

Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitären Herzzentrums Hamburg

Direktor Prof. Dr. Dr. H. Reichenspurner

Systematische Untersuchung des Einflusses von Bluttransfusionen auf das Ergebnis nach Transkatheter- Aortenklappenimplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

vorgelegt von

Ann Christine Terstesse

aus Meschede

Hamburg 2015

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.10.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Hermann Reichensperner

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof Dr. Thomas Eiermann

Die vorliegende Untersuchung wurde bereits in der Zeitschrift „Catheterization and Cardiovascular Interventions“ veröffentlicht:

*Seiffert, Moritz; Conradi, Lenard; **Terstesse, Ann Christine**; Koschyk, Dietmar; Schirmer, Johannes; Schnabel, Renate B. et al. (2014): Blood transfusion is associated with impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation (08. Oktober 2014, Catheterization and Cardiovascular Interventions, doi: 10.1002/ccd.25691)*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Fragestellung.....	3
2. Einleitung	4
2.1. Die Aortenklappenstenose.....	4
2.1.1. Therapie der Aortenklappenstenose	6
2.1.2. Medikamentöse Therapie	7
2.1.3. Der chirurgische Aortenklappenersatz	7
2.1.4. Die Transkatheter- Aortenklappenimplantation.....	8
2.2. Wissenschaftlicher Stand zum Einfluss von Bluttransfusionen.....	19
3. Material und Methoden	21
3.1. Studientyp, Patientenauswahl und TAVI- Prozedur	21
3.2. Prospektive Datenerhebung.....	21
3.2.1. Präoperativ erhobene Daten.....	21
3.2.2. Perioperativ erhobene Daten	22
3.2.3. Postoperativ erhobene Daten	22
3.2.4. Nach Entlassung erhobene Daten	23
3.3. Datenauswertung.....	23
3.3.1. Auswertungsvorgehen und ausgeschlossene Patienten.....	23
3.3.2. Standardisierte Studienendpunkte	25
3.3.3. Statistische Auswertung	29
4. Ergebnisse der Studie.....	30
4.1. Patientencharakteristika zum Aufnahmezeitpunkt	30
4.2. Transfusionsraten	32
4.3. Perioperative Ergebnisse	35
4.3.1. Periprozedurale Daten	35
4.3.2. Postprozedurale Ergebnisse nach VARC- Kriterien	36
4.3.3. Mortalität	40
4.4. Prädiktoren für die Gabe von Bluttransfusionen.....	43
4.5. Prädiktoren einer erhöhten Mortalität	44
5. Diskussion	45

6.	Zusammenfassung.....	53
7.	Abstract.....	54
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	55
9.	Abbildungsverzeichnis	57
10.	Tabellenverzeichnis	58
11.	Literaturverzeichnis.....	59
12.	Danksagung	66
13.	Eidesstattliche Versicherung.....	67

1. Fragestellung

Die Transkatheter- Aortenklappenimplantation ist ein inzwischen etabliertes Verfahren zur Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose. Sie geht jedoch, wie andere invasive Maßnahmen, mit dem Risiko bestimmter Komplikationen einher. Im Rahmen der Transkatheter- Aortenklappenimplantation ist ein negativer Einfluss von Blutungskomplikationen bekannt. Außerdem ist bekannt, dass die Gabe von Bluttransfusionen unabhängig von Blutungsereignissen nach diversen kardialen und nicht-kardialen Eingriffen zu einem schlechteren Ergebnis der Patienten führt. Im Folgenden werden die wissenschaftlichen Grundlagen dieser Annahme weiter erläutert werden (siehe unten). Bisher ist jedoch wenig über den Einfluss von Bluttransfusionen auf das Ergebnis nach Transkatheter- Aortenklappenimplantation bekannt. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es damit, einen Zusammenhang zwischen der peri- und postinterventionellen Gabe von Erythrozytenkonzentraten und postinterventionellem Ergebnis, ausgewertet nach standardisierten Endpunkten des *Valve Academic Research Consortium* (siehe unten), zu evaluieren. Zudem war es auch Ziel der Untersuchung Prädiktoren für die Notwendigkeit einer Bluttransfusion zu identifizieren und damit die Grundlage für eine gezieltere Selektion der Patienten zu schaffen. Im gleichen Zusammenhang sollte der Einfluss einer oralen Antikoagulation beziehungsweise einer antithrombozytären Therapie evaluiert werden. Damit sollte diese Untersuchung der gezielteren Patientenvorbereitung vor und somit möglicherweise der Ergebnisoptimierung nach Transkatheter- Aortenklappenimplantation dienen.

2. Einleitung

2.1. Die Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist der häufigste erworbene Herzklappenfehler. Das Auftreten ist zwar geschlechtsunabhängig, jedoch deutlich altersabhängig. Die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt bei den 65 bis 74 Jährigen 1,4 %. In der Gruppe der 75 bis 85 Jährigen steigt die Prävalenz der Aortenklappenstenose auf bis zu 4,6 % an und bei den über 85 Jährigen nimmt sie weiter zu und steigt auf bis zu 10% an. Es gibt verschiedene Ätiologien der Aortenklappenstenose. Inzwischen ist die degenerativ kalzifizierende Stenose mit Abstand die häufigste Form, während die durch rheumatisches Fieber entstandene Stenose eher in medizinisch weniger modern versorgten Gebieten wie Mittelasien, Südamerika und Afrika noch eine Rolle spielt (Thoenes et al. 2013).

Der Krankheitsverlauf ist durch eine lange asymptomatische Latenzperiode mit anschließender rascher Zustandsverschlechterung des Patienten nach Symptomeintritt gekennzeichnet. Die Öffnungsfläche der Aortenklappe muss oft deutlich reduziert sein, in der Regel unter 1,5 cm², bevor es zu Symptomen kommt. Nach echokardiographischen Parametern wie dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe, der Klappenöffnungsfläche und der Jet- Geschwindigkeit über der stenosierten Herzklappe werden verschiedene Schweregrade unterschieden. Dabei muss der Schweregrad jedoch nicht mit dem klinischen Bild und den Symptomen des Patienten korrelieren.

Pathophysiologisch kommt es durch die stenosierte Aortenklappe zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels und daraus resultierend zu einer Linksherzhypertrophie. Zwar kann zunächst das Herzzeitvolumen erhalten bleiben, durch eine diastolische Dysfunktion entwickelt sich jedoch auch eine pulmonale Stauung mit Dyspnoe und Leistungsminderung. Durch die Hypertrophie steigt der myokardiale Sauerstoffbedarf und der Patient verspürt bei Belastung Angina Pectoris. Durch eine verringerte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels kommt es vor allem bei Belastung zu Schwindel und Synkopen aufgrund einer zerebralen Minderperfusion (Bonow et al. 2006).

Die Prognose der Erkrankung ist abhängig von Schweregrad, Symptomen des Patienten und der Therapie. Der durchschnittliche Verlauf einer als moderat eingestuften Aortenstenose ist durch eine Abnahme der Klappenöffnungsfläche um 0,1 cm² und einen Anstieg des mittleren Druckgradienten um 7 mmHg jährlich gekennzeichnet (Bonow et al. 2006). Asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose haben durchschnittlich eine 2- Jahres-

Überlebensrate von 20 bis 50%. Nach Eintreten von Symptomen verschlechtert sich die Prognose. Die 5- Jahres- Überlebensrate beträgt dann 15 bis 50% (Vahanian et al. 2012).

Aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung ist mit einer zunehmend häufigeren Konfrontation mit diesem Krankheitsbild zu rechnen.

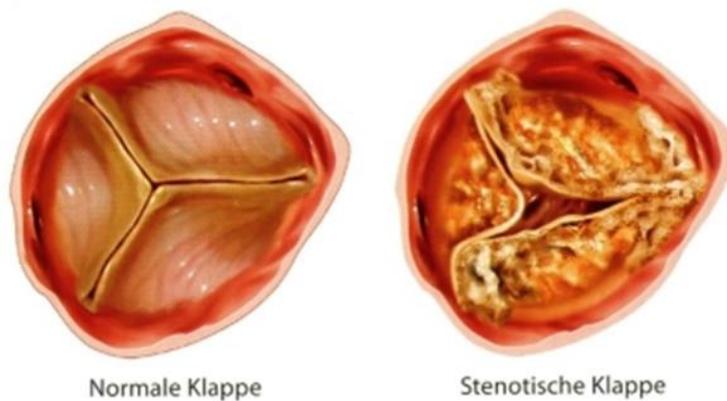


Abbildung 1: Vergleich zwischen regelrechter und hochgradig stenosierter Aortenklappe

(http://innermedizin1.joho-dortmund.de/tl_files/joho-abteilungen/innermedizin1/Bilder/Stenose.jpg, 21.02.2013)

2.1.1. Therapie der Aortenklappenstenose

Wie bereits beschrieben handelt es sich bei der Aortenklappenstenose um eine Erkrankung, die nach Symptombeginn eine zunehmend schlechtere Prognose hat. Eine leichte oder mittelgradige Aortenstenose kann konservativ behandelt werden. In diesem Fall werden regelmäßige Reevaluationen durchgeführt. Je nach Komorbiditäten des Patienten kann eine medikamentöse Therapie mit Statinen indiziert sein wobei ein verbessertes Ergebnis bezüglich der Aortenstenose nicht nachgewiesen werden konnte (Bonow et al. 2006).

