
Kreatinin Vorwert (mg/dl)	1,35 (0,58)		1,34 (0,96)	1,35 (0,58)	n=211	p = 0,91
Kreatinin 0 h (mg/dl)	1,23 (0,52)		1,35 (0,99)	1,22 (0,51)	n=206	p = 0,231
Kreatinin 24 h (mg/dl)	1,29 (0,67)		1,49 (2,47)	1,27 (0,65)	n=207	p < 0,05
Kreatinin 48 h (mg/dl)	1,31 (0,92)		2,31 (1,62)	1,28 (0,72)	n=177	p < 0,01
Kreatinin 7 d (mg/dl)	1,33 (0,63)		1,61 (0,91)	1,29 (0,65)	n=161	p < 0,05

Das Patientenkollektiv hatte präinterventionell ein durchschnittliches CRP von 0,5 mg/l (Verstorben: $Mdn = 1,05$ mg/l, $IR = 2,03$ versus Überlebt: $Mdn = 0,5$ mg/l, $IR = 1,4$, $p = 0,277$). Bei beiden Beobachtungsgruppen zeigte sich ein CRP Anstieg nach 24 Stunden (Verstorben: $Mdn = 4,5$ mg/l, $IR = 3,9$ versus Überlebt: $Mdn = 1,95$ mg/l, $IR = 2,2$) und nach 48 Stunden (Verstorben: $Mdn = 10,95$ mg/l, $IR = 9,3$ versus Überlebt: $Mdn = 6,9$ mg/l, $IR = 6,35$, $p < 0,05$). Nach sieben Tagen waren die Werte in beiden Beobachtungsgruppen rückläufig (Verstorben: $Mdn = 8,7$ mg/l, $IR = 6,8$ versus Überlebt: $Mdn = 4,2$ mg/l, $IR = 5,3$). Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs von CRP bezogen auf unsere Vergleichsgruppen erfolgt in nachstehender Abbildung 4.

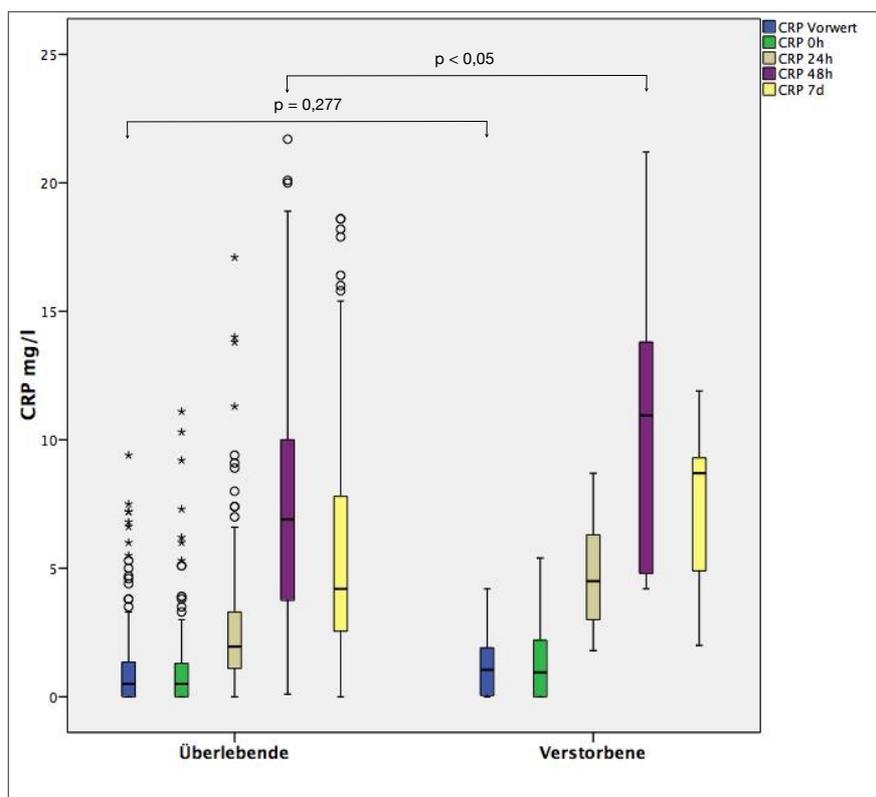


Abb. 4: Boxplot Verlauf CRP

Zeitlicher Verlauf von CRP (mg/l) an den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten vor und nach TAVI.

Die Leukozytenzahl lag im Mittel bei 7,04 Tausend/nl (Verstorben: $Mdn = 7,5$ Tsd./nl, $IR = 1,64$ versus Überlebt: $Mdn = 6,95$ Tsd./nl, $IR = 2,42$, $p = 0,134$). Im zeitlichem Verlauf zeigte sich ein Anstieg in beiden Patientenkollektiven. Am siebten postinterventionellen Tag waren die Leukozyten bei den überlebenden Patienten rückläufig. Bei den verstorbenen Patienten blieben die Werte auf einem erhöhten Niveau im Normbereich (Tag 7 Verstorben: $Mdn = 10,28$ Tsd./nl, $IR = 3,88$ versus Überlebt: $Mdn = 7,99$ Tsd./nl, $IR = 3,43$, $p = 0,06$, vgl. Abb. 5).

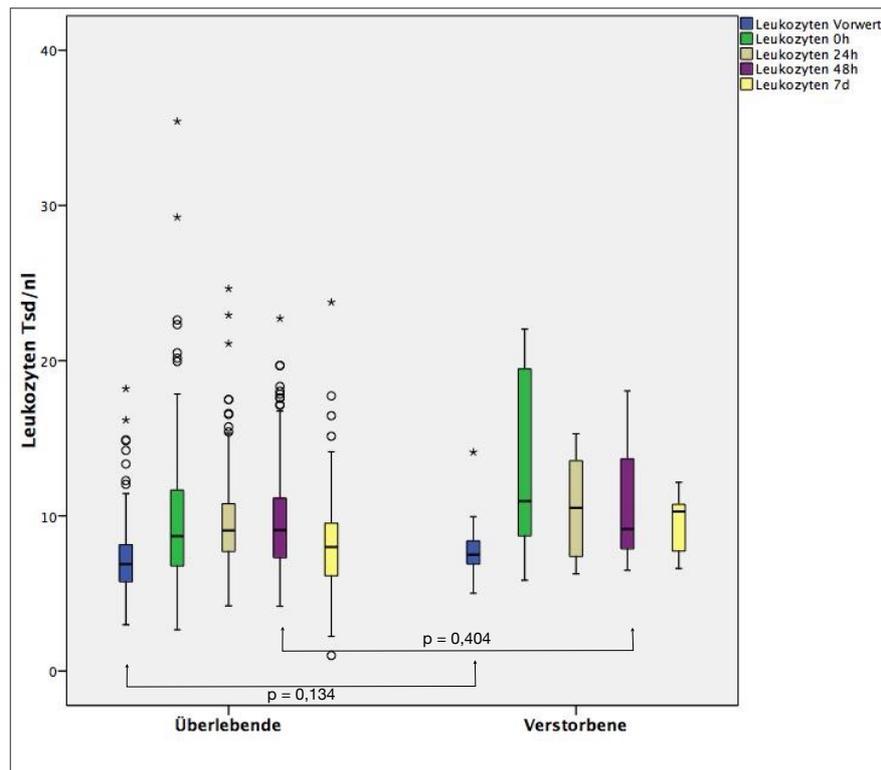
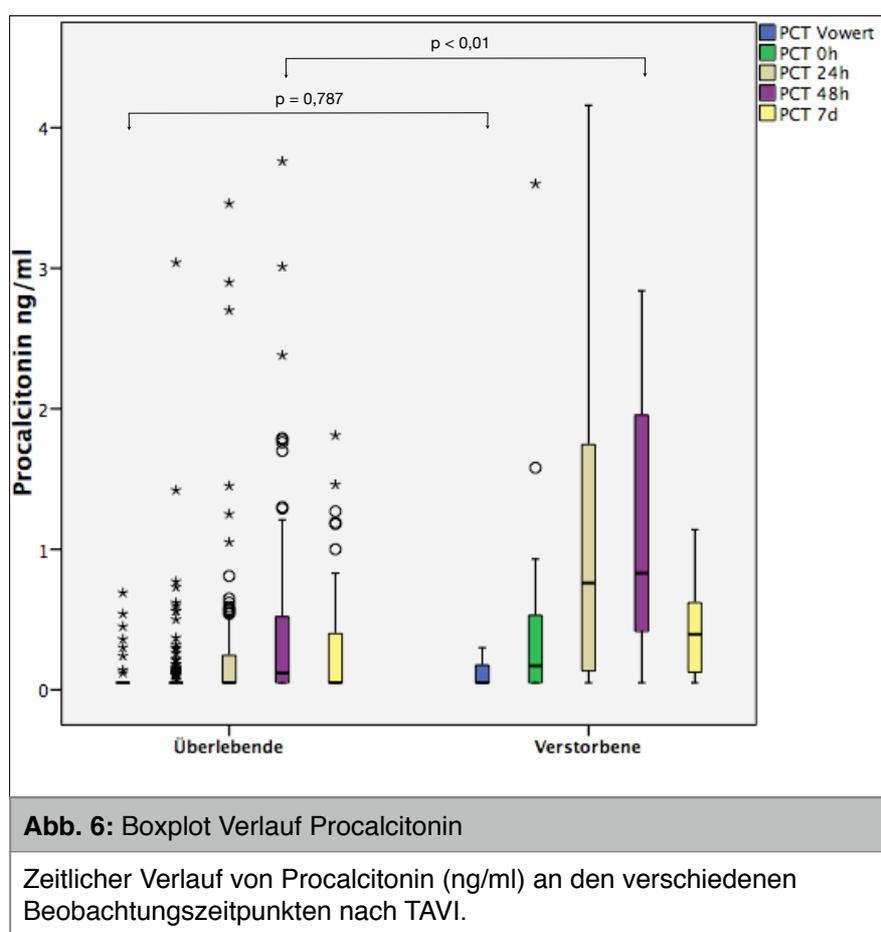


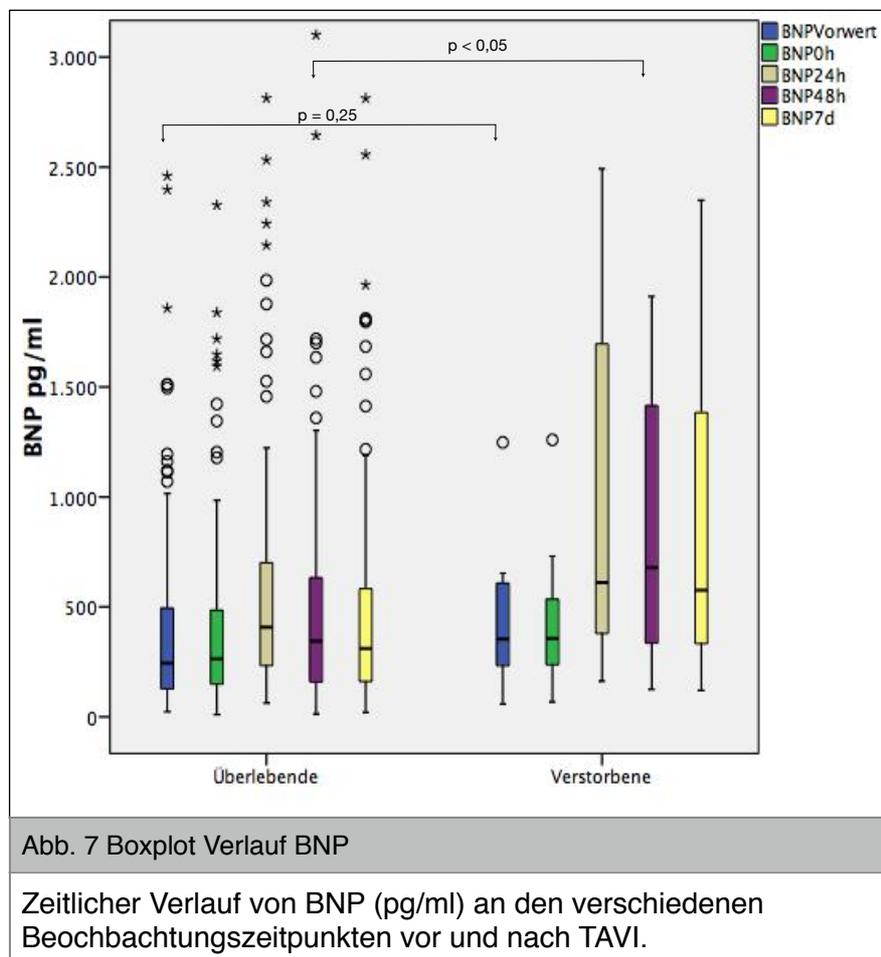
Abb. 5: Boxplot Verlauf Leukozyten

Zeitlicher Verlauf von Leukozyten (Tsd/nl) an den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten vor und nach TAVI.