Zur Behandlung einer hochgradigen symptomatischen Aortenstenose ist der Aortenklappenersatz indiziert. Dazu stehen der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz und die Transkatheter- Aortenklappenimplantation zur Verfügung. Beide Verfahren werden auf der folgenden Seite erläutert. Die folgende Abbildung zeigt schematisch die 2012 veröffentlichte Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) zur Behandlung der hochgradigen Aortenstenose (Edwards Lifesciences Corporation 2012)

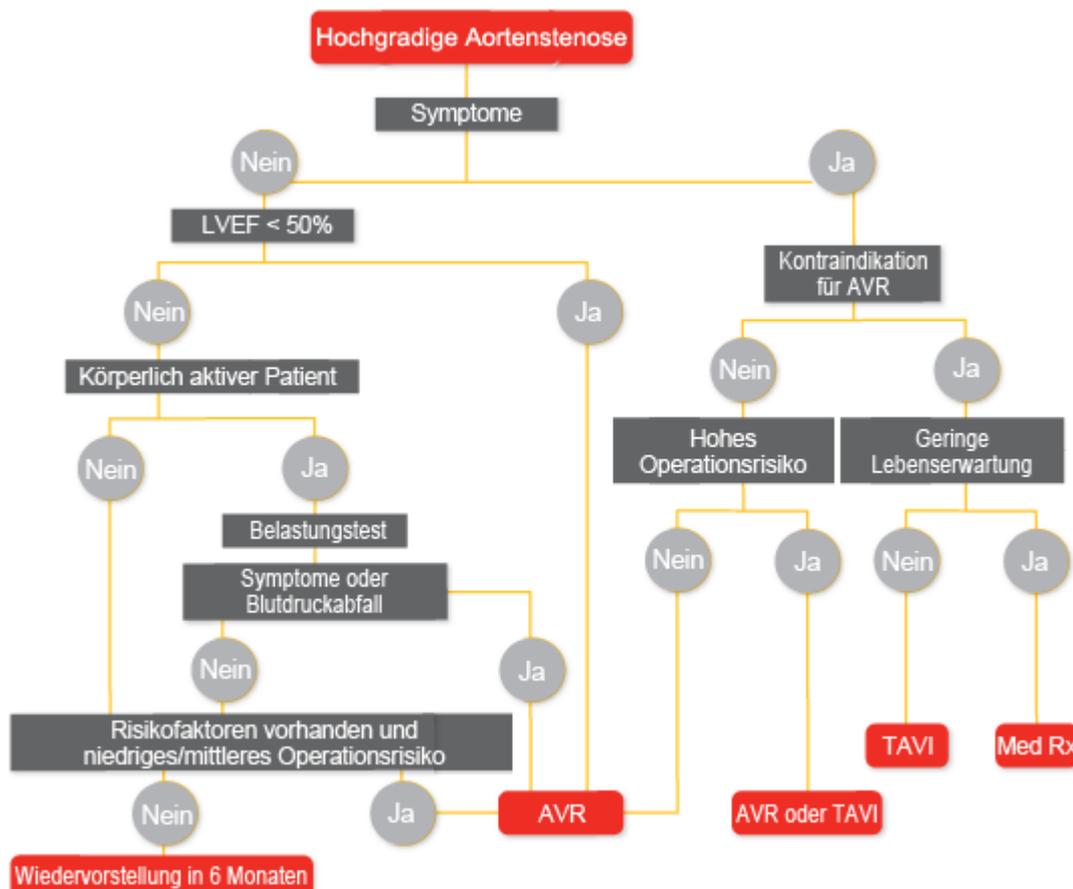


Abbildung 2: ESC- Leitlinie zur Behandlung der Aortenklappenstenose

(<http://www.edwards.com/de/Procedures/aorticstenosis/Pages/guidelines.aspx>, 05.10.2013)

2.1.2. Medikamentöse Therapie

Die degenerative Aortenklappenstenose hat pathophysiologische Ähnlichkeiten mit der Arteriosklerose. Unter anderem sollte daher eine medikamentöse Therapie mit Statinen erwogen werden um Risikofaktoren für die Arteriosklerose zu minimieren. Allerdings gibt es bislang keine medikamentöse Therapie der Aortenstenose mit eindeutig nachweisbar positivem Einfluss, sodass es vor allem bei Symptomeintritt zu einer zügigen Evaluation hinsichtlich eines Aortenklappenersatzes kommen sollte. Bei inoperablen Patienten oder Patienten denen ein Aortenklappenersatz bevorsteht können Digitalispräparate, Diuretika und ACE- Hemmer eingesetzt werden (Vahanian et al. 2012).

2.1.3. Der chirurgische Aortenklappenersatz

Der operative Aortenklappenersatz stellt bisher die Standardbehandlung zur Therapie der Aortenstenose dar (Vahanian et al. 2012). Über eine mediane oder partielle Sternotomie erhält der Operateur einen optimalen Zugang zur Aortenwurzel. Um eine stabile Kreislaufsituation während der Operation am offenen Herzen zu gewährleisten wird die extrakorporale Zirkulation mithilfe der Herz- Lungen- Maschine eingesetzt. Anschließend wird durch eine Kardioplegie ein vorübergehender Herzstillstand hervorgerufen. Im Gegensatz zum kathetergestützten Aortenklappenersatz wird beim chirurgischen Aortenklappenersatz die native verkalkte Aortenklappe entfernt und anschließend durch eine biologische oder mechanische Prothese ersetzt.

Bei dieser Methode handelt es sich um einen Eingriff, der mit dem Risiko bestimmter Komplikationen einhergeht. Vor allem der Einsatz der Herz- Lungen- Maschine birgt Risiken. Dazu gehören beispielsweise inflammatorische Reaktionen, Hypoxien und Mikroembolien (Barbosa et al. 2010).

Präoperative Komorbiditäten des Patienten stellen damit eine Limitation des chirurgischen Aortenklappenersatzes dar. Obwohl ein deutlich verbessertes Ergebnis der operierten Patienten im Vergleich zu den konservativ behandelten Patienten nachgewiesen ist werden viele Patienten mit hochgradiger Aortenstenose aufgrund ihres hohen operativen Risikos nicht entsprechend behandelt. Bis zu 31,8% der Patienten mit hochgradiger Herzklappenerkrankung und Symptomen entsprechend NYHA- Stadium III und IV werden aufgrund von Komorbiditäten und Risikofaktoren nicht operativ behandelt (Vahanian et al. 2012; Iung et al.

2003). Für diese Hochrisikopatienten wurde die minimalinvasive Transkatheter-Aortenklappenimplantation entwickelt.

2.1.4. Die Transkatheter- Aortenklappenimplantation

Bei der Transkatheter- Aortenklappenimplantation (TAVI) handelt es sich um ein minimalinvasives Verfahren zur Behandlung der Aortenklappenstenose, bei der über einen Katheter eine selbst- oder ballonexpandierende Klappenprothese in die native Aortenklappe implantiert wird. Am Universitären Herzzentrum Hamburg werden die Klappenprothesen vor allem über den transfemorale Zugang durch die Arteria femoralis oder über den transapikalen Zugang zur Aortenklappe vorgeführt, wobei auch andere Zugangswege möglich sind. Die biologische Klappenprothese wird dann unter fluoroskopischer Kontrolle implantiert. Die verschiedenen Prothesentypen und Zugangswege werden im Weiteren erläutert.

Wie bereits beschrieben sind die Patienten, welche an einer Aortenklappenstenose leiden, in der Regel ältere Patienten. Damit gehen oft zahlreiche kardiale und auch nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten einher. So leiden beispielsweise über 50% der Patienten an einer begleitenden arteriellen Hypertonie und über 30% der Patienten haben einen langjährigen Nikotinabusus (Jung et al. 2003). Es wird also deutlich, dass TAVI- Patienten ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres und operatives Risiko haben. Im Gegensatz zum chirurgischen Aortenklappenersatz verläuft dieser Eingriff ohne Sternotomie und den Einsatz der Herz- Lungen-Maschine und erscheint als geeignetes Verfahren für Risikopatienten.