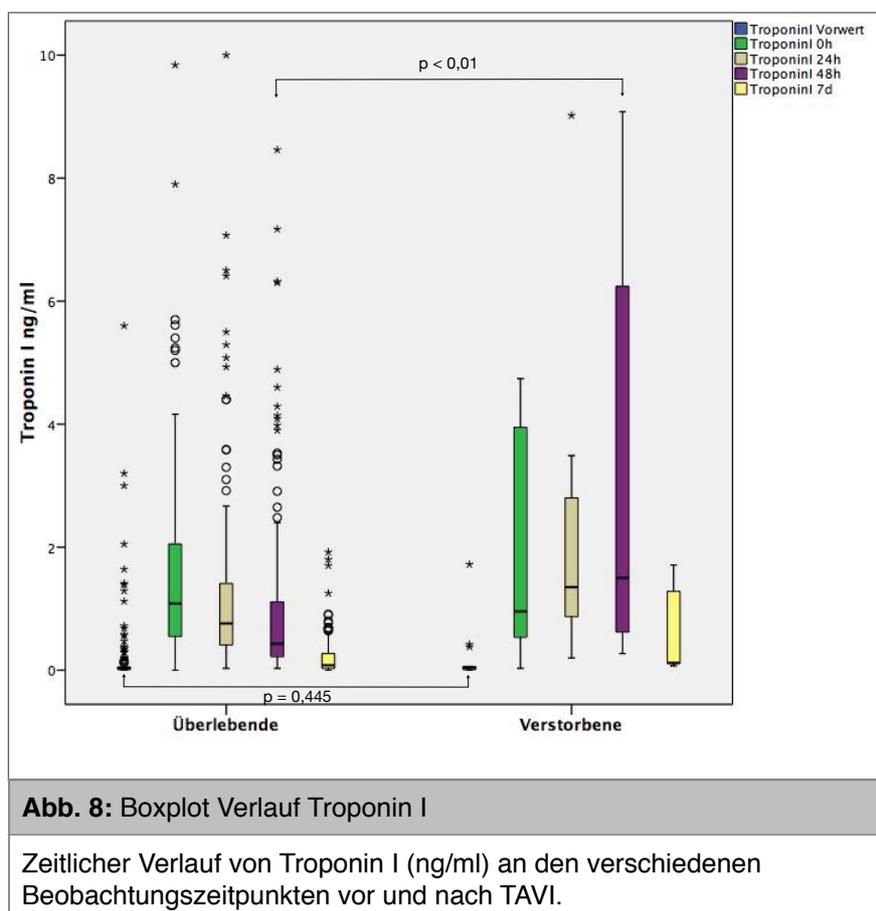
Der Procalcitoninwert lag präinterventionell bei beiden Vergleichsgruppen unterhalb der Nachweisgrenze (*Mdn*: < 0,1 ng/ml). Im zeitlichen Verlauf zeigte insbesondere das Kollektiv der verstorbenen Patienten einen Anstieg auf maximal 0,83 ng/ml nach 48 Stunden. Verglichen hiermit lag der Median der überlebenden Patienten zum gleichen Zeitpunkt bei 0,12 ng/ml. Bei der Gruppe der Verstorbenen blieb der Wert an Tag sieben weiterhin über dem Ausgangswert (PCT Tag 7: *Mdn* = 0,4 ng/ml). Bei der Vergleichsgruppe war er zu diesem Zeitpunkt unterhalb der Nachweisgrenze (PCT Tag 7: *Mdn* = 0,05 ng/ml, vgl. Abb. 6).



Bei den kardialen Biomarkern zeigte sich folgende Ausgangssituation: Das durchschnittliche BNP hatte einen Vorwert von 251 pg/ml (Verstorben: $Mdn = 353$ pg/ml, $IR = 385$ versus Überlebt: $Mdn = 243$ pg/ml, $IR = 367$, $p = 0,251$). In beiden Gruppen zeigte sich ein Anstieg des BNP nach 24 Stunden (Verstorben: $Mdn = 611$ pg/ml, $IR = 1521$ versus Überlebt: $Mdn = 408$ pg/ml, $IR = 479$). Bei den Überlebenden waren die Werte im Verlauf weiter rückläufig, wobei sie an Tag 7 oberhalb des Ausgangswertes verblieben (BNP: $Mdn = 310$ pg/ml). Bei dem verstorbenen Patientenkollektiv zeigte sich ein anderer Verlauf. Der BNP-Wert stieg bis 48 Stunden nach der Intervention noch an. Nach sieben Tagen zeigte er sich leicht rückläufig, verblieb jedoch auf einem erhöhten Niveau (BNP Tag 7: $Mdn = 576$ pg/ml). Laut ESC gilt ein BNP > 100 pg/ml als erhöht (Ponikowski et al., 2016). Die grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs von BNP bezogen auf unsere Vergleichsgruppen erfolgt in nachstehender Abbildung 7.



Vergleicht man die Laborwerte für Troponin I während des stationären Aufenthaltes, so zeigt sich folgender Verlauf (Vgl. Abb. 8). Mit einem Median von 0,03 ng/ml lagen die Troponinwerte im Gesamtkollektiv unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml. Die Werte beider Gruppen lagen in einem ähnlichen Bereich (Verstorben: $Mdn = 0,04$ ng/ml, $IR = 0,05$ versus Überlebt: $Mdn = 0,04$ ng/ml, $IR = 0,04$, $p = 0,445$). Im weiteren Verlauf unterschieden sich die beiden Kollektive. Die Gruppe der überlebenden Patienten hatte direkt postinterventionell im Median ein erhöhtes Troponin I (Troponin I 0 Stunden $Mdn = 1,09$ ng/ml). An den folgenden Erhebungszeitpunkten zeigten sich die Werte rückläufig. An Tag sieben war der Normbereich wieder erreicht ($Mdn = 0,08$ ng/ml). Die Gruppe der verstorbenen Patienten zeigte bis 48 Stunden postinterventionell steigende Troponinwerte (Troponin I 24 Stunden: $Mdn = 1,35$ ng/ml und Troponin 48 Stunden: $Mdn = 1,5$ ng/ml). An Tag sieben waren die Werte ebenfalls rückläufig (Troponin I Tag 7: $Mdn = 0,12$ ng/ml, $IR = 1,2$).



Zur Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion wurde Serumkreatinin verwendet. Der Vorwert lag im Durchschnitt bei 1,35 mg/dl (Verstorbene: $Mdn = 1,34$ mg/dl, $IR = 0,96$ versus Überlebte: $Mdn = 1,35$ mg/dl, $IR = 0,58$, $p = 0,910$). Die Werte der überlebenden Patienten zeigten über den Untersuchungszeitraum ein gleichbleibendes Niveau (vgl. Tabelle 19, Seite 69). Die verstorbenen Patienten zeigten postinterventionell einen Anstieg des Serumkreatinin auf im Median 2,31 mg/dl nach 48 Stunden. Bis Tag sieben verbesserten sich die Kreatininwerte auf 1,61 mg/dl. Die grafische Darstellung der Daten erfolgt in nachstehender Abbildung 9.

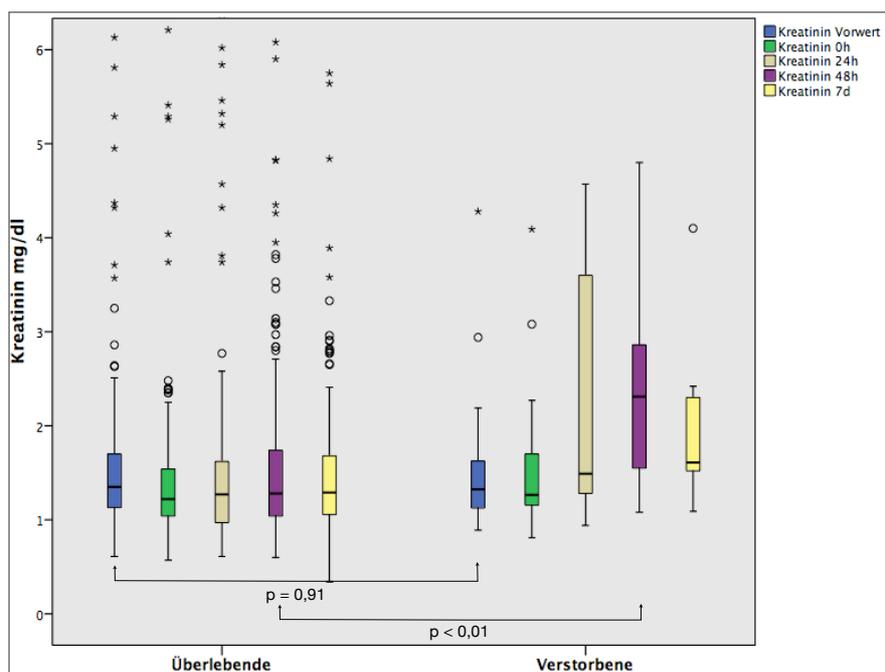


Abb. 9: Boxplot Verlauf Kreatinin

Zeitlicher Verlauf von Kreatinin (mg/dl) an den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten vor und nach TAVI.

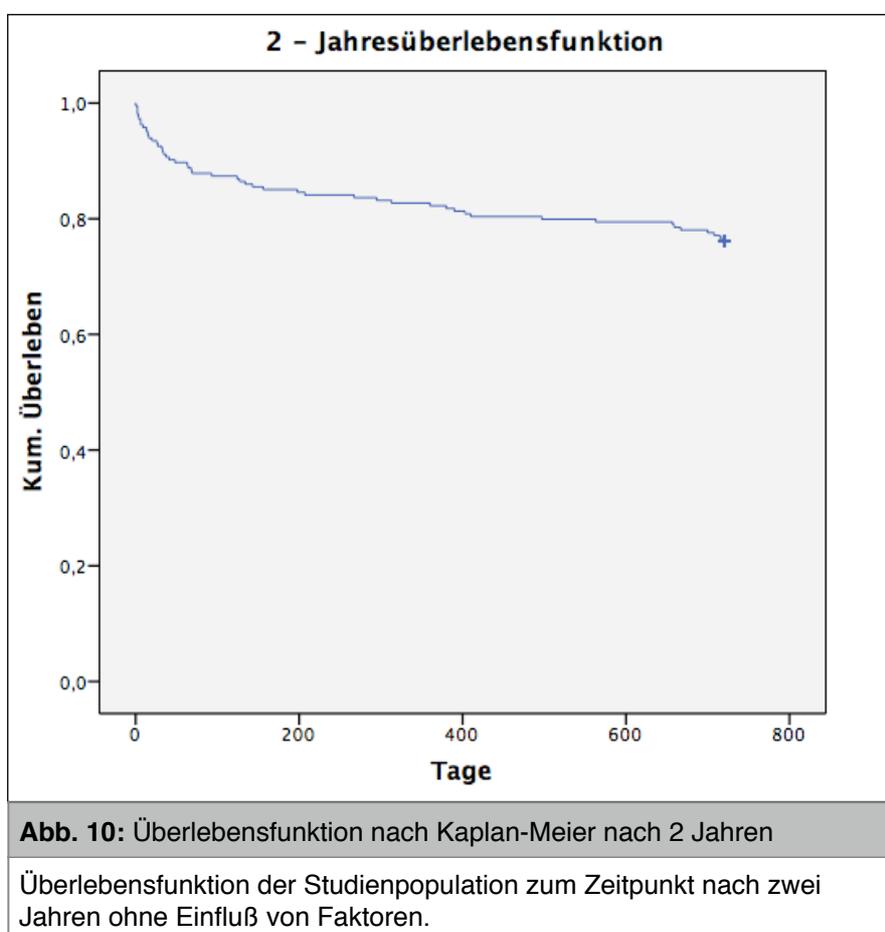
Zu erwähnen ist, dass nach sieben Tagen acht Patienten (50 %) der Fallgruppe verstorben waren und nicht mehr in der Untersuchung der Biomarker berücksichtigt wurden. Bis zu diesem Zeitpunkt waren die Biomarker bei den verbleibenden Patienten wieder rückläufig.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Maximalwerte der Biomarker CRP ($Mdn = 10,95$ mg/l, $IR 9,3$ vs. $Mdn = 6,9$ mg/l, $IR = 6,3$, $p < 0,05$), Procalcitonin ($Mdn = 0,83$ ng/ml, $IR = 1,71$ vs. $0,12$ ng/ml $IR 0,56$; $p < 0,01$), BNP ($Mdn = 678,2$ pg/ml, $IR = 1218,4$ vs. $Mdn = 344,3$ pg/ml, $IR = 474$; $p < 0,05$), Troponin I ($Mdn = 1,5$ ng/ml, $IR = 5,87$ vs. $Mdn = 0,43$ ng/ml, $IR = 0,95$; $p < 0,01$) und Kreatinin ($Mdn = 2,31$ mg/dl, $IR = 1,62$ vs. $Mdn = 1,28$ mg/dl, $IR = 0,72$; $p < 0,01$) zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation in der Gruppe der verstorbenen Patienten signifikant höher waren, verglichen mit den überlebenden Patienten.

3.4 Überlebenszeitanalysen

Die Gesamtmortalität unseres Kollektivs wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Die 30-Tages-Mortalität lag bei 7,5 %, wobei beinahe alle Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben. Die 6-Monats-Mortalität lag bei 14 % (30/214) und die Ein-Jahres-Mortalität bei 16,8 % (36/214). Die Zwei-Jahres-Mortalität lag bei 22,4 % (48/214).