Seit der ersten erfolgreichen Transkatheter- Aortenklappenimplantation im Jahr 2002 wurde dieses Verfahren zunehmend angewandt und wird inzwischen in vielen Zentren regelhaft durchgeführt. Mehrere Studien belegen den klinischen Nutzen dieser Behandlung der Aortenstenose bei Hochrisikopatienten. Die 2010 veröffentlichte randomisierte PARTNER B-Studie konnte eine Senkung der Mortalität um 25% bei den TAVI- Patienten feststellen verglichen mit Patienten, welche medikamentös oder mit einer Ballondilatation behandelt wurden (Leon et al. 2010; Makkar et al. 2012). Die PARTNER A- Studie verglich die TAVI-Patienten mit denen, die einen operativen Standardeingriff erhielten. Dabei konnte nach einer Beobachtungszeit von zwei Jahren festgestellt werden, dass die Mortalitätsraten sich nicht statistisch relevant unterschieden und die TAVI- Prozedur somit dem Standardverfahren nicht

unterlegen war (33,9% TAVI vs. 35% Standardtherapie) (Leon et al 2010; Kodali et al. 2012; Smith et al. 2012). Neben der Überlebensrate als primärem Endpunkt wurde das Ergebnis der TAVI- Patienten auch durch die gesteigerte kardiopulmonale Belastbarkeit bestätigt. Nach zwei Jahren gaben etwa 84% der TAVI- Patienten eine *New York Heart Association (NYHA)*- Klasse I oder II an, wobei hier kein relevanter Unterschied zu den konventionell operierten Patienten bestand (Kodali et al. 2012).

Negativ auffällig waren die im Vergleich zur Standardtherapie höheren Schlaganfallraten (5% TAVI vs. 1% Standardtherapie) und die höheren Raten an Blutungskomplikationen (Kodali et al. 2012).

2.1.4.1. Indikationen für die Transkatheter- Aortenklappenimplantation

Abbildung 1 zeigte bereits die ESC- Leitlinien zur Behandlung der Aortenklappenstenose. Ergänzend werden im Folgenden die speziellen Indikationen für eine TAVI laut den 2012 veröffentlichten Leitlinien zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen dargestellt (Vahanian et al. 2012).

Kategorie der Empfehlung	Evidenzstufe	Empfehlung
I	C	Die TAVI- Prozedur kann nur durch ein interdisziplinäres Herzteam aus Kardiologen, Kardiochirurgen und falls nötig weiteren Experten durchgeführt werden.
I	C	Die TAVI- Prozedur kann nur in Kliniken mit einer bereitstehenden Kardiochirurgischen Abteilung durchgeführt werden.
I	B	Die TAVI- Prozedur kann nur durchgeführt werden wenn der Patient eine hochgradige Aortenstenose hat und nicht für den chirurgischen Aortenklappenersatz geeignet ist. Außerdem muss der Patient höchstwahrscheinlich an Lebensqualität zugewinnen können und darf keine Lebenserwartung von unter einem Jahr haben.
IIa	B	Die TAVI- Prozedur kann auch an Patienten mit hochgradiger Aortenstenose durchgeführt werden, die für einen chirurgischen Aortenklappenersatz zwar noch geeignet wären und das Herzteam sich aufgrund des individuellen Risikoprofils und anatomischen Gegebenheiten jedoch für eine TAVI entscheidet.

Tabelle 1: Indikationen der TAVI

Kategorie der Empfehlung:

Klasse I= nach Evidenz und Expertenmeinung empfohlen; Klasse IIa= Widersprüchlichkeit zu Nutzen und Wirksamkeit zwischen Expertenmeinung und Evidenz, wobei der Nutzen eher überwiegt; Klasse IIb= Widersprüchlichkeit zu Nutzen und Wirksamkeit zwischen Expertenmeinung und Evidenz, wobei der Nutzen wenig belegt ist; Klasse III= nach Evidenz und Expertenmeinung nicht empfohlen

Evidenzstufe:

Stufe A= Daten stammen aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen; Stufe B= Daten stammen aus einer einzigen randomisierten klinischen Studie oder großen nicht- randomisierten klinischen Studie; Stufe C= Daten stammen aus Expertenmeinungen, Fallstudien und retrospektiven Studien nach (Vahanian et al. 2012).

2.1.4.2. Zugangswege für die Transkatheter- Aortenklappenimplantation

Am Universitären Herzzentrum Hamburg wurden die für die vorliegende Studie durchgeführten Aortenklappenersätze in der überwiegenden Mehrheit retrograd über die Arteria femoralis communis oder antegrad über die Herzspitze durchgeführt. Der Vollständigkeit halber werden auch die seltener verwendeten transaortalen, transaxillären und transsubclaviculären Zugangswege kurz erläutert. Die Wahl des individuell richtigen Zugangswegs hängt unter anderem mit den Komorbiditäten des Patienten zusammen und sollte interdisziplinär zwischen Kardiologen und Herzchirurgen entschieden werden. Aktuell ist der transfemorale Zugangsweg der am häufigsten angewandte und empfohlene Zugangsweg (Webb und Wood 2012).

Der Transfemorale Zugangsweg

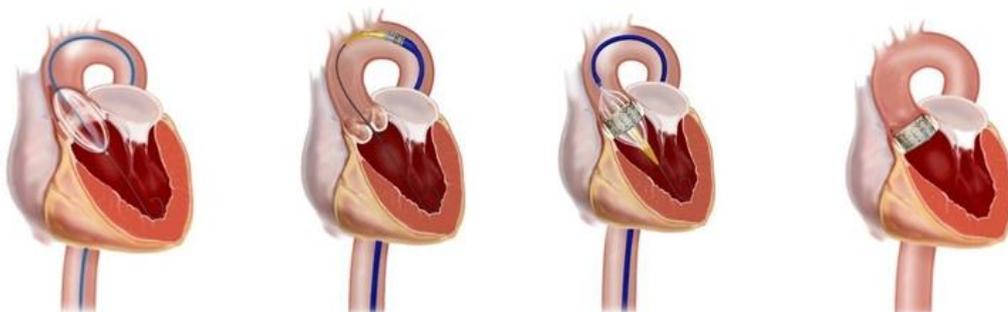


Abbildung 3: Schematisch dargestellte transfemorale TAVI

(<http://www.uniklinik-herzzentrum.de/herz-und-thoraxchirurgie/patienten/tavi2020transfemorall1.jpg>, 21.02.2013)

Der transfemorale Zugang über die Arteria femoralis communis (siehe Abbildung 3) ist in der Mehrzahl der Fälle die erste Wahl zur Implantation der Aortenklappenprothese (Rodés-Cabau 2011). Dabei werden über die Inguinalgefäße und die Aorta spezielle Drähte bis zur nativen Aortenklappe vorgeschoben. Nach retrograder Passage der nativen Aortenklappe wird diese zunächst unter Hochfrequenzstimulation des Herzens per Ballonvalvuloplastie dilatiert. Anschließend wird die Klappenprothese auf den zuführenden Katheter gespannt, unter Durchleuchtung transvaskulär vorgeschoben und in der nativen Aortenklappe positioniert und expandiert. Da beim transfemoralem Zugangsweg intravaskuläre Traumata hervorgerufen werden können müssen zunächst starke Kalzifizierungen und Aneurysmata der ileofemoralem Gefäße und der Aorta ausgeschlossen werden. Entscheidende Vorteile beim transfemoralem Zugangsweg sind eine Minimalisierung der chirurgischen Traumata und daraus resultierend eine im Vergleich zum transapikalen Zugang kürzere Rekonvaleszenzzeit (Rodés-Cabau 2011, Treede 2011).