Abbildung 10 zeigt die Zwei-Jahresüberlebenskurve des Gesamtkollektivs ohne Einfluß von weiteren Faktoren.



Um den Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Laborparameter zum Zeitpunkt nach 48 Stunden und der Mortalität darzustellen, unterteilten wir die Werte der Laborparameter in Quartile. Es erfolgte der Vergleich des oberen Quartils gegen die unteren drei Quartile im Hinblick auf das Überleben nach zwei Jahren. Die grafische Darstellung erfolgt im folgenden Abschnitt mittels Kaplan-Meier-Kurven (Vgl. Abb. 11-14). In allen Grafiken zeigt sich ein Unterschied der Kurvenverläufe zwischen den unteren drei Quartilen und dem oberen Quartil. Es zeigt sich eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit (ÜLW) nach 2 Jahren für Laborwerte im oberen Quartil.

Für Troponin I entspricht dies einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 83 %, wenn der Troponinwert in einem der unteren drei Quartilen, also $< 1,39$ ng/ml, lag. Ein Wert im oberen Quartal, also $> 1,39$ ng/ml, entsprach einer Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit auf 55 %. Patienten mit einem Kreatininwert $< 1,98$ mg/dl hatten eine ÜLW von 81 %. Bei Überschreiten des Wertes sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 55 %. Ein ähnliches Ergebnis konnte bei der Betrachtung der Biomarker BNP (80 % ÜLW bei < 670 pg/ml versus 56 % bei Wert > 670 pg/ml) und Procalcitonin (79 % ÜLW bei $< 0,69$ ng/ml versus 46 % bei Wert $> 0,69$ ng/ml) beobachtet werden. Der Anstieg der Biomarker (Troponin I, Kreatinin, BNP und PCT) hatte ausserdem einen signifikant negativen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität ($p < 0,05$).

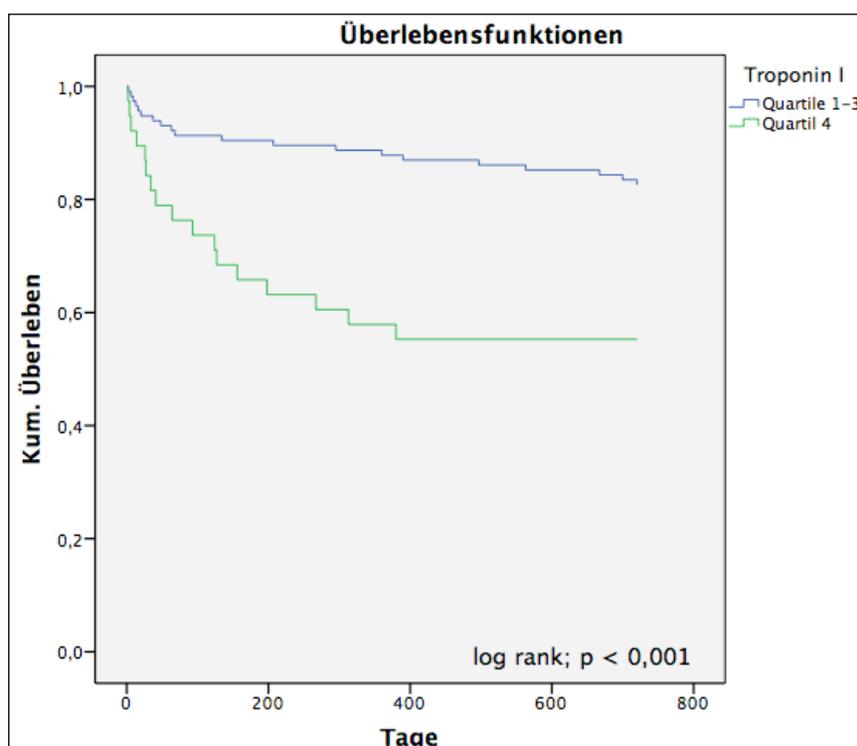


Abb. 11: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier Troponin I

Überlebensfunktion der gesamten Studienpopulation bezogen auf den postinterventionellen Verlauf von Troponin I. Vergleich des oberen Quartils (4) mit den unteren drei Quartilen (1-3).

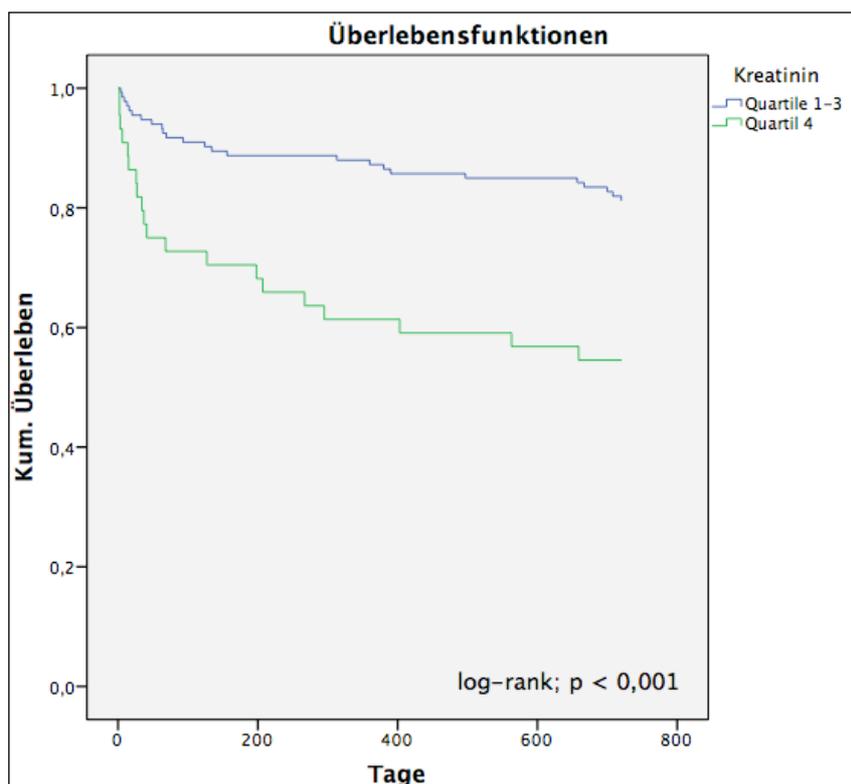


Abb. 12: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier Kreatinin

Überlebensfunktion der gesamten Studienpopulation bezogen auf den postinterventionellen Verlauf von Kreatinin. Vergleich des oberen Quartils (4) mit den unteren drei Quartilen (1-3).

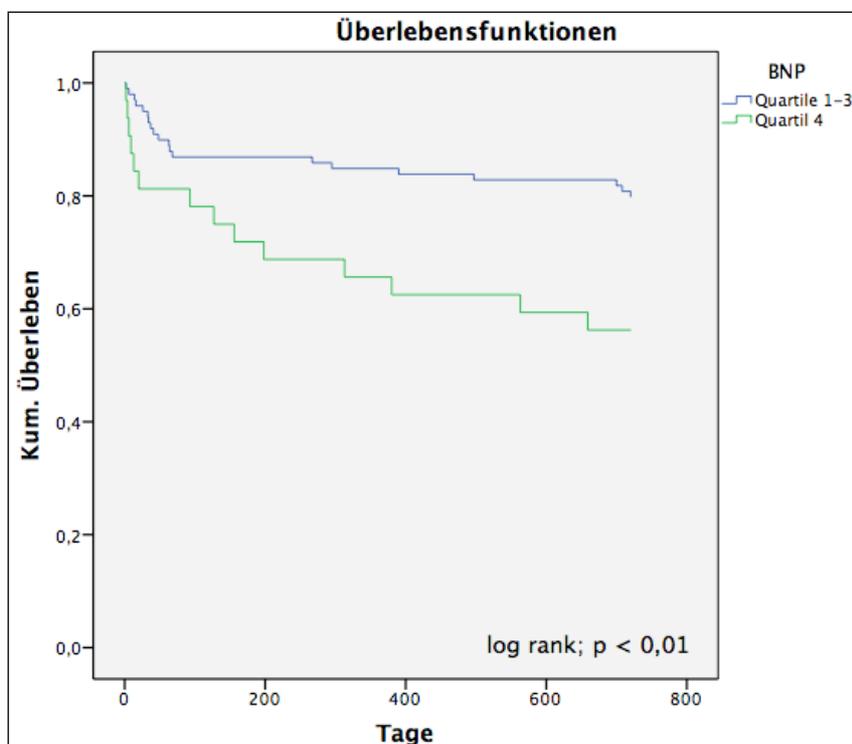
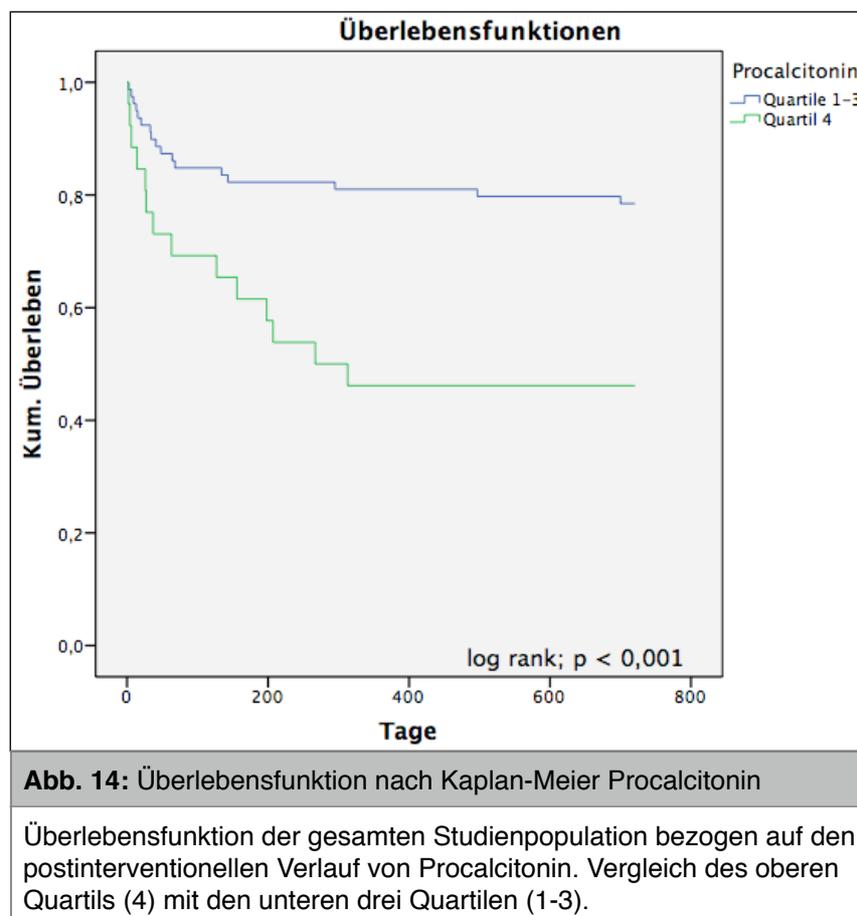


Abb. 13: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier BNP

Überlebensfunktion der gesamten Studienpopulation bezogen auf den postinterventionellen Verlauf von BNP. Vergleich des oberen Quartils (4) mit den unteren drei Quartilen (1-3).



SAPS II

Der SAPS II wurde innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme der Patienten einmalig erhoben. Bei insgesamt 186 Patienten war eine Berechnung des SAPS II und damit der Mortalitätswahrscheinlichkeit möglich. Bei 28 Patienten war der Datensatz inkomplett, sodass diese von der Analyse ausgeschlossen wurden. Der SAPS II des Gesamtkollektivs lag im Median bei 29. Die niedrigste Punktzahl lag bei eins, die höchste bei 60. Die Gruppe der überlebenden Patienten hatte im Median einen SAPS II von 29 ($IR = 7$). Die Gruppe der verstorbenen Patienten einen durchschnittlichen SAPS II von 37 im Median ($IR = 10$). Die prozentuale Mortalitätswahrscheinlichkeit lag bei dem verstorbenem Patientenkollektiv bei 19,64 % ($IR = 17$), beim überlebendem Patientenkollektiv bei 9,67 % ($IR = 7$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mortalitätsvorhersage durch den SAPS II für unsere beiden Patientenkohorten ($p < 0,001$). Der EuroSCORE lag in der Gesamtkohorte im Median bei 17,2 %. Der EuroSCORE zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen (Überlebend: $Mdn = 17,2$ % vs. Verstorben: $Mdn = 17,1$ %, $p = 0,75$) Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die Verteilung der beiden Score Systeme in den verschiedenen Beobachtungsgruppen. Ergänzend erfolgt die grafische Darstellung durch Boxplotgrafiken (Vgl. Abb. 15 und Abb. 16, Seite 43).