Der Transapikale Zugangsweg

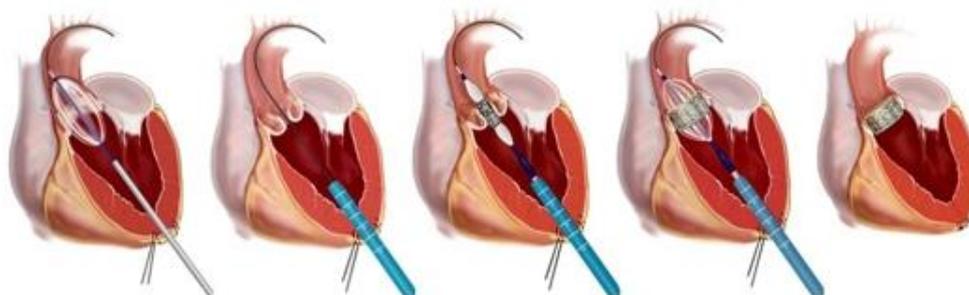


Abbildung 4: Schematisch dargestellte transapikale TAVI

(<http://www.isarherzzentrum.de/herzklappenerkrankungen-krankheitsbilder-aks-tavi>, 21.02.2013)

Der transapikale Zugang (siehe Abbildung 4) wurde 2006 zuerst verwendet und erfolgt über eine kleine linksseitige Thorakotomie auf Höhe des fünften oder sechsten Intercostalraumes. Nach Punktion des Apex des linken Ventrikels erfolgt die Passage der nativen Aortenklappe bis in die Aorta ascendens mithilfe eines steifen Drahtes. Anschließend wird mithilfe eines Katheters die Aortenklappenprothese in der nativen Klappe positioniert und unter fluoroskopischer und echokardiographischer Kontrolle expandiert. Nach Rückzug der Katheter erfolgt der Verschluss des Myokards durch Tabaksbeutelnähte (Treede 2011). Der

transapikale Zugang eignet sich für Patienten, bei denen aufgrund von starken ileofemorale oder aortalen Kalzifizierungen oder Aneurysmen ein transfemorale Zugang kontraindiziert ist. Ferner bietet er einen direkten und kurzen Zugang zur Aortenklappe. Nachteile dieses Zugangsweges sind im Vergleich zum transfemorale Zugang das größere chirurgische Trauma mit postinterventionellen Schmerzen und die Verletzung des Myokards (Rodés-Cabau 2011, Webb und Wood 2012).

Der Transaortale, Transsubclaviculäre und Transaxilläre Zugangsweg



Abbildung 5: Schematisch dargestellter transaortaler Zugangsweg

(<http://www.theheart.org/article/1348519.do>, 21.02.2013)

2009 wurde der erste transaortale Aortenklappenersatz durchgeführt. Dabei wird die Klappenprothese von retrograd über eine partielle Sternotomie in die native Aortenklappe implantiert (siehe Abbildung 5). Bei Kontraindikationen für den transfemorale und transapikale Zugangsweg stellt diese Methode eine Alternative dar (Rodés-Cabau 2011).

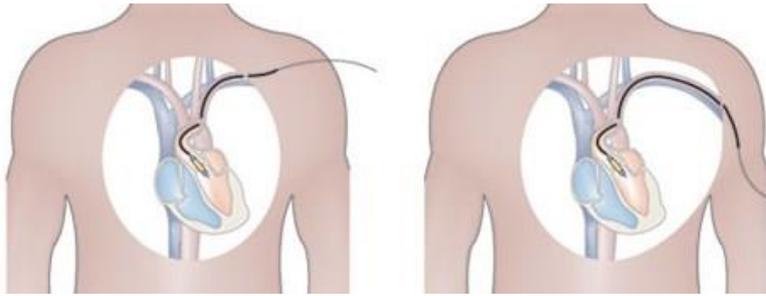


Abbildung 6: Schematisch dargestellter transsubclaviculärer und transaxillärer Zugang
(http://www.nature.com/nrcardio/journal/v9/n1/fig_tab/nrcardio.2011.164_F3.html,
24.11.2014)

Eine weitere Alternative zu den herkömmlichen Zugangswegen ist der transsubclaviculäre Zugang. Dabei wird zunächst die linke Arteria subclavia isoliert und anschließend die Aortenklappenprothese vorgeschoben. Eine schwerwiegende Komplikation der transsubclaviculären Prozedur ist jedoch die intrathorakale Blutung. Um dieser vorzubeugen kann alternativ der transaxilläre Zugang über die linke Arteria axillaris gewählt werden, welche mit weniger bedrohlichen Komplikationen einhergeht (Rodés-Cabau 2011)

2.1.4.3. Prothesentypen

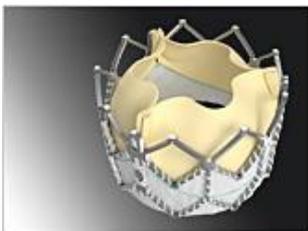


Abbildung 7: Die Edwards Sapien XT- Prothese

(<http://www.edwards.com/eu/products/transcathetervalves/Pages/thvhome.aspx>, 24.06.2013)

Die Edwards Sapien XT- Prothese bildet die dritte Generation der ballonexpandierbaren Edwards Sapien- Aortenklappenprothesen. Sie wurde 2010 marktzugelassen und hat durch Änderungen am klappentragenden Stentgerüst und den Klappensegeln im Vergleich zu den Vorgängermodellen eine verringerte Stentgröße bei gleichbleibender Radiärkraft. Die Prothese besteht aus bovinem Perikard innerhalb eines ballonexpandierbaren Kobalt- Chrom-Stents. Die 23 mm und 26 mm großen Klappen können transfemorale implantiert werden und eignen sich für Aortenannuli von 18 bis 25 mm Durchmesser, während die 29 mm große

Prothese über den transapikalen Zugang implantiert wird und sich für größere Aortenklappenannuli von 24 bis 27 mm Durchmesser eignet (Stortecky et al. 2012, Treede 2011, Rodés-Cabau 2011).

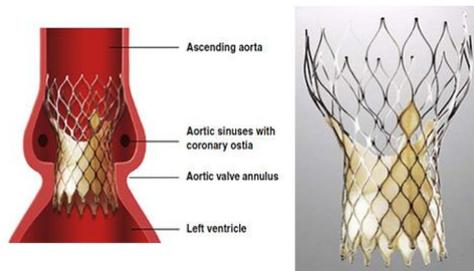


Abbildung 8: Die Medtronic Core Valve- Prothese

(<http://www.cts.usc.edu/clinicaltrials-corevalve.html>, 24.06.2013)

Die Medtronic Core Valve- Prothese besteht aus einem porcinen Perikard innerhalb eines Nitinolstents. Durch das Nitinolgerüst kann die Klappe bei geringen Temperaturen auf lediglich 18 French messende Schleusen gefaltet werden um sich dann bei Körpertemperatur selbst zu expandieren. Die konkave Form der Prothese verhindert einen Kontakt zu den Koronarostien. Die CoreValve Prothese wird transfemorale implantiert und ist in vier Größen erhältlich. Somit können Aortenannuli von 18 bis 29 mm Durchmesser durch die 23 mm, 26mm, 29 mm oder 31 mm messenden Prothesen versorgt werden (Stortecky et al. 2012).



Abbildung 9: Die JenaValve- Prothese

(<http://www.dicardiology.com/article/ce-mark-study-begins-transapical-tavi-system>, 24.06.2013)

Die JenaValve- Prothese besteht aus porcinem Perikard innerhalb eines selbstexpandierbaren Nitinolstents. Bei korrekter Positionierung umfassen die Stentbügel die Segel der nativen Aortenklappe. Aufgrund dieser Fixierung benötigt die JenaValve- Prothese lediglich ein

kurzes Stentgerüst, die aktive Fixierung der nativen Klappentaschen verhindert zudem eine Obstruktion der Koronarostien. Die Prothese wird transapikal implantiert und ist in 23 mm, 25 mm und 27 mm erhältlich. Es können somit Aortenklappenannuli von 21 bis 27 mm Durchmesser versorgt werden (Treede et al. 2012).



Abbildung 10: Die Symetis Acurate- Prothese

(<http://www.symetis.com/pages.php?rubID=28&lan=en>, 24.06.2013)

Die Symetis Acurate- Prothese besteht aus einem selbstexpandierbaren Nitinolstent mit porcinem Perikard. Der Stent ist auf Höhe der Klappentaschen von einer PET- Schicht umgeben, um eine bessere paravalvuläre Abdichtung zu erreichen und somit paravalvuläre Insuffizienzen zu vermeiden. Die Symetis Acurate Prothese wird transapikal implantiert. Die Größe S eignet sich für Aortenannuli von 20 bis 23 mm Durchmesser. Größe M wird für Aortenannuli von 23 bis 25 mm angewandt und Größe L für Aortenannuli von 25 bis 27 mm Durchmesser (Kempfert et al. 2012).



Abbildung 11: Die Medtronic Engager- Prothese

(http://www.dicardiology.com/sites/default/files/imagecache/node_image/photo_article/X0000_Medtronic_Engager%2520Valve.jpg, 24.06.2013)

Die Medtronic Engager Prothese besteht aus einem selbstexpandierbaren Nitinolstent und bovinem trikuspidem Perikard. Der Stent umfasst ein Hauptgerüst und ein zusätzliches unterstützendes Gerüst zur anatomisch korrekten supraanulären Positionierung. Das Risiko einer Koronarobstruktion wird somit reduziert. Die Prothese wird transapikal implantiert und steht in den Größen 23 mm und 26 mm zur Verfügung. Somit können Aortenannuli von 21 bis 27 mm Durchmesser versorgt werden (Sündermann et al. 2013).

	Edwards Sapien XT	Medtronic Core Valve	Jena Valve	Symetis Acurate	Medtronic Engager
Material	Kobalt- Chrom- Stentgerüst mit trikuspidem Rinderperikard	Nitinol- Stentgerüst mit trikuspidem Schweineperikard	Nitinol- Stentgerüst mit trikuspidem Schweineperikard	Nitinol- Stentgerüst mit trikuspidem Schweineperikard, zusätzliche PET- Ummantelung	Nitinol- Stentgerüst mit trikuspidem Rinderperikard
Zugangsweg	Transapikal, Transfemorale, Transsubclavikulär, Transaortal, Transaxillär	Transfemorale, Transsubclavikulär, Transaortal, Transaxillär	Transapikal	Transapikal, Transfemorale	Transapikal, Transaortal
Größe	Erhältlich in 23 mm, 26 mm, 29mm mit 16 bis 20 French messenden Führungskathetern	Erhältlich in 26 mm, 29 mm, 31 mm mit 18 French messendem Führungskatheter	Erhältlich in 23 mm, 25 mm, 27mm	Erhältlich in Small, Medium und Large und somit geeignet für Aortenklappenannulusgrößen zwischen 21 mm und 27 mm.	Erhältlich in 23 mm und 26 mm und somit geeignet für Aortenklappenannulusgrößen zwischen 19 mm und 26 mm.
Expandierbarkeit	Ballonexpandierbar	Selbstexpandierend bei Körpertemperatur	Selbstexpandierend bei Körpertemperatur	Selbstexpandierend bei Körpertemperatur	Selbstexpandierend bei Körpertemperatur

Tabelle 2: Charakteristika der Aortenklappenprothesen

nach (Sündermann et al. 2013, Treede et al. 2012, Rodés-Cabau 2011, Treede 2011)

2.1.4.4. Komplikationen der Transkatheter- Aortenklappenimplantation

Die Transkatheter- Aortenklappenimplantation kann wie jeder invasive Eingriff mit bestimmten Komplikationen einhergehen. Nach Einführung der standardisierten *Valve Academic Research Consortium*- Kriterien (VARC- Kriterien) konnten diese objektiviert werden (Leon et al. 2011, Kappetein et al. 2012). Im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Studie wird im Folgenden vor allem auf die Zugangswegassozierten Komplikationen sowie die Blutungskomplikationen eingegangen.

Laut VARC- Definition sind zugangswegassozierte Gefäßkomplikationen beispielsweise Dissektionen, Stenosen oder Perforationen der Gefäße (Leon et al. 2011). Sie gehören zu den häufigsten im Rahmen der TAVI- Prozedur auftretenden Komplikationen und waren vor allem bei den älteren und größeren Zugangsschleusen mit der Kathetergröße assoziiert. Da schwerwiegende periprozedurale Zugangsweg- Komplikationen als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten 30 Tage- Mortalität nachgewiesen werden konnten, spielt eine sorgfältige Evaluation des Gefäßstatus und die Suche nach Alternativen hier eine besonders wichtige Rolle (Rodés-Cabau 2011). Peri- und postprozedurale Blutungen im Rahmen der TAVI- Prozedur sind schwerwiegende Komplikationen, die bei der TAVI häufiger auftreten als bei der chirurgischen Aortenklappenimplantation (Leon et al 2010). Blutungskomplikationen zählen zu den häufigsten periprozeduralen Komplikationen und treten bei bis zu einem Drittel der Patienten auf, wobei die zugangswegassozierten Komplikationen die häufigste Ursache sind (Tchetche et al. 2012). Ein schlechteres Ergebnis nach Blutungskomplikationen im Rahmen der TAVI wurde bereits in mehreren Studien objektiviert. Halliday et al. konnten 2012 nachweisen, dass periprozedurale lebensbedrohliche Blutungen, definiert nach *Valve Academic Research Consortium*- Kriterien, mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergehen. Dies gilt sowohl für die Mortalität im Krankenhaus (60% bei lebensbedrohlicher Blutung vs. 7,3% ohne Blutung, $p < 0,05$) als auch für die 6- Monats- Mortalität (siehe Abbildung 12) (Halliday et al. 2012). Pilgrim et al konnten zusätzlich in ihrer Studie höhere postinterventionelle Raten akuten Nierenversagens nach Blutungskomplikation nachweisen. Eine erhöhte Mortalitätsrate nach „Major“- Blutungskomplikationen konnte zwar nicht nachgewiesen werden, allerdings führt dies zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt (Halliday et al. 2012, Pilgrim et al. 2013).

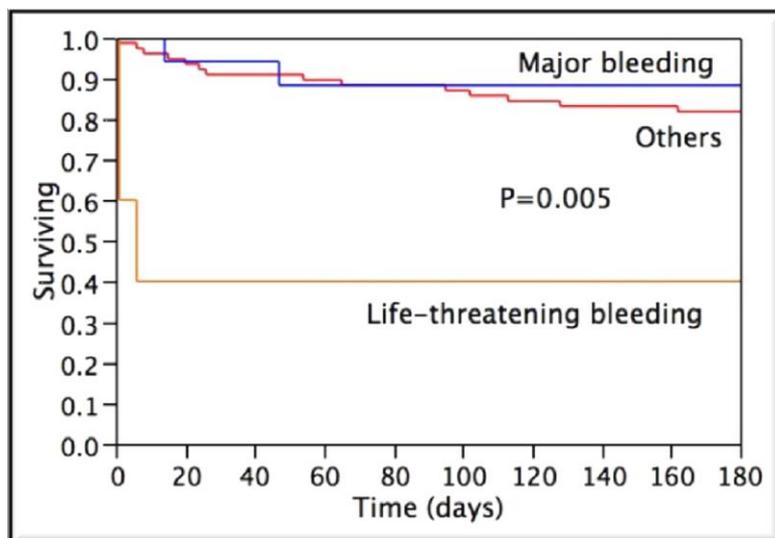


Abbildung 12: 6-Monats Mortalitätsrate bei Blutungskomplikationen
(Halliday et al. 2012)

2.2. Wissenschaftlicher Stand zum Einfluss von Bluttransfusionen

Die Transfusion von Fremdblut erfolgt zum Ausgleich einer Anämie, wobei Häufigkeit und Indikationsstellung zur Bluttransfusion international und teilweise auch zwischen den verschiedenen Kliniken variieren (Rao et al. 2008, Drouet 1994). Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten führt zu einem schnellen Anstieg des Hämoglobinwertes und soll so die Gewebeoxygenierung optimieren (Huybregts et al. 2009).

Laut den aktuellen Leitlinien der Bundesärztekammer sind Bluttransfusionen je nach klinischem Zustand und Symptomen des Patienten ab einem Hämoglobinwert von unter 10 g/dL zu prüfen. Am Universitären Herzzentrum Hamburg wird die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei kardial vorerkrankten Patienten ab einem Hb- Wert von unter 8 g/dl evaluiert. Trotz der positiven Auswirkung auf die Gewebeoxygenierung muss die Gabe von Erythrozytenkonzentraten kritisch betrachtet werden. Waren initial transfusionsassoziierte Infektionen Grund zur kritischen Indikationsstellung, so sind es heute beispielsweise inflammatorische Auswirkungen auf Organsysteme wie die Lunge, Niere oder das Immunsystem (Corwin und Carson 2007).

Inzwischen ist ein negativer Einfluss von Bluttransfusionen auf das Überleben nach verschiedenen kardiologischen und kardiochirurgischen Eingriffen bekannt. Kinnaird et al.

konnten bereits 2003 eine erhöhte Letalität während des Krankenhausaufenthaltes und auch eine erhöhte Einjahresmortalität transfundierter Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Gabe von Fremdblutkonserven nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie belegen. Beim Vergleich beider Gruppen im Rahmen einer „Major“- Blutungskomplikation hatten die transfundierten Patienten eine erhöhte Mortalität im Krankenhaus und nach einem Jahr (Einjahresmortalität bei „Major“- Blutung mit Transfusion 22,7% vs. 13,6% ohne Transfusion, $p < 0,05$). Auch wenn die Blutungskomplikationen in dieser Studie nach *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)*- Kriterien definiert wurden, so ließ sich trotzdem die Gabe von Erythrozytenkonzentraten als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Letalitätsrate identifizieren (Kinnaird et al. 2003). Auch im Zusammenhang mit der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie bei akutem Myokardinfarkt war die Gabe von Erythrozytenkonzentraten mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Nikolsky et al. 2009, Jolicoeur et al. 2009). Zu einem entsprechenden Ergebnis kamen auch Chatterjee et al beim Vergleich mehrerer Studien, die das Ergebnis transfundierter und nicht transfundierter Patienten analysierten (Chatterjee et al. 2013).