Tabelle 14: SAPS II Mittelwert, Median, Minimum und Maximum

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Überlebende	29,9	29	12	56
Verstorbene	38,1	37	25	52
Gesamtkollektiv	30,6	29	12	56

Tabelle 15: SAPS II prädiktive Mortalität Mittelwert, Median, Minimum und Maximum

	Mittelwert (%)	Median (%)	Minimum	Maximum
Überlebende	11,9	9,7	1	60
Verstorbene	23,1	19,7	6	51
Gesamtkollektiv	12,8	9,7	1	60

Tabelle 16: EuroSCORE Mittelwert, Median, Minimum und Maximum

	Mittelwert (%)	Median (%)	Minimum	Maximum
Überlebende	19,8	17,2	4,2	66,3
Verstorbene	21,7	17,1	8	74,7
Gesamtkollektiv	20	17,2	4,2	74,7

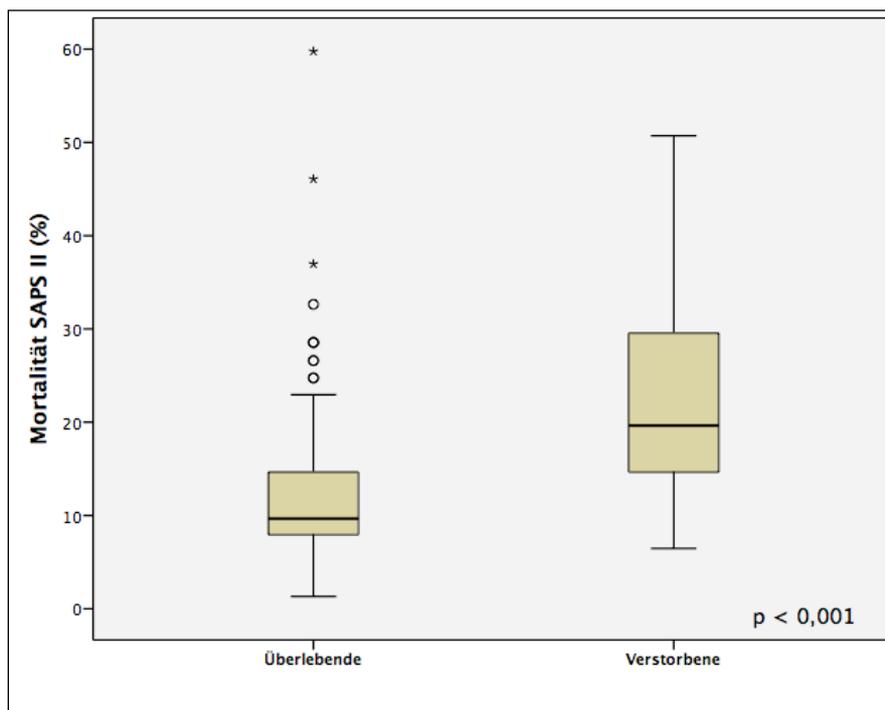


Abb. 15: Boxplot Mortalität SAPS II

Vorhergesagte Mortalität durch SAPS II bezogen auf die beiden Beobachtungsgruppen zum Zeitpunkt nach 30 Tagen.

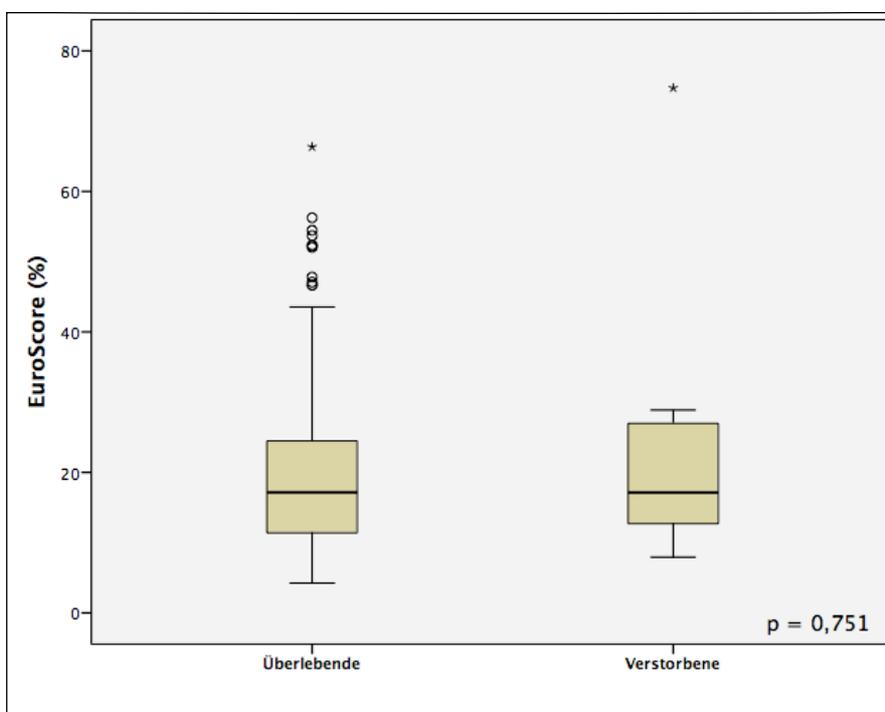


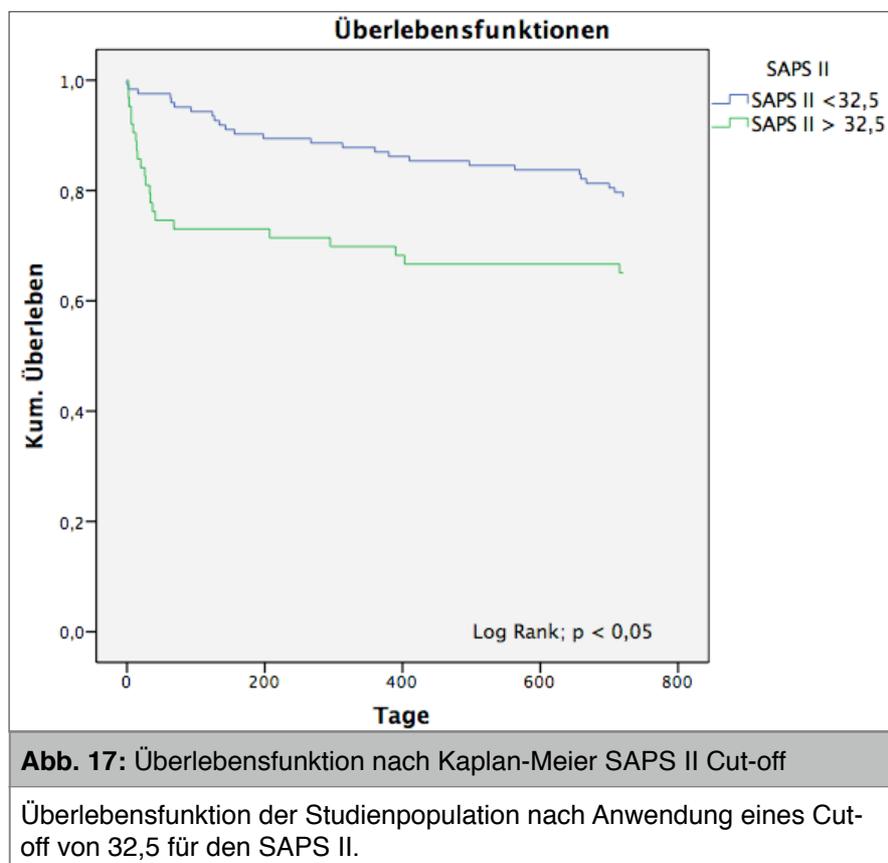
Abb. 16: Boxplot EuroSCORE

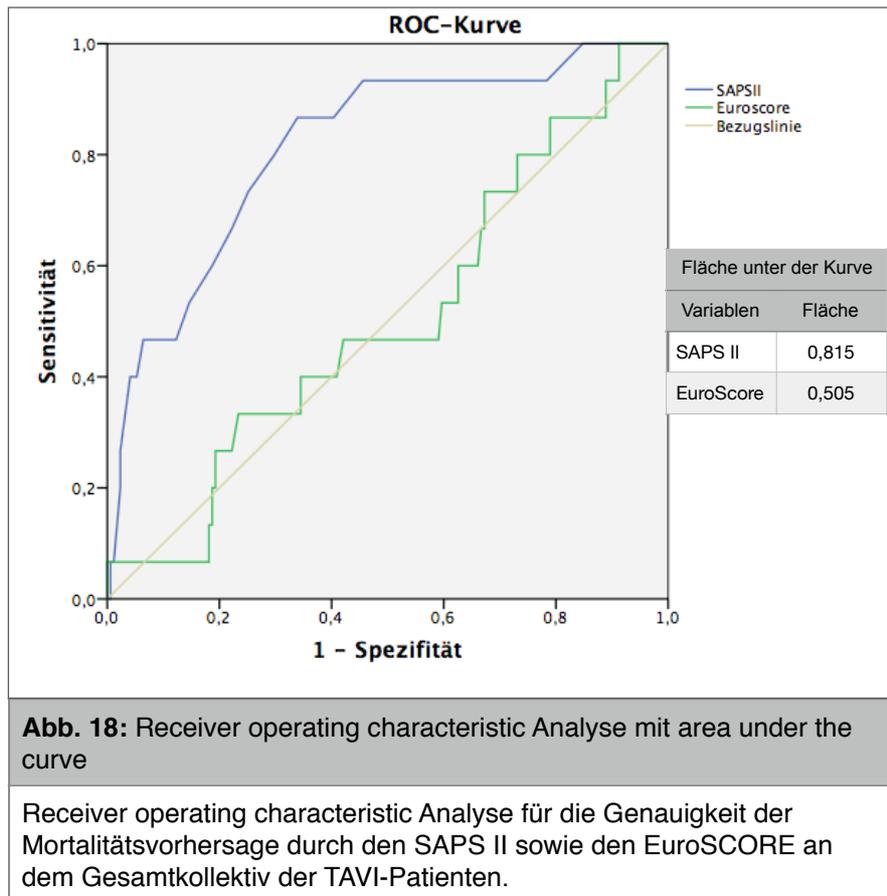
EuroSCORE bezogen auf die beiden Beobachtungsgruppen zum Zeitpunkt nach 30 Tagen.

Die Korrelationsanalyse zwischen den beiden Vorhersagescores erfolgte bei nicht normalverteilter Datenlage durch eine Spearman-Rho Testung. Diese ergab einen Rangkorrelationskoeffizienten von 0,226. Die Berechnung hatte eine Signifikanz von $p = 0,01$. Es konnte außerdem ein signifikanter, schwach positiver Zusammenhang zwischen den SAPS II und dem Patientenstatus an Tag 30 nachgewiesen werden ($r_s(186) = 0,229, p < 0,001$).

Die Berechnung der Trennschärfe der beiden Scoresysteme an unserem Patientenkollektiv erfolgte mittels „Receiver Operating Charakteristik“-Kurven sowie anschließender Betrachtung der „area under the curve“ (AUC). Die AUC lag beim SAPS II bei 0,815 (95 %-Konfidenzintervall 0,703-0,927) beim EuroSCORE bei 0,505 (95 %-Konfidenzintervall 0,355-0,655). Dieses Ergebnis zeigt, dass die Diskriminierungsfähigkeit des SAPS II im Vergleich zum EuroSCORE in unserem Patientenkollektiv überlegen war.

Der Cutoff wurde mittels ROC-Kurven-Analyse ermittelt. Ein SAPS II von 32,5 zeigte die höchste Sensitivität (80 %) bei ebenfalls hoher Spezifität (71 %). Betrachtet man das kumulative Überleben unter Berücksichtigung des Cutoffs bezogen auf das Zweijahresüberleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied (80 % vs. 65 %; $p < 0,01$).





4. Diskussion

Diese retrospektive Einzelzenterstudie beschreibt eine Patientenkohorte, die zwischen Januar 2006 und März 2012 eine kathetergestützte, transfermorale Aortenklappenimplantation erhalten hat. Die Studie befasst sich mit der Risikoanalyse des intensivmedizinischen Aufenthaltes einschließlich der Risikofaktoren für das Outcome.

Seit der ersten kathetergestützten Implantation einer Aortenklappe am Menschen durch Alain Cribier (Cribier et al., 2002) und dem Erhalt der CE-Kennzeichnung im Jahr 2007 ist es zu einer stetigen Weiterentwicklung und zunehmenden Verwendung der Methode zur Behandlung von Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und hohem operativen Risiko gekommen (Mylotte et al., 2013). In einer europäischen Multizenterstudie mit insgesamt elf Studiennationen erhielten zwischen Januar 2007 und Dezember 2011 insgesamt 34.317 Patienten eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Mylotte et al., 2013). Deutschland zeigte mit 45,9 % die höchste Interventionsrate. Die jährliche Implantationsrate stieg von 455 Implantationen in 2007 auf 14.946 Implantationen in 2011 (Mylotte et al., 2013). Die Daten im Qualitätsbericht des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) von 2014 zeigen eine weitere Zunahme der kathetergestützten Eingriffe in Deutschland. Im Jahr 2011 wurden insgesamt 7.252 kathetergestützte Eingriffe durchgeführt. Dabei sind 2.664 Interventionen über den transapikalen und 4.588 über den transfemorale Zugangsweg erfolgt. Die Entwicklung der weiteren Zunahme der Interventionen setzte sich auch im Jahr 2015 fort. Es erfolgten 13.132 Interventionen über den transfemorale Zugang. Verglichen hierzu zeigte der transapikale Zugang eine leichte Abnahme auf 2.462 Interventionen. Die Zahl der konventionellen Eingriffe hat über den Beobachtungszeitraum leicht abgenommen (2011: 10.289 versus 2015: 9.502) (Heinze, 2015).

Die prospektiv, randomisiert angelegte Placement of Aortic Transcatheter Valves Studie (PARTNER) hat im Jahr 2010 mit dem Vergleich der verschiedenen Therapiemethoden einer Aortenklappenstenose zwei wichtige Aspekte beschrieben:

1. Nicht operationsfähig betrachtete Patienten, die eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation erhielten, haben eine signifikant niedrigere Mortalität als Patienten, die die Standardtherapie, in diesem Fall eine Ballonvalvuloplastie, erhielten. Die 1-Jahres-Mortalität für TAVI lag bei 30,7 %, die der Valvuloplastie-Kohorte bei 50,7 % (Leon et al., 2010).
2. Bei symptomatischen Patienten mit einem hohem operativen Risiko ($STS \geq 10$ %) ist die kathetergestützte Aortenklappenimplantation dem chirurgischen Aortenklappenersatz

nicht unterlegen. Beide Behandlungsmethoden zeigen im Zwei-Jahres-Outcome ähnliche Ergebnisse bezogen auf die Parameter Mortalität (2-Jahres Mortalität: 33,9 % versus 35%), Symptomreduktion und Verbesserung der Hämodynamik (Kodali et al., 2012). Dies gilt für die Vergleichsgruppen auch für die Fünf-Jahres-Mortalität (SAVR: 62,4 % versus TAVR: 67,8 %, $p = 0,76$) (Mack et al., 2015).

In der aktuellen Leitlinie der American Heart Association sowie des American College of Cardiology wurde die Indikation zur TAVI erweitert. Patienten mit einer symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose und mittlerem operativen Risiko kann die TAVI als Alternativverfahren zum chirurgischen Aortenklappenersatz angeboten werden. Hierbei ist es wichtig, dass limitierende Begleiterkrankungen, wie beispielsweise eine Arteriosklerose der Zugangsgefäße identifiziert werden, um eine individuelle Therapieentscheidung für den Patienten treffen zu können. Bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten mit geringem operativen Risiko bleibt der chirurgische Klappenersatz nach aktuellen Leitlinien der Goldstandard (Nishimura et al., 2017).

Die transfemorale Aortenklappenimplantation ist inzwischen eine weit verbreitete und standardisierte Intervention mit sinkenden Komplikationsraten. Das Auftreten von Komplikationen verlängert die Behandlung der Patienten und damit häufig den intensivmedizinischen Aufenthalt. Insbesondere im Hinblick auf das meist multimorbide, ältere Patientenkollektiv ist das Auftreten von Komplikationen jedoch besonders gefährdend. Ältere Menschen haben eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber externen und internen Stressoren. Dieses geriatrische Syndrom bezeichnet man auch als „Frailty“ (Gebrechlichkeit) (Walston et al., 2006). Durch die verminderte Resistenz gegenüber Stressfaktoren ist ein komplikationsarmer postinterventioneller Verlauf mit einer standardisierten Versorgung bei dieser Patientenklientel wichtig. Deshalb ist eine Risikoevaluierung vor der Intervention sowie vor der intensivmedizinischen Behandlung zur Abschätzung der Mortalität, aber auch zur Abschätzung etwaiger Komplikationen während der intensivmedizinischen Behandlung von besonderer Bedeutung.

4.1 Komplikationen

In der vorliegenden Studie variierte der postinterventionelle, intensivmedizinische Verlauf deutlich. Unsere Patientenkohorte wurde in zwei Beobachtungsgruppen unterteilt. Patienten, die 30 Tage nach der Intervention verstorben waren und Patienten, die überlebt hatten. Es erfolgte der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des intensivmedizinischen Verlaufs. Die am häufigsten beobachtete Komplikation war mit 23 % das Delir. In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsgruppen bezüglich der Häufigkeit eines Delirs. Insbesondere nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist das Auftreten eines Delir bei etwa 70 % der Patienten beschrieben. Interessanterweise entwickeln aber auch etwa 20 % der Patienten nach einer minimalinvasiven

TAVI ein Delir, trotz der geringeren Invasivität (Bagiński et al., 2017). Da das postoperative Delir mit einer höheren Mortalität und Langzeitstörungen der kognitiven Funktionen assoziiert ist, ist dieses insbesondere in Bezug auf das Patientenkollektiv der TAVI von Bedeutung (Siegemund et al., 2011). Wie schon zuvor erwähnt, sind dies häufig multimorbide Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter. Das Alter über 65 Jahre sowie das männliche Geschlecht sind bekannte nicht beeinflussbare Risikofaktoren für das Auftreten eines Delir (Siegemund et al., 2011). Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Diagnose eines Delir in unserem Kollektiv anhand der Orientierung zu Ort, Zeit und Person erfolgte. Intensivmedizinische Scores, wie der CAM-ICU, wurden nicht verwendet.

Ein AV-Block mit notwendiger Schrittmacherimplantation trat in beiden Beobachtungsgruppen mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied. Bei der Entwicklung der neuen Klappengenerationen erfolgten zur Verminderung der paravalvulären Leckage Anpassungen des Klappendesigns, sodass auch weiterhin das Risiko einer Kompression der Leitungsbahnen mit folgendem AV-Block besteht. Auch mit der Edwards Sapien 3 ist die Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation bis zu 18 % beschrieben und bleibt somit eine relevante Komplikation nach TAVI (Gonska et al., 2017).

4.1.1 ANV und Dialyse

Die Inzidenz eines akuten Nierenversagens nach TAVI wird mit einer Häufigkeit zwischen 12 % und 28 % beschrieben (Vgl. Tabelle 14, Seite 49 (Bagur et al., 2010; Nuis et al., 2011; Sinning et al., 2010)). In der vorliegenden Studie lag eine vergleichbare Inzidenz von 21 % vor. Verschiedene Vorerkrankungen, wie die arterielle Hypertonie und die COPD oder der transapikale Zugang sind Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens (Bagur et al., 2010). Hypotensive Phasen wurden schon bei herzchirurgischen Eingriffen als Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen beschrieben (Rosner et al., 2006). Eine Reduktion der Inzidenz kann durch prä- und postinterventionelle Hydratation der Patienten erreicht werden (Bagur et al., 2010). Aufgrund der bekannten nephrotoxischen Wirkung von Kontrastmittel sollte die Dokumentation der Art und der Menge während der Intervention erfolgen (Leon et al., 2011). Sowohl das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz, als auch ein akutes Nierenversagen sind relevante Risikofaktoren (HR 4,9) für eine erhöhte 30-Tages- und Langzeitmortalität (Nuis et al., 2011; Sinning et al., 2010). In der vorliegenden Studie zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Bei Auftreten eines akuten Nierenversagens zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Zwei-Jahres-Mortalität.

Tabelle 17: Häufigkeit des akuten Nierenversagen			
Erstautor	N	Akutes Nierenversagen	Zeitpunkt
Bagur et al., 2010	213 TF TAVI: 111 TA TAVI: 102	11,7 %	30 Tage
Nuis et al., 2011	126 (transfemoral)	19 %	30 Tage
Sinning et al., 2010	77 (transfemoral)	26 %	30 Tage

4.1.2 Blutungskomplikationen und Zugangswegsverletzungen

Bezüglich der Häufigkeit von Blutungskomplikationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsgruppen unseres Patientenkollektivs. Zugangswegsverletzungen waren bei unserem verstorbenen Patientenkollektiv signifikant häufiger. Zusätzlich zeigte sich ein Einfluss auf die 30-Tages- und Zwei-Jahres-Mortalität. Insbesondere bei Patienten mit einer pAVK oder Patienten mit einem Missverhältnis zwischen Arterien- und Katheterdurchmesser können vaskuläre Zugangswegsverletzungen auftreten (Toggweiler et al., 2012).

Durch die Weiterentwicklung der Interventionstechnik, insbesondere durch die Verringerung des Katheterdurchmessers, konnte eine Abnahme der vaskulären Komplikationen von 32 % im Jahr 2009 auf 9 % im Jahr 2010 erreicht werden (Vgl. Tabelle 15, Seite 50 (Toggweiler et al., 2012)). Die Häufigkeit von Zugangswegsverletzungen des Gesamtkollektivs in unserer Studie lag bei 20 %.

Tabelle 18: Häufigkeit vaskuläre Komplikationen

Erstautor	N	Vaskuläre Komplikationen	Zeitpunkt
Guinot et al., 2010	90	Gesamt: 29 % Major: 10 % Minor: 3 %	30 Tage
Smith et al., 2011	699 TAVI = 348 SAVR = 351	Major: TAVI = 11 % SAVR = 3,2 % Minor: TAVI = 9,3% SAVR = 19,2 %	30 Tage p < 0,001 p = 0,006
Toggweiler et al., 2012	137	Major: 2009: 8 % 2010: 1 % Minor: 2009: 24 % 2010: 8 %	30 Tage
Moat et al., 2011	869	6,3 %	30 Tage

4.1.3 Schlaganfall

Cerebrovaskuläre Ereignisse traten im direkt postprozeduralen Verlauf im Rahmen der PARTNER Studie häufiger nach einer TAVI, verglichen mit dem chirurgischen Klappenersatz, auf. Dies gilt für die Beobachtungszeitpunkte nach 30 Tagen (5,5 % versus 2,4 %, $p = 0,04$) sowie nach einem Jahr (8,3 % versus 4,3 %, $p = 0,04$) (Miller et al., 2012). Im Fünf-Jahres-Follow-up konnte kein Unterschied zwischen der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen erhoben werden (Mack et al., 2015).

In unserer Studie hatten Patienten, die nach dreißig Tagen verstorben waren signifikant häufiger einen Schlaganfall als die Vergleichsgruppe. Mit einer Häufigkeit von 1,9 % im Gesamtkollektiv ist dies in unserem Kollektiv im Vergleich mit anderen Studien dennoch eine seltene Komplikation. Andere Autoren beschreiben eine Häufigkeit zwischen 2,3 %-4,6 % in den ersten 30 Tagen nach transfemorale TAVI (vgl. Tabelle 16, Seite 51 (Kodali et al., 2012; Rodes-Cabau et al., 2010)).

Tabelle 19: Häufigkeit Schlaganfall

Erstautor	N	Schlaganfall	Zeitpunkt
Smith et al. 2011	TF TAVI = 244 TA TAVI = 104 SAVR = 351	3,8 % TAVI 2,1 % SAVR	30 Tage (p = 0,20)
		5,1 % TAVI 2,4 % SAVR	1 Jahr (p = 0,07)
Lefevre et al. 2011	130	TF TAVI = 3,3 % TA TAVI = 1,5 %	30 Tage
Rodes-Cabau et al. 2010	339	TAVI = 2,3 % 4,4 % während des Follow - up	30 Tage 42 Monate
Kodali et al. 2012	699	TAVI = 4,6 % SAVR = 2,4 %	30 Tage (p = 0,12)
		TAVI = 37,1 % SAVR = 36,4 %	2 Jahre
Eggebrecht et al., 2012		3,3 %	30 Tage

4.2 Biomarker

Neben den Scoresystemen erfolgte in unserer Studie die Analyse von Biomarkern und deren prognostische Fähigkeit in Bezug auf das Patientenoutcome nach TAVI. In der vorliegenden Studie hatten alle untersuchten Biomarker (Troponin I, Procalcitonin, BNP und Kreatinin) einen signifikant negativen Einfluss auf das Zwei-Jahresüberleben unserer Patientenkohorte.

Andere Autoren haben beobachtet, dass es bei den meisten Patienten zu einem systematischen, postinterventionellen Anstieg von Troponin I kommt. Eine deutliche Zunahme des Troponin T ($> 0,6 \mu\text{g/l}$) war außerdem mit einer höheren kardialen Mortalität assoziiert (Rodes-Cabau et al., 2011). Während der Intervention kommt es durch verschiedene Mechanismen zu einem Myokardinfarkt Typ II, also zu einem Missverhältnis von myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf (Thygesen et al., 2012). Ursächlich hierfür sind beispielsweise eine ausgeprägte Hypotonie, die Stimulation der Herzens mittels rapid pacing, der Verschluss der Koronararterien während der Ballonvalvuloplastie oder die Expansion der Klappenprothese (Kahlert et al., 2015). In der vorliegenden Studie lag der Maximalwert von Troponin I bei den verstorbenen Patienten im Median bei 1,5 ng/ml versus 0,43 ng/ml bei den überlebenden Patienten. Der Referenzbereich lag bei 0,1 ng/ml. Es ist beschrieben, dass prä- und postinterventionelle Troponinwerterhöhung, unabhängig vom Erfolg der Intervention, einen nachteiligen Einfluss

auf die Ein-Jahres-Mortalität haben (Chorianopoulos et al., 2013). In unserer Studie zeigte sich außerdem ein negativer Einfluss auf die Zwei-Jahres-Mortalität.