Zwar ist die genaue Ursache des schlechteren Ergebnisses unbekannt, jedoch scheinen die Erythrozytenkonzentrate einen negativen Einfluss auf diverse Organsysteme zu nehmen. Nuis et al. konnten vor kurzem die perioperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten als stärksten Prädiktor eines postoperativen akuten Nierenversagens nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation identifizieren (Nuis et al. 2012). Auch spielt die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate eine Rolle. Eine restriktive Transfusionsstrategie hat möglicherweise bessere Ergebnisse als die liberale und großzügige Bluttransfusion. Beispielsweise konnte durch eine restriktivere Transfusionsstrategie bei der oberen Gastrointestinalen Blutung eine Optimierung sowohl der 6- Wochen- Mortalitätsrate als auch der postoperativen Blutungsrate erreicht werden (Villanueva et al. 2013). Hingegen konnten Hajjar et al beim Vergleich verschiedener Transfusionsstrategien im Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen keinen Mortalitätsunterschied zwischen der liberalen und der restriktiven Transfusionsstrategie (EK- Gabe bei Hämatokrit $\geq 30\%$ vs. Hämatokrit $\geq 24\%$) feststellen (Hajjar et al. 2010).

3. Material und Methoden

3.1. Studientyp, Patientenauswahl und TAVI- Prozedur

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, deskriptive und am Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführte Untersuchung.

Zwischen März 2008 und Dezember 2012 erhielten insgesamt 700 Patienten am Universitären Herzzentrum eine Transkatheter- Aortenklappenimplantation. In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten, die in diesem Zeitraum eine Edwards Sapien, Edwards Sapien XT, Medtronic CoreValve, JenaValve, Symetis Acurate oder Medtronic Engager- Prothese erhalten haben. Sowohl die TAVI- Evaluation als auch die Entscheidung zum jeweiligen Klappentyp erfolgten durch ein interdisziplinäres Herzteam aus Kardiologen und Kardiochirurgen. Entscheidend waren dabei unter anderem die Komorbiditäten des Patienten, die linksventrikuläre Auswurfraction, die Aortenklappenannulusgröße und die Gefäßkalzifizierung (Linder 2013). Die TAVI- Prozedur wurde im interdisziplinären Herz- Team in einem speziellen Hybrid- OP unter Vollnarkose durchgeführt (Seiffert et al. 2013).

3.2. Prospektive Datenerhebung

3.2.1. Präoperativ erhobene Daten

Durchgeführte Untersuchung	Wichtigste Gewonnene Erkenntnisse
Patientenanamnese	Komorbiditäten, kardiopulmonale Symptome, NYHA- Klassifikation
Laborchemische Untersuchung	Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Blutgerinnung
12- Kanal- Ruhe- EKG	kardiale Morbidität

Echokardiographie	Linksventrikuläre Funktion und Ejektionsfraktion, valvuläre Druckgradienten, Aortenklappenöffnungsfläche, Klappenmorphologie
Koronarangiographie	kardiovaskuläres Risiko
Computertomographie	Kalzifizierungsgrad der Aorta und ileofemorale Gefäße, Größenbestimmung des Aortenannulus, Zugangsplanung
European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE), Society of Thoracic Surgeons- Predicted Risk of Mortality (STS- PROM)- Modell	Objektive Abschätzung des perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos

Tabelle 3: Präoperativ erhobene Daten

3.2.2. Perioperativ erhobene Daten

Perioperativ wurden der Zugangsweg und die Größe der Prothese dokumentiert. Es wurde sowohl die für die TAVI- Prozedur benötigte Zeit als auch die Durchleuchtungszeit aufgezeichnet. Auch die Menge des benötigten Kontrastmittels und die vorherige Ballonvalvuloplastie wurden dokumentiert. Um einen Überblick über das kardiovaskuläre Risiko zu behalten wurde außerdem dokumentiert, ob innerhalb der 30 Tage vor TAVI oder auch während der TAVI- Prozedur eine perkutane transluminale Koronarangioplastie stattgefunden hatte. Eine transösophageale Echokardiographie bestimmte die Prothesenfunktion durch Messung des transvalvulären Druckgradienten, der Klappenöffnungsfläche und des Insuffizienzgrades. Außerdem wurde die linksventrikuläre Funktion gemessen, sodass ein Vergleich mit der präoperativen Herzfunktion ermöglicht wurde. Nach Abschluss der Prothesenimplantation wurde der Verlauf der Intervention dokumentiert sowie die Verwendung eines perkutanen Gefäßverschlussystems.

3.2.3. Postoperativ erhobene Daten

Die postoperativen Daten wurden kurz vor der Entlassung des Patienten erhoben. Zunächst wurde die gesamte Dauer des stationären Aufenthaltes dokumentiert, jedoch mit besonderer Berücksichtigung des intensivstationären Aufenthaltes. Laborchemisch bestimmt wurden unter anderem der Serumkreatininspiegel bei Entlassung und der Spitzenkreatininspiegel

innerhalb von 72 Stunden nach der Prothesenimplantation. Außerdem wurden der Hämoglobinwert, der Hämatokritwert und das mittlere korpuskuläre Erythrozytenvolumen bei Aufnahme des Patienten, innerhalb von 24 Stunden nach der TAVI und zum Entlassungszeitpunkt bestimmt. Es erfolgte ein weiteres 12-Kanal-Elektrokardiogramm und eine transthorakale Echokardiographie. Die Dokumentation des stationären Verlaufs erfolgte mit besonderer Berücksichtigung der Komplikationen definiert nach VARC-Kriterien (siehe unten). Bei der Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurde differenziert zwischen einer periprozeduralen oder innerhalb von 24 Stunden nach TAVI erfolgten Gabe und einer Bluttransfusion mehr als 24 Stunden nach TAVI. Außerdem wurde die medikamentöse Antikoagulation bzw. die antithrombozytäre Medikation zum Entlassungszeitpunkt festgehalten.

3.2.4. Nach Entlassung erhobene Daten

Nach Entlassung aus dem Universitären Herzzentrum wurden die ersten Daten nach 30 Tagen erhoben. Dabei erfolgte die Einteilung in NYHA-Klassen, ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiographie. Zur Nachbeobachtung gehörte die Dokumentation aller nach VARC-Kriterien definierten Komplikationen und bei Versterben des Patienten die Dokumentation der Todesursache. Nach der 30-Tage-Nachkontrolle erfolgten die nächsten Routinekontrollen jährlich entweder in der Ambulanz des Universitäten Herzzentrums Hamburg, bei weiterbehandelnden Kliniken oder ambulant bei niedergelassenen Ärzten. Falls keine Nachkontrollen erfolgten wurden Daten des Einwohnermeldeamtes verwendet, um den Verbleib des Patienten zu klären. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 364 Tage.

3.3. Datenauswertung

3.3.1. Auswertungsvorgehen und ausgeschlossene Patienten

103 (14,7 %) Patienten hatten nach Kriterien des *Valve Academic Research Consortium* Blutungskomplikationen oder zugangswegassoziierte Komplikationen im Rahmen der TAVI. Da die Auswirkungen dieser Komplikationen im Rahmen des interventionellen Aortenklappenersatzes bereits in anderen Studien untersucht wurden und nicht Teil der

Studienhypothese waren, wurden diese Patienten nicht in die Analyse mit einbezogen. So konnte eine wesentliche Störvariable minimiert werden. Außerdem konnten bei fünf Patienten aufgrund fehlender Daten keine Transfusionsraten bestimmt werden, sodass schließlich noch 592 Patienten zur vollständigen Auswertung zur Verfügung standen. Diese wurden anhand der Transfusionsraten in zwei Gruppen aufgeteilt. Verglichen wurden Patienten, die Bluttransfusionen während oder nach der TAVI erhalten haben (im folgenden „Gruppe EK“ genannt) und Patienten, die keine Bluttransfusionen erhalten haben (im folgenden „Gruppe KeinEK“ genannt). Die Entscheidung zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurde vom behandelnden Arzt gestellt, wobei klinikinterne Empfehlungen eine Bluttransfusion ab einem Hämoglobinwert von unter 8 g/ dl vorsahen.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 364 Tage. Die erhobenen Daten wurden nach den 2011 veröffentlichten standardisierten Endpunkten des *Valve Academic Research Consortium* (siehe unten) ausgewertet.