Als weiterer kardialer Biomarker wurde in unserer Studie BNP betrachtet. Es zeigte sich ebenfalls ein nachteiliger Einfluss auf die Zwei-Jahres-Mortalität. Verschiedene Studien beschreiben eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalität bei postinterventioneller BNP Zunahme. Dies bezieht sich allerdings häufig auf einen Wert nach 30 Tagen und wird in Zusammenhang mit einer potenziellen aortalen Regurgitation gebracht (O'Neill et al., 2015). Andere Autoren beschreiben, dass der direkt postprozedurale BNP Anstieg einen Einfluss auf die Mortalität hat (Kefer et al., 2010). Einschränkend ist zu sagen, dass es sich dabei zwar um eine prospektive Studie handelt, die Studienpopulation aber nur 58 Patienten beinhaltet und beide Zugangsarten (TF- und TA-TAVI) untersucht wurden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollten in einer prospektiven Folgestudie bestätigt werden.

Das Auftreten eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), also einer systemischen Entzündungsreaktion des Organismus, in Zusammenhang mit kardiochirurgischen Operationen insbesondere bei Einsatz eines kardiopulmonalen Bypass ist bekannt (Cremer et al., 1996; Sablotzki et al., 2002; Ziemer et al., 2010). Es gibt Autoren, die außerdem das Auftreten eines SIRS nach TAVI, auch im Zusammenhang mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens, beschreiben (Aregger et al., 2009; Nuis et al., 2011; Van Linden et al., 2011). Procalcitonin wurde als spezifischster Parameter in Bezug auf das Auftreten eines SIRS beschrieben (Sinning et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurde das Procalcitonin als Biomarker für das Vorliegen eines SIRS betrachtet. Der Verlauf der Biomarker Leukozyten, CRP und PCT war in den beiden Beobachtungsgruppen unserer Studienpopulation signifikant unterschiedlich. Der Anstieg des PCT war ein starker Prädiktor für die 30-Tages- und auch Zwei-Jahres-Mortalität. Mögliche Ursachen für die Entwicklung eines SIRS nach TAVI sind die myokardiale Schädigung, wie beispielsweise auch bei kardiochirurgischen Eingriffen. Außerdem die Organischämie, verursacht durch vorübergehende Hypotension im Rahmen der TAVI, beispielsweise während Phasen des rapid pacing. Aber auch vaskuläre Komplikationen oder Blutungskomplikationen können, eventuell ebenfalls durch eine einhergehende Hypotonie, ursächlich sein (Sinning et al., 2012).

4.3 SAPS II und EuroSCORE

Prognostische Scores, wie der SAPS II, werden während der intensivmedizinischen Behandlung häufig zur Evaluation der Patienten verwendet. Eine Validierung des SAPS II für Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose oder für eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) existiert nicht. Der EuroSCORE wurde als Risikoscore für herzchirurgische Eingriffe entwickelt und berücksichtigt verschiedene Risikofaktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität haben (Roques et al., 1999). Eine Evaluation für die TAVI besteht ebenfalls nicht. Inwiefern die Scoresysteme auf unser Patientenkollektiv

angewandt werden können, sollte mit dieser Studie überprüft werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass beide Scoresysteme für die TAVI wichtige Risikofaktoren, wie „Frailty“ oder eine Porzellanaorta, nicht beinhalten. Diese sind aber wesentliche Komorbiditäten, die bei der Indikationsstellung einer TAVI betrachtet werden sollten (Kappetein et al., 2013).

In unserer Studie überschätzten beide Scoresysteme die Mortalität der Patientenkohorte. Für den EuroSCORE wurde dies schon in der Vergangenheit in verschiedenen Publikationen beschrieben (Bhatti et al., 2006; van Straten et al., 2010). Die erste Beschreibung des EuroSCORE erfolgte vor fast 20 Jahren. Da sich das Patientenkollektiv, die prozedurale Mortalität sowie die chirurgischen Techniken seitdem verändert haben, wurde 2011 der EuroSCORE II anhand einer neuen Datenbank veröffentlicht und wird mittlerweile als Modell für kardiochirurgische Patienten empfohlen (Nashef et al., 2011). In dieser Publikation wurde der EuroSCORE betrachtet.

Der EuroSCORE konnte in unseren Beobachtungsgruppen keinen Unterschied detektieren, dem SAPS II hingegen gelang eine gute Differenzierung unseres Patientenkollektivs. Betrachtet man die ROC-Analyse zeigt sich außerdem, dass der EuroSCORE eine AUC von 0,5 aufwies. Dies bedeutet, dass die Diskriminierungsfähigkeit des Tests an unserem Patientenkollektiv einem Zufallsprozess entspricht (Hosmer et al., 2000, p. 162). Dies ist insbesondere interessant, da der EuroSCORE für kardiochirurgische Patienten evaluiert ist. Der SAPS II hingegen zeigte mit einer AUC von 0,82 eine exzellente Diskriminierungsfähigkeit. Daraus lässt sich ableiten, dass die Differenzierung zwischen den beiden Kohorten gut gelang, obwohl der SAPS II nicht für TAVI Patienten evaluiert ist. Interessanterweise zeigten die beiden Scoresysteme untereinander eine geringe Korrelation, obwohl sie beide für die Mortalitätsabschätzung von Patienten evaluiert sind. Der OBSERVANT Score (Observational Study Of Appropriateness, Efficacy And Effectiveness of AVR-TAVR Procedures) wurde 2014 als neues Hilfsmittel für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität beschrieben. Das Diskriminierungsniveau war an der Studienpopulation akzeptabel (Capodanno et al., 2014). Eine routinemäßige Anwendung findet im Gegensatz zum SAPS II bisher jedoch nicht statt, sodass der SAPS II seine Berechtigung für ein postprozedurales Monitoring zur Mortalitätsabschätzung behält.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Einzelzenterstudie, die aufgrund ihres Studiendesigns keinen Kausalzusammenhang ermöglicht. Außerdem ist sie für mögliche Confounder oder auch Bias anfällig. Beispielsweise muss erwähnt werden, dass die Betrachtung der Zwei-Jahres-Mortalität limitiert ist, da mögliche andere Confounder im Hinblick auf die Mortalität, wie zum Beispiel eine fortschreitende Grunderkrankung, in unserer Studie nicht berücksichtigt wurden.

Als Limitation im Hinblick der Analyse des SAPS II ist zu erwähnen, dass bei 28 Patienten ein unvollständiger Datensatz vorlag und eine Berechnung des SAPS II nicht erfolgte. Diese Patienten mussten aus der Untersuchung bezüglich des SAPS II ausgeschlossen werden, sodass sich die Ergebnisse auf ein kleineres Kollektiv beziehen als initial angenommen.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine explorative Datenanalyse. Die Studienergebnisse können als Planungsgrundlage für neue Studien dienen und sollten in einer prospektiven Studie bestätigt werden.

4.5 Fazit

Unsere Studie bestätigt, dass multiple Faktoren einen Einfluss auf die (Langzeit-) Mortalität nach TAVI haben. Die unmittelbare Therapie von Komplikationen muss aufgrund ihrer vielfältigen Beeinflussung der Mortalität erfolgen. Eine standardisierte Behandlung ist insbesondere im Hinblick auf das ältere, gebrechliche Patientenkollektiv mit multiplen Begleiterkrankungen unabdingbar. Wenn möglich, sollten Präventionsstrategien zur Vermeidung von Komplikationen entwickelt werden. Die genaue Definition von Komplikationen ist notwendig, um eine bessere Vergleichbarkeit von Studien zu ermöglichen. Standardisierte Definitionen sind außerdem für die Betreuung von Patienten sinnvoll, um eine Vorgabe für den medizinischen Alltag zu erhalten. Eine mögliche Orientierung sind hierfür die überarbeiteten Empfehlungen des „Valve Academic Research Consortium“ (Kappetein et al., 2013).

Die Vorhersagekraft des SAPS II bezüglich der Mortalität unseres Patientenkollektivs war dem EuroSCORE überlegen. Die Mortalität wurde von beiden Scores überschätzt, dennoch zeigte der SAPS II eine bessere Differenzierung unserer Kohorte und eine geringere prozentuale Mortalitätswahrscheinlichkeit. Der SAPS II ist für die postinterventionelle Risikoabschätzung von Patienten nach TAVI geeignet. Das Auftreten eines ANV sowie der Anstieg verschiedener Biomarker zeigten ebenfalls eine Mortalitätsbeeinflussung, sodass auch diese betrachtet werden sollten. Auch die Berücksichtigung von nicht unbedingt beeinflussbaren Faktoren, wie einer präinterventionellen Gebrechlichkeit („Frailty“) oder dem postinterventionellen Delir sollten insbesondere bei der Indikationsstellung einer TAVI erfolgen (Falk et al., 2017). Die Versorgung dieses Patientenkollektivs bleibt aufgrund der vielfältigen Beeinflussung der Mortalität komplex.

5. Zusammenfassung

Die transfemorale Aortenklappenimplantation ist inzwischen eine weit verbreitete und standardisierte Intervention mit sinkenden Komplikationsraten. Die postinterventionelle Versorgung ist aufgrund der möglichen prozeduralen und postprozeduralen Komplikationen komplex. Diese beeinflussen das Outcome von einem betagten, hochmorbiden und gebrechlichen Patenkollektiv. Deshalb ist eine frühzeitige und korrekte Identifikation von Patienten mit höherem peri-/postinterventionellen Risiko zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation von großer Bedeutung. Dies betrifft die Abschätzung der Mortalität, aber auch die Abschätzung etwaiger Komplikationen während der intensivmedizinischen Behandlung. Eine standardisierte Versorgung erscheint sehr wichtig.

Wir haben in unserer Studie Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf die Langzeitmortalität haben. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens sowie ein Anstieg definierter Biomarker (Procalcitonin, B-natriuretisches Peptid, Troponin I) waren nicht nur starke Prädiktoren für die 30-Tages-Mortalität, sondern außerdem für die Zwei-Jahres-Mortalität, nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation. Zugangswegsverletzungen hatten ebenfalls einen Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität. Primäres Ziel sollte die Vermeidung dieser Komplikationen sein. Da dies aber nicht in jedem Falle möglich ist, haben die frühe Diagnose und rechtzeitige Therapie eine entscheidende Bedeutung.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen außerdem, dass der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) bei Patienten mit transfemorale Aortenklappenimplantation anwendbar ist und die 30-Tages-Mortalität mit einer akzeptablen Genauigkeit vorhersagt. Die Vorhersage war in unserer Untersuchung besser als beim EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).

Der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) kann in Kombination mit Biomarkern für die postinterventionelle Risikoabschätzung während der intensivmedizinischen Behandlung verwendet werden, um die Patientenversorgung zu optimieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Aburaya, M., Hino, J., Minamino, N., Kangawa, K., Matsuo, H. (1989). Isolation and identification of rat brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 163, 226-232.
2. Aregger, F., Wenaweser, P., Hellige, G. J., Kadner, A., Carrel, T. P., Windecker, S., Frey, F. J. (2009). Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant* 24, 2175-2179.
3. Bagiński, M., Kleczynski, P., Dziewierz, A., Rzeszutko, L., Sorysz, D., Trebacz, J., Sobczynski, R., Tomala, M., Stapor, M., Dudek, D. (2017). Incidence of Postoperative Delirium and Its Impact on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology* 120, 1187-1192.
4. Bagur, R., Webb, J. G., Nietlispach, F., Dumont, E., De Larochelliere, R., Doyle, D., Masson, J. B., Gutierrez, M. J., Clavel, M. A., Bertrand, O. F., Pibarot, P., Rodes-Cabau, J. (2010). Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 31, 865-874.
5. Besenthal, I., Neumeister, B. (2015). *Enzyme Klinikleitfaden Labordiagnostik (5. Auflage.)*. S. 75-91. Munich: Urban & Fischer
6. Bhatti, F., Grayson, A., Grotte, G., Fabri, B. M., Au, J., Jones, M., Bridgewater, B. (2006). The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart* 92, 1818-1820.
7. Brunkhorst, F. M., Wegscheider, K., Forycki, Z. F., Brunkhorst, R. (2000). Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 26, 148-152.
8. Buck, T., Breithardt, O. A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Franke, A., Hagendorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J. U., Weidemann, F., Nixdorff, U. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4, 1-49.
9. Capodanno, D., Barbanti, M., Tamburino, C., D'Errigo, P., Ranucci, M., Santoro, G., Santini, F., Onorati, F., Grossi, C., Covelto, R. D., Capranzano, P., Rosato, S., Seccareccia, F. (2014). A simple risk tool (the OBSERVANT score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *BMC Med Res Methodol* 12, 1-8.
10. Caramelo, C., Espinosa, G., Manzarbeitia, F., Cernadas, M. R., Perez Tejerizo, G., Tan, D., Mosquera, J. R., Digiuni, E., Monton, M., Millas, I., Hernando, L., Casado, S., Lopez-Farre, A. (1996). Role of endothelium-related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia/reperfusion in normal rabbits. *Circ Res* 79, 1031-1038.
11. Chandra, H. R., Goldstein, J. A., Choudhary, N., O'Neill, C. S., George, P. B., Gangasani, S. R., Cronin, L., Marcovitz, P. A., Hauser, A. M., O'Neill, W. W. (2004). Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 43, 169-175.

12. Chorianopoulos, E., Krumsdorf, U., Geis, N., Pleger, S. T., Giannitsis, E., Katus, H. A., Bekeredjian, R. (2013). Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol* 103, 65-72.
13. Cowell, S. J., Newby, D., Prescott, R. J., Bloomfield, P., Reid, J., Northridge, D. B., Boon, N. A. (2005). A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *The New England Journal of medicine* 352, 2389-2397.
14. Cremer, J., Martin, M., Redl, H., Bahrami, S., Abraham, C., Graeter, T., Haverich, A., Schlag, G., Borst, H. G. (1996). Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 61, 1714-1720.
15. Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, 3006-3008.
16. Cribier, A., Savin, T., Saoudi, N., Rocha, P., Berland, J., Letac, B. (1986). Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1, 63-67.
17. Cueff, C., Serfaty, J., Cimadevilla, C., Laissy, J.-P., Himbert, D., Tubach, F., Duval, X., Iung, B., Enriquez-Sarano, M., Vahanian, A., Messika-Zeitoun, D. (2010). Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 97, 721-726.
18. Cummins, B., Auckland, M. L., Cummins, P. (1987). Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 113, 1333-1344.
19. Daniel, W. G., Baumgartner, H., Gohlke-Bärwolf, C., Hanrath, P., Horstkotte, D., Koch, K. C., Mügge, A., Schäfers, H. J., Flachskampf, F. A. (2006). Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 95, 620-641.
20. Delgado, V., Arnold, C. T., van de Veire, N. R., van der Kley, F., Schuijff, J. D., Tops, L. F., de Weger, A., Tavilla, G., de Roos, A., Kroft, L. J., Schalij, M. J., Bax, J. J. (2010). Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J* 31, 1114-1123.
21. Erkapic, D., Kim, W. K., Weber, M., Mollmann, H., Berkowitsch, A., Zaltsberg, S., Pajitnev, D. J., Rixe, J., Neumann, T., Kuniss, M., Sperzel, J., Hamm, C. W., Pitschner, H. F. (2010). Electrocardiographic and further predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 12, 1188-1190.
22. Falk, V., Baumgartner, H., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D. R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Group, E. S. C. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 52, 616-664.
23. Figulla, H. R., Cremer, J., Walther, T., Gerckens, U., Erbel, R., Osterspey, A., Zahn, R. (2009). Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Der Kardiologe* 3, 199-206.

24. Gonska, B., Seeger, J., Keßler, M., von Keil, A., Rottbauer, W., Wöhrle, J. (2017). Predictors for permanent pacemaker implantation in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation with the Edwards Sapien 3 valve. *Clin Res Cardiol* 106, 590-597.
25. Guinot, P. G., Depoix, J. P., Etchegoyen, L., Benbara, A., Provenchere, S., Dilly, M. P., Philip, I., Enguerand, D., Ibrahim, H., Vahanian, A., Himbert, D., Al-Attar, N., Nataf, P., Desmonts, J. M., Montravers, P., Longrois, D. (2010). Anesthesia and perioperative management of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: analysis of 90 consecutive patients with focus on perioperative complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24, 752-761.
26. Gurvitch, R., Wood, D. A., Tay, E. L., Leipsic, J., Ye, J., Lichtenstein, S. V., Thompson, C. R., Carere, R. G., Wijesinghe, N., Nietlispach, F., Boone, R. H., Lauck, S., Cheung, A., Webb, J. G. (2010). Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 122, 1319-1327.
27. Hanley, J. A., McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143, 29-36.
28. Hanzel, G. S., Harrity, P., Schreiber, T. L., O'Neill, W. W. (2005). Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 64, 322-326.
29. Heinze, G. D., M.; Kötting, J.;. (2015). Qualitätsreport 2015 - Aortenklappenchirurgie, isoliert. 66 - 72.
30. Hildebrandt, H. A., Mahabadi, A. A., Totzeck, M., Janosi, R. A., Lind, A. Y., Rassaf, T., Kahlert, P. (2017). Imaging for planning of transcatheter aortic valve implantation. *Herz* 42, 544-563.
31. Hosmer, D. W., Lemeshow, S. (2000). *Assessing the Fit of the Model Applied Logistic Regression*. Second edition ed., S. 143-202. New York: John Wiley & Sons, Inc.
32. Iung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O. W., Tornos, P., Vanoverschelde, J. L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaut, P., Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal* 24, 1231-1243.
33. Jain, K. K. (2010): *The handbook of biomarkers (Second edition)*. New York: Springer Verlag.
34. Kahlert, P., Al-Rashid, F., Plicht, B., Konorza, T., Neumann, T., Thielmann, M., Wendt, D., Erbel, R., Eggebrecht, H. (2012). Suture-mediated arterial access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 81, 139-150.
35. Kahlert, P., Al-Rashid, F., Plicht, B., Wild, C., Westholter, D., Hildebrandt, H., Baars, T., Neumann, T., Nensa, F., Nassenstein, K., Wendt, D., Thielmann, M., Jakob, H., Kottenberg, E. F., Peters, J., Erbel, R., Heusch, G. (2015). Myocardial injury during transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an intracoronary Doppler and cardiac magnetic resonance imaging study. *EuroIntervention* 12, 1401-1408.
36. Kappetein, A. P., Head, S. J., Genereux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., Brott, T. G., Cohen, D. J., Cutlip, D. E., van Es, G. A., Hahn, R. T., Kirtane, A. J., Krucoff, M. W., Kodali, S., Mack, M. J., Mehran, R., Rodes-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J. G., Windecker, S., Serruys, P. W., Leon, M. B., Valve Academic Research, C. (2013). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145, 6-23.

37. Karmen, A., Wróblewski, F., LaDue, J. S. (1955). Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 34, 126-133.
38. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., Loscalzo, J. (2015): *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
39. Kefer, J., Beauloye, C., Astarci, P., Renkin, J., Glineur, D., Dekleermaeker, A., Vanoverschelde, J. L. (2010). Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology* 106, 1782-1786.
40. Kodali, S. K., Williams, M. R., Smith, C. R., Svensson, L. G., Webb, J. G., Makkar, R. R., Fontana, G. P., Dewey, T. M., Thourani, V. H., Pichard, A. D., Fischbein, M., Szeto, W. Y., Lim, S., Greason, K. L., Teirstein, P. S., Malaisrie, S. C., Douglas, P. S., Hahn, R. T., Whisenant, B., Zajarias, A., Wang, D., Akin, J. J., Anderson, W. N., Leon, M. B. (2012). Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England Journal of Medicine* 366, 1686-1695.
41. Le Gall, J. R., Lemeshow, S., Saulnier, F. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *The Journal of the American Medical Association* 270, 2957-2963.
42. Le Gall, J. R., Loirat, P., Alperovitch, A., Glaser, P., Granthil, C., Mathieu, D., Mercier, P., Thomas, R., Villers, D. (1984). A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 12, 691-698.
43. Lefevre, T., Kappetein, A. P., Wolner, E., Nataf, P., Thomas, M., Schachinger, V., De Bruyne, B., Eltchaninoff, H., Thielmann, M., Himbert, D., Romano, M., Serruys, P., Wimmer-Greinecker, G. (2011). One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 32, 148-157.
44. Leon, M. B., Piazza, N., Nikolsky, E., Blackstone, E. H., Cutlip, D. E., Kappetein, A. P., Krucoff, M. W., Mack, M., Mehran, R., Miller, C., Morel, M. A., Petersen, J., Popma, J. J., Takkenberg, J. J., Vahanian, A., van Es, G. A., Vranckx, P., Webb, J. G., Windecker, S., Serruys, P. W. (2011). Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 32, 205-217.
45. Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Brown, D. L., Block, P. C., Guyton, R. A., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Douglas, P. S., Petersen, J. L., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D., Pocock, S. (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England Journal of Medicine* 363, 1597-1607.
46. Levin, E. R., Gardner, D. G., Samson, W. K. (1998). Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 339, 321-328.
47. Lieberman, E. B., Bashore, T. M., Hermiller, J. B., Wilson, J. S., Pieper, K. S., Keeler, G. P., Pierce, C. H., Kisslo, K. B., Harrison, J. K., Davidson, C. J. (1995). Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology* 26, 1522-1528.
48. Limper, M., de Kruif, M., Duits, A. J., Brandjes, D. P., van Gorp, E. C., van Gorp, E. C. (2010). The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 60, 409-416.

49. Mack, M. J., Leon, M. B., Smith, C. R., Miller, D. C., Moses, J. W., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Douglas, P. S., Anderson, W. N., Blackstone, E. H., Kodali, S. K., Makkar, R. R., Fontana, G. P., Kapadia, S., Bavaria, J., Hahn, R. T., Thourani, V. H., Babaliaros, V., Pichard, A., Herrmann, H. C., Brown, D. L., Williams, M., Akin, J., Davidson, M. J., Svensson, L. G. (2015). 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 385, 2477-2484.
50. McDonagh, T. A., Robb, S., Murdoch, D. R., Morton, J. J., Ford, I., Morrison, C. E., Tunstall-Pedoe, H., McMurray, J. J., Dargie, H. J. (1998). Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351, 9-13.
51. Meynaar, I. A., Droog, W., Batstra, M., Vreede, R., Herbrink, P. (2011). In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract* 2011, 1-6.
52. Miller, D. C., Blackstone, E. H., Mack, M. J., Svensson, L. G., Kodali, S. K., Kapadia, S., Rajeswaran, J., Anderson, W. N., Moses, J. W., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Leon, M. B., Smith, C. R. (2012). Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 143, 832-843.e813.
53. Moat, N. E., Ludman, P., de Belder, M. A., Bridgewater, B., Cunningham, A. D., Young, C. P., Thomas, M., Kovac, J., Spyt, T., MacCarthy, P. A., Wendler, O., Hildick-Smith, D., Davies, S. W., Trivedi, U., Blackman, D. J., Levy, R. D., Brecker, S. J., Baumbach, A., Daniel, T., Gray, H., Mullen, M. J. (2011). Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 2130-2138.
54. Mylotte, D., Osnabrugge, R. L., Windecker, S., Lefevre, T., de Jaegere, P., Jeger, R., Wenaweser, P., Maisano, F., Moat, N., Sondergaard, L., Bosmans, J., Teles, R. C., Martucci, G., Manoharan, G., Garcia, E., Van Mieghem, N. M., Kappetein, A. P., Serruys, P. W., Lange, R., Piazza, N. (2013). Transcatheter Aortic Valve Replacement in Europe: Adoption Trends and Factors Influencing Device Utilization. *J Am Coll Cardiol* 62, 735-1097.
55. Nashef, S. A., Roques, F., L.D., S., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., Lockowandt, U. (2011). EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 41, 734-744.
56. Nashef, S. A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R. (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 9-13.
57. Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Fleisher, L. A., Jneid, H., Mack, M. J., McLeod, C. J., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135, 1159-1195.
58. Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., Thomas, J. D. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 63, e57.
59. Nkomo, V. T., Gardin, J. S., N., T., Skelton, T., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368, 1005-1011.

60. Nuis, R. J., Van Mieghem, N. M., Tzikas, A., Piazza, N., Otten, A. M., Cheng, J., van Domburg, R. T., Betjes, M., Serruys, P. W., de Jaegere, P. P. (2011). Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 77, 881-889.
61. O'Neill, B. P., Guerrero, M., Thourani, V. H., Kodali, S., Heldman, A., Williams, M., Xu, K., Pichard, A., Mack, M., Babaliaros, V., Herrmann, H. C., Webb, J., Douglas, P. S., Leon, M. B., O'Neill, W. W. (2015). Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *The American Journal of Cardiology* 115, 1265-1272.
62. Pohle, K., Maffert, R., Ropers, D., Moshage, W., Stilianakis, N., Daniel, W. G., Achenbach, S. (2001). Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 104, 1927-1932.
63. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., van der Meer, P., Filippatos, G., McMurray, J. J. V., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., Al-Attar, N., Atherton, J. J., Bauersachs, J., John Camm, A., Carerj, S., Ceconi, C., Coca, A., Elliott, P., Erol, Ç., Ezekowitz, J., Fernández-Golfín, C., Fitzsimons, D., Guazzi, M., Guenoun, M., Hasenfuss, G., Hindricks, G., Hoes, A. W., Jung, B., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Konstantinides, S., Lainscak, M., Lancellotti, P., Lip, G. Y. H., Maisano, F., Mueller, C., Petrie, M. C., Piepoli, M. F., Priori, S. G., Torbicki, A., Tsutsui, H., van Veldhuisen, D. J., Windecker, S., Yancy, C., Zamorano, J. L., Zamorano, J. L., Aboyans, V., Achenbach, S., Agewall, S., Badimon, L., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Carerj, S., Dean, V., Erol, Ç., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Kirchhof, P., Kolh, P., Lancellotti, P., Lip, G. Y. H., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Roffi, M., Torbicki, A., Vaz Carneiro, A., Windecker, S., Sisakian, H. S., Isayev, E., Kurlianskaya, A., Mullens, W., Tokmakova, M., Agathangelou, P., Melenovsky, V., Wiggers, H., Hassanein, M., Uuetoa, T., Lommi, J., Kostovska, E. S., Juillière, Y., Aladashvili, A., Luchner, A., Chrysohoou, C., Nyolczas, N., Thorgeirsson, G., Marc Weinstein, J., Di Lenarda, A., Aidargaliyeva, N., Bajraktari, G., Beishenkulov, M., Kamzola, G., Abdel-Massih, T., Čelutkienė, J., Noppe, S., Cassar, A., Vataman, E., Abir-Khalil, S., van Pol, P., Mo, R., Straburzyńska-Migaj, E., Fonseca, C., Chioncel, O., Shlyakhto, E., Otasevic, P., Goncalvesová, E., Lainscak, M., Díaz Molina, B., Schaufelberger, M., Suter, T., Yilmaz, M. B., Voronkov, L., Davies, C. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129-2200.
64. Reinohl, J., von Zur Muhlen, C., Moser, M., Sorg, S., Bode, C., Zehender, M. (2012). TAVI 2012: state of the art. *J Thromb Thrombolysis* 35, 419-435.
65. Rodes-Cabau, J. (2011). Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nature reviews. Cardiology* 9, 15-29.
66. Rodes-Cabau, J., Gutierrez, M., Bagur, R., De Larochelliere, R., Doyle, D., Cote, M., Villeneuve, J., Bertrand, O. F., Larose, E., Manazzoni, J., Pibarot, P., Dumont, E. (2011). Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *Circulation Cardiovascular Interventions* 5, 415-423.
67. Rodes-Cabau, J., Webb, J. G., Cheung, A., Ye, J., Dumont, E., Feindel, C. M., Osten, M., Natarajan, M. K., Velianou, J. L., Martucci, G., DeVarennes, B., Chisholm, R., Peterson, M. D.,