3.3.2. Standardisierte Studienendpunkte

Mortalität

Neben der Gesamtmortalität definiert das VARC auch speziell eine kardiovaskuläre Mortalität. Dazu zählen aus kardialer Ursache beispielsweise ein Myokardinfarkt, eine Herzbeuteltamponade oder eine Herzinsuffizienz. Auch ein Versterben des Patienten aus unbekannter Ursache und das Versterben im Rahmen der TAVI- Komplikationen werden der kardiovaskulären Mortalität zugerechnet. Weiterhin wird das Versterben aus nichtkardialer aber vaskulärer Ursache, beispielsweise durch einen ischämischen Hirninfarkt, eine Lungenembolie oder Aneurysmadissektion als kardiovaskuläre Mortalität definiert (Leon et al. 2011, Kappetein et al. 2012).

Myokardinfarkt

Zunächst wird ein periprozeduraler Infarkt innerhalb von 72 Stunden definiert. Dazu müssen neu aufgetretene Ischämiesymptome und Ischämiezeichen in EKG oder bildgebenden Verfahren vorhanden sein. Außerdem müssen zwei laborchemische Blutproben erhöhte kardiale Parameter (vorzugsweise CK- MB) mit 20%iger Verlaufssteigerung aufweisen.

Neben dem laborchemischen und bildgebenden Nachweis einer kardialen Ischämie wird zum spontanen Myokardinfarkt nach 72 Stunden auch der plötzliche Herztod gezählt (Leon et al. 2011, Kappetein et al. 2012).

Ischämischer Hirninfarkt

Für die Definition des Schlaganfalls muss der Patient plötzliche und neu aufgetretene neurologische Defizite mit typischen Symptomen wie Bewusstseinsänderungen oder einseitigen Störungen aufweisen, welche vorzugsweise durch eine Bildgebung bewiesen werden.

Das VARC unterscheidet dabei drei Schweregrade des Hirninfarktes:

Transiente ischämische Anfälle (TIA)	Minor	Major
spontanes Auftreten und Rückgang der Symptome innerhalb von 24 Stunden.	< 2 Punkte auf der modifizierten Rankin- Skala, das heißt keine oder leichte Beeinträchtigung im Alltag	> 2 Punkte auf der modifizierten Rankin- Skala, also schwere Beeinträchtigung oder Tod infolge des Infarktes

Tabelle 4: Schweregrade des ischämischen Hirninfarktes

nach (Leon et al. 2011, Kappetein et al. 2012, Uyttenboogaart et al. 2007)

Blutung

Lebensbedrohlich	Major	Minor
<ul style="list-style-type: none"> - Blutung in kritischen Organen wie intrakraniell, intraspinal, intraokular oder perikardial - Hypovolämischer Schock - Hb- Abfall ≥ 5 mg/ dl oder ≥ 4 EK 	Hb- Abfall von 3 bis 4 g/ dl oder Transfusion von 2-3 EK	Alle relevanten Blutungen, auf die jedoch keine Kriterien der lebensbedrohlichen oder Major Blutung zutreffen

Tabelle 5: Einteilung der Blutungen nach VARC- Kriterien

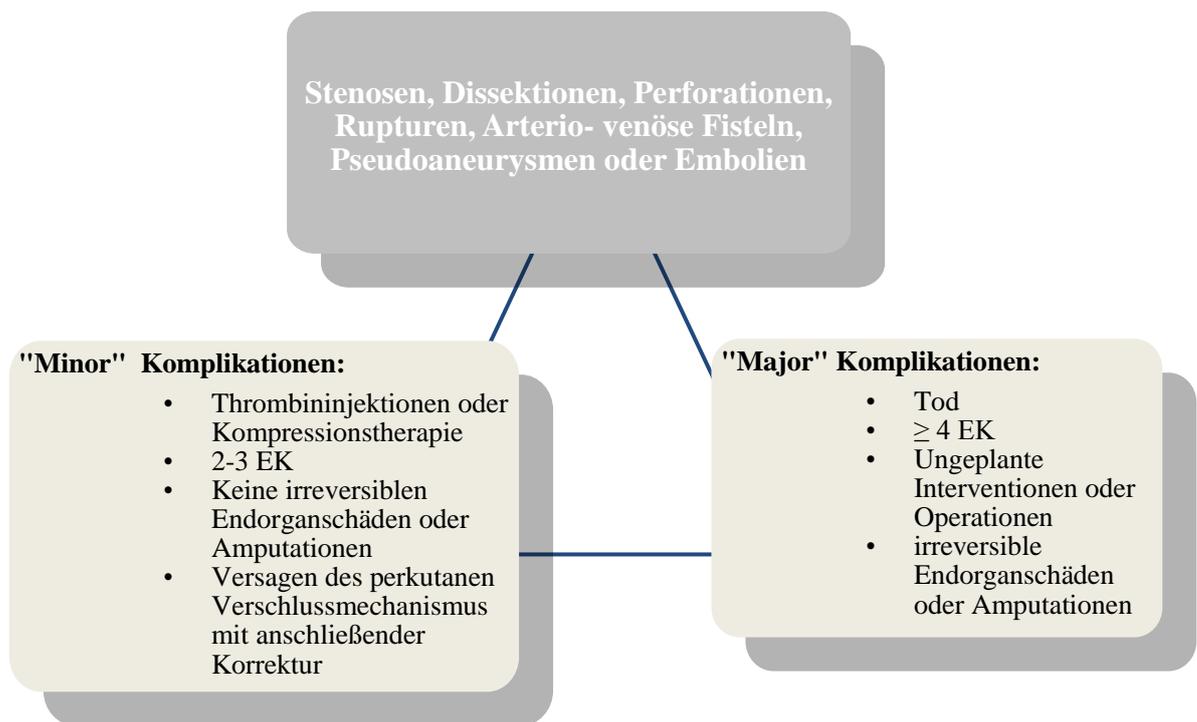
nach (Leon et al. 2011, Kappetein et al. 2012)

Akute Niereninsuffizienz

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Änderungen der Serumkreatinin-Werte bis 72 Stunden postoperativ im Vergleich zum Wert zum Aufnahmezeitpunkt	Anstieg um 150-200% oder $\geq 0,3$ mg/dl	Anstieg um 200 – 300%	Anstieg um mehr als 300% oder ≥ 4 mg/dl

Tabelle 6: Einteilung des Akuten Nierenversagens nach VARC- Kriterien nach (Leon et al. 2011)

Gefäßbedingte und Zugangswegassoziierte Komplikationen



Zusammengefasste standardisierte Studienendpunkte

<p>Erfolgreiche Prothesenimplantation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Erfolgreicher vaskulärer Zugang, korrekte Entfaltung der Klappenprothese und erfolgreicher Rückzug des Zugangsschleusensystems - Anatomisch korrekte Positionierung der Prothese - Beabsichtigte Funktion der Klappenprothese (Öffnungsfläche der Aortenklappe 1,2 cm², mittlerer Gradient über der Aortenklappe < 20 mmHg oder Flussbeschleunigung < 3m/s ohne Aortenklappeninsuffizienz Grad II oder Grad III - Implantation von nur einer Klappenprothese in der anatomisch korrekten Position
<p>Kombinierte 30- Tage Sicherheitsendpunkte</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Major Hirninfarkt - Lebensbedrohliche Blutung - Akute Niereninsuffizienz Grad III inklusive renaler Ersatztherapie - Periprozeduraler Myokardinfarkt - Major vaskuläre Komplikation - Notwendigkeit eines Wiederholungseingriffs aufgrund einer Dysfunktion der Klappenprothese

Tabelle 7: Standardisierte zusammengefasste Studienendpunkte

nach (Leon et al. 2011, Kappetein et al. 2012)

3.3.3. Statistische Auswertung

Alle relevanten Daten wurden prospektiv in einer dafür vorgesehenen Datenbank gesammelt. Die kategorialen Variablen wurden anhand des exakten Fischer Tests verglichen und sind graphisch oder als prozentuale Angaben ersichtlich. Die kontinuierlichen Variablen, dargestellt als Interquartilsabstand, wurden durch den t- Test oder bei Verteilungsdifferenzen durch den Mann- Whitney- Test verglichen. Die Berechnung der studienrelevanten postinterventionellen Ereignisse erfolgte anhand von Kaplan- Meier Kalkulationen und log-rank- Vergleichen. Die p- Werte wurden nicht durch multiples Testen korrigiert. Der Grenzwert der statistischen Relevanz betrug $p \leq 0,05$. Die Bestimmung der Prädiktoren zur Gabe von Bluttransfusionen und der Einjahresmortalität erfolgte anhand einer schrittweisen multiplen Regressionsanalyse. Zur statistischen Auswertung wurden das Programm SPSS Version 21 und die R- Software Version 3.0.1. genutzt.

4. Ergebnisse der Studie

4.1. Patientencharakteristika zum Aufnahmezeitpunkt

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Universitären Herzzentrum bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppe EK und denen der Gruppe KeinEK. Diese sind in Tabelle 8 genau aufgeführt. Alter und Geschlecht unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die peri- und postoperativ transfundierten Patienten hatten einen geringeren Body-Mass-Index (25,0 vs. 26,3 kg/m², $p < 0,01$). Für eine kardiale Vorbelastung spricht der höhere Anteil der Patienten, die über NYHA Klasse IV-Symptome klagen (22,4% vs. 14,0%, $p = 0,01$). Die Serumkreatininkonzentration diente als Parameter für die Nierenfunktion und wies bei den Patienten der Gruppe EK im Durchschnitt auf eine moderate Nierenfunktionsstörung hin (1,1 mg/dl vs. 1,2 mg/dl, $p < 0,01$). Auffällig war der in dieser Gruppe fast doppelt so hohe Anteil einer präinterventionellen Anämie (85,4% vs. 46,8%, $p < 0,01$). Die Patienten der Gruppe EK hatten im Durchschnitt einen Hämoglobinwert von 10,6 mg/dl, während die Patienten der Gruppe KeinEK einen durchschnittlichen Wert von 12,5 mg/dl zeigten. Insgesamt waren zum Aufnahmezeitpunkt 59,3% der Patienten anäm.

Aus den oben beschriebenen Ergebnissen resultierte, dass die Patienten der Gruppe EK präinterventionell mehr Komorbiditäten aufwiesen, speziell bezüglich der kardialen und renalen Vorschädigung. Dies spiegelt sich auch in den signifikant höheren präoperativ berechneten Risikoscores wider. Sowohl der Logistische EuroSCORE (21,0% vs. 17,0%, $p = 0,01$) als auch der STS-PROM-Score (7,2% vs. 5,3%, $p < 0,01$) gaben bei diesen Patienten ein höheres periinterventionelles Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko an.

	Gesamt (597)*	KeinEK (400)	EK (192)	P
Alter (Jahre)	81,7	81,6	82,1	0,12
Weibliches Geschlecht (%)	50,4	47,8	56,2	0,06
BMI (kg/m²)	26,0 (23,6-29,3)	26,3 (24,0-29,6)	25,0 (22,5-28,1)	<0,01
Diabetes mellitus (%)	28,5	29,2	26,0	0,47
Arterielle Hypertonie (%)	81,6	83,2	77,6	0,12
Log EuroSCORE (%)	18,3	17,0	21,0	0,01
STS-PROM (%)	5,7	5,3	7,2	<0,01
Schlaganfall (%)	18,3	17,5	19,8	0,57
pAVK (%)	36,2	34,8	39,1	0,35
KHK (%)	63,8	63,0	66,1	0,51
Vorausgegangene Bypass-OP (%)	20,1	21,2	18,2	0,46
PTCA innerhalb 30 Tage zuvor (%)	34,3	34,5	34,4	1,0
Vorausgegangener Myokardinfarkt (%)	19,4	18,6	21,4	0,44
Vorhofflimmern (%)	31,9	30,1	35,8	0,20
Anämie (%)	59,3	46,8	85,4	<0,01
Hämoglobin (g/dl)	12,0 (10,7-13,2)	12,5 (11,5-13,6)	10,6 (9,8-11,5)	<0,01
Hämatokrit (%)	35,9	37,7	31,8	<0,01
Serumkreatinin (mg/ dL)	1,1 (0,9-1,5)	1,1 (0,9-1,4)	1,2 (1,0-1,7)	<0,01
NYHA Klasse > III (%)	16,6	14,0	22,4	0,01
LVEF < 45% (%)	23,1	24,0	21,4	0,54
Chronische pulmonale Erkrankung (%)	26,0	25,0	28,8	0,38
Systolischer pulmonalarterieller Druck > 55 mmHg (%)	15,6	14,2	18,8	0,18
Mittlerer Gradient über der Aortenklappe (mmHg)	3	34	30	0,46
Öffnungsfläche der Aortenklappe (cm ²)	0,7	0,7	0,7	0,38

Mitralklappeninsuffizienz \geq Grad III (%)	7,4	6,8	8,8	0,40
Trikuspidalklappeninsuffizienz \geq Grad III (%)	5,4	4,5	6,8	0,24

Tabelle 8: Charakteristika zum Aufnahmezeitpunkt

* 5 Patienten ausgeschlossen aufgrund fehlender Transfusionsdaten

4.2. Transfusionsraten

Insgesamt haben 33% der TAVI- Patienten am Universitären Herzzentrum Hamburg peri- oder postoperativ Erythrozytenkonzentrate erhalten (siehe Abbildung 13), wobei sich kein Unterschied zwischen den transfemoral und transapikal operierten Patienten ergab (siehe Tabelle 9). Abbildung 14 zeigt die Verteilung der EK stratifiziert nach Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate und dem Zeitpunkt der Transfusionen. Dabei ergab sich, dass mit 19,3 % der größte Anteil der Patienten der Gruppe EK ein bis zwei EK erhalten haben. 9% haben drei bis vier und lediglich 3,9% der Patienten der Gruppe EK haben mehr als vier EK erhalten.

Anschließend wurde der Zeitpunkt der Bluttransfusion präzisiert. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der TAV- Implantation haben 21,2% der Patienten ein Erythrozytenkonzentrat erhalten. Auch hier haben die meisten Patienten, nämlich 16,6%, lediglich 1-2 EK erhalten. 2,5% der innerhalb von 24 Stunden nach TAVI transfundierten Patienten erhielten 3-4 EK und 1,3% erhielten mehr als 4 Konserven. Die Gesamttransfusionsrate änderte sich bei den nach 24 Stunden transfundierten Patienten wenig. 19,8% der TAVI- Patienten benötigten zu diesem späteren Zeitpunkt Bluttransfusionen. Vergleicht man jedoch die genauere Anzahl der benötigten EK so fällt auf, dass mehr Patienten relativ viele EK erhalten haben. Obwohl die Gesamttransfusionsrate stabil bleibt steigt der Anteil der 3-4 EK benötigenden Patienten auf 3,7% an. 1,5% der Patienten haben mehr als 4 EK erhalten während der Anteil der lediglich 1-2 EK benötigenden Patienten auf 13,7% sinkt.

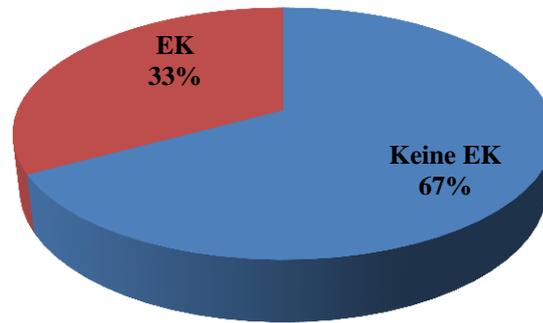
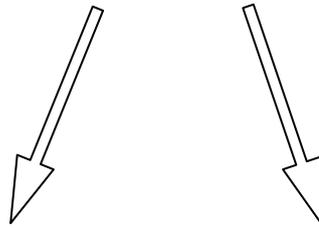
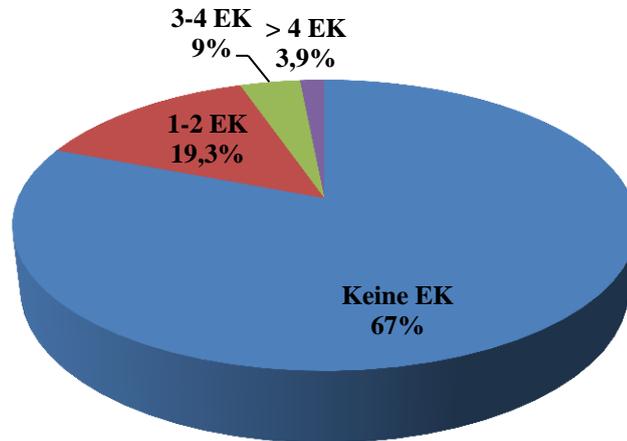


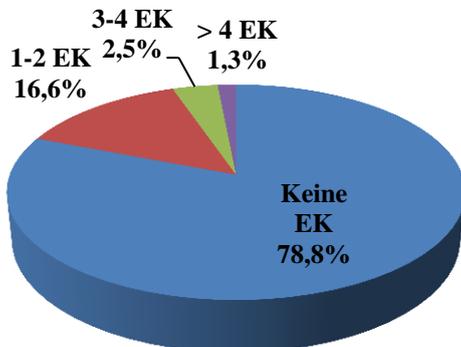
Abbildung 13: Gesamttransfusionsrate