- Lichtenstein, S. V., Nietlispach, F., Doyle, D., DeLarochelliere, R., Teoh, K., Chu, V., Dancea, A., Lachapelle, K., Cheema, A., Latter, D., Horlick, E. (2010). Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 55, 1080-1090.
68. Rodes-Cabau, J., Webb, J. G., Cheung, A., Ye, J., Dumont, E., Osten, M., Feindel, C. M., Natarajan, M. K., Velianou, J. L., Martucci, G., DeVarennes, B., Chisholm, R., Peterson, M., Thompson, C. R., Wood, D., Toggweiler, S., Gurvitch, R., Lichtenstein, S. V., Doyle, D., DeLarochelliere, R., Teoh, K., Chu, V., Baine, K., Lachapelle, K., Cheema, A., Latter, D., Dumesnil, J. G., Pibarot, P., Horlick, E. (2012). Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 60, 1864-1875.
69. Roques, F., Michel, P., Goldstone, A. R., Nashef, S. A. (2003). The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24, 1-2.
70. Roques, F., Nashef, S. A., Michel, P., Gauducheau, E., de Vincentiis, C., Baudet, E., Cortina, J., David, M., Faichney, A., Gabrielle, F., Gams, E., Harjula, A., Jones, M. T., Pintor, P. P., Salamon, R., Thulin, L. (1999). Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15, 816-823.
71. Rosner, M. H., Okusa, M. D. (2006). Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 1, 19-32.
72. Ross, J., Braunwald, E. (1968). Aortic stenosis. *Circulation* 38, 61-67.
73. Sablotzki, A., Friedrich, I., Muhling, J., Dehne, M. G., Spillner, J., Silber, R. E., Czeslik, E. (2002). The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 17, 103-109.
74. Sack, S., Kahlert, P., Khandanpour, S., Kordish, I., Budeus, M., Naber, C., Philipp, S., Möhlenkamp, S., Erbel, R. (2006). Aortenklappenstenose: von der Valvuloplastie zum perkutanen Klappenersatz. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen* 31, 688-693.
75. Siegemund, M., Massarotto, P., Reuthebuch, O., Pargger, H. (2011). Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose (Teil 1). *Swiss Medical Forum* 11, 354-357.
76. Sinhal, A., Altwegg, L., Pasupati, S., Humphries, K. H., Allard, M., Martin, P., Cheung, A., Ye, J., Kerr, C., Lichtenstein, S. V., Webb, J. G. (2008). Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC Cardiovascular interventions* 1, 305-309.
77. Sinning, J. M., Ghanem, A., Steinhauser, H., Adenauer, V., Hammerstingl, C., Nickenig, G., Werner, N. (2010). Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovascular interventions* 3, 1141-1149.
78. Sinning, J. M., Scheer, A. C., Adenauer, V., Ghanem, A., Hammerstingl, C., Schueler, R., Müller, C., Vasa-Nicotera, M., Grube, E., Nickenig, G., Werner, N. (2012). Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 33, 1459-1468.
79. Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V. H., Corso, P., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D., Pocock, S. J., Investigators, P. T. (2011). Transcatheter versus

surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine* 364, 2187-2198.

80. Stahli, B. E., Gebhard, C., Falk, V., Corti, R., Jenni, R., Tanner, F. C. (2013). Regurgitation after Edwards SAPIEN valve implantation: truly paravalvular or 'supra-skirtal'? *Eur Heart J* 34, 1214.

81. Stewart, B. F., Siscovick, D., Lind, B. K., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Smith, V. E., Kitzman, D. W., Otto, C. M. (1997). Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. 29, 630-634.

82. Sudoh, T., Minamino, N., Matsuo, H. (1988). A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78-81.

83. Tamburino, C., Barbanti, M., Capodanno, D., Sarkar, K., Cammalleri, V., Scarabelli, M., Mule, M., Imme, S., Aruta, P., Ussia, G. P. (2012). Early- and mid-term outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients with logistic EuroSCORE less than 20%: a comparative analysis between different risk strata. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 79, 132-140.

84. Tamburino, C., Capodanno, D., Ramondo, A., Petronio, A. S., Etori, F., Santoro, G., Klugmann, S., Bedogni, F., Maisano, F., Marzocchi, A., Poli, A., Antonucci, D., Napodano, M., De Carlo, M., Fiorina, C., Ussia, G. P. (2011). Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 123, 299-308.

85. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R. (2012). ESC/ACC/AHA/WHF Expert Consensus Document. *Circulation* 126, 2020-2035.

86. Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J. S., Biasucci, L. M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., Jaffe, A. S. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care†. *Eur Heart J* 31, 2197-2204.

87. Thygesen, K., Mair, J. M., Mueller, C., Huber, K., Weber, M., Plebani, M., Hasin, Y., Biasucci, L. M., Giannitsis, E., Lindahl, B., Koenig, W., Tubaro, M., Collinson, P., Katus, H., Galvani, M., Venge, P., Alpert, J. S., Hamm, C., Jaffe, A. S. (2011). Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 33, 2001-2006.

88. Toggweiler, S., Gurvitch, R., Leipsic, J., Wood, D. A., Willson, A. B., Binder, R. K., Cheung, A., Ye, J., Webb, J. G. (2012). Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J Am Coll Cardiol* 59, 113-118.

89. Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Zembala, M., Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, C., the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *G Ital Cardiol* 14, 167-214.

90. Van Linden, A., Kempfert, J., Rastan, A. J., Holzhey, D., Blumenstein, J., Schuler, G., Mohr, F. W., Walther, T. (2011). Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic

valve implantation in 270 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 39, 835-842.

91. van Straten, A. H. M., Tan, E., Hamad, M. A. S., Martens, E. J., van Zundert, A. A. J. (2010). Evaluation of the EuroSCORE risk scoring model for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Neth Heart J* 18, 355-359.

92. Walston, J., Hadley, E. C., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Newman, A. B., Studenski, S. A., Ersler, W. B., Harris, T., Fried, L. P. (2006). Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 54, 991-1001.

93. Walther, T., Möllmann, H., van Linden, A., Kempfert, J. (2011). Transcatheter Aortic Valve Implantation Transapical: Step by Step. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 23, 55-61.

94. Webb, J. G., Wood, D. A. (2012). Current status of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 60, 483-492.

95. Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S. J., Juni, P., Kappetein, A. P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F. J., Richter, D. J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G. G., Taggart, D. P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A. (2014). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35, 2541-2619.

96. Witberg, G., Zusman, O., Codner, P., Assali, A., Kornowski, R. (2018). Impact of Coronary Artery Revascularization Completeness on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement A Meta-Analysis of Studies Using the Residual SYNTAX Score (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery). *Circulation Cardiovascular Interventions* 11, 1-12.

97. Zahn, R., Gerckens, U., Grube, E., Linke, A., Sievert, H., Eggebrecht, H., Hambrecht, R., Sack, S., Hauptmann, K. E., Richardt, G., Figulla, H. R., Senges, J., German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry, I. (2011). Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 32, 198-204.

98. Zamorano, J. L., Badano, L. P., Bruce, C., Chan, K. L., Goncalves, A., Hahn, R. T., Keane, M. G., La Canna, G., Monaghan, M. J., Nihoyannopoulos, P., Silvestry, F. E., Vanovershelde, J. L., Gillam, L. D. (2011). EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 32, 2189-2214.

99. Ziemer, G., Haverich, A., Nagy, Z. (2010): *Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefaessen*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

7. Anhang

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ätiologie der Aortenklappenstenose	S.7
Tabelle 2 Schweregradeinteilung der AS nach EAE/ASE Empfehlungen und ESC/ EACTS Guidelines	S.8
Tabelle 3 Definition Akutes Nierenversagen nach Leon et al 2011	S.15
Tabelle 4 Logistic EuroSCORE	S.19
Tabelle 5 Simplified Acute Physiology Score	S.20
Tabelle 6 Definition Blutungskomplikationen nach Leon et al 2011	S.26
Tabelle 7 Patientencharakteristik	S.28
Tabelle 8 Akutes Nierenversagen.....	S.29
Tabelle 9 Dialysenotwendigkeit und Dialyseindikation	S.31
Tabelle 10 Blutungskomplikationen und Zugangswegsverletzungen.....	S.32
Tabelle 11 Schlaganfall.....	S.32
Tabelle 12 Postinterventionelle Daten	S.32
Tabelle 13 Prä- und postinterventioneller Verlauf der Biomarker	S.34
Tabelle 14 SAPS II Mittelwerte, Median, Minimum und Maximum	S.45
Tabelle 15 SAPS II prädiktive Mortalität Mittelwerte, Median, Minimum und Maximum.....	S.45
Tabelle 16 EuroSCORE Mittelwert, Median, Minimum und Maximum	S.45
Tabelle 17 Häufigkeit des akuten Nierenversagens	S.52
Tabelle 18 Häufigkeit vaskuläre Komplikationen	S.53
Tabelle 19 Häufigkeit Schlaganfall.....	S.54

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Survival of aortic stenosis.....	S.7
Abbildung 2 Zugangswege TAVI	S.13
Abbildung 3 Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier ANV	S.30
Abbildung 4 Boxplot Verlauf CRP	S.35
Abbildung 5 Boxplot Verlauf Leukozyten.....	S.36
Abbildung 6 Boxplot Verlauf Procalcitonin	S.37
Abbildung 7 Boxplot Verlauf BNP	S.38
Abbildung 8 Boxplot Verlauf Troponin I.....	S.39
Abbildung 9 Boxplot Verlauf Kreatinin.....	S.40
Abbildung 10 Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier nach 2 Jahren	S.41
Abbildung 11 Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier Troponin I.....	S.42
Abbildung 12 Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier Kreatinin	S.43
Abbildung 13 Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier BNP	S.43
Abbildung 14 Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier Procalcitonin	S.44
Abbildung 15 Boxplot Mortalität SAPS II	S.46
Abbildung 16 Boxplot EuroSCORE.....	S.46
Abbildung 17 Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier SAPS II Cut-off.....	S.47
Abbildung 18 Receiver operating characteristic Analyse mit area under the curve..	S.48

7.4 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AS	Aortenklappenstenose
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
ANV	Akutes Nierenversagen
AUC	Area under the curve
AV - Block	Atrioventrikulärer Block
AV - Knoten	Atrioventrikularknoten
BNP	Brain- natriuretisches Peptid
CAM - ICU	Confusion Assessment Method for ICU
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C - reaktives Protein
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
EACTS	European Association of Cardiothoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High Density Lipoprotein
ICU	Intensive Care Unit
IR	Interquartile Range
IQTIG-Institut	Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LDL	Low Density Lipoprotein
LES	logistic EuroSCORE
LVF	Linksventrikuläre Funktion

Abkürzung	Erläuterung
MDN	Median
NYHA	New York Heart Association
OBSERVANT	Observational Study Of Appropriateness, Efficacy And Effectiveness of AVR-TAVR Procedures
PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves Studie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SALTIRE	Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SAVR	Chirurgischer Aortenklappenersatz (surgical aortic valve repair)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SM	Schrittmacher
TA - TAVI	Transapikale, transkatheter Aortenklappenimplantation
TF - TAVI	Transfemorale, transkatheter Aortenklappenimplantation
TAVI	- Transkatheter Aortenklappenimplantation - Kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
Tsd	Tausend
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ÜLW	Überlebenswahrscheinlichkeit
Vgl.	Vergleiche
Vs.	Versus

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Tienush Rassaf danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit in seiner Klinik zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Alexander Jánosi für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die Unterstützung und Geduld bei der Anfertigung dieser Arbeit. Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Fadi Al-Rashid für seine Mitbetreuung dieser Dissertation.

Meiner Familie und meinem Freund Dennis danke ich für Ihre andauernde Unterstützung und Motivation bei der Anfertigung dieser Arbeit. Ihr habt es immer wieder geschafft, dass ich Zeit in diese Arbeit investiere. Jeder auf seine besondere Art und Weise.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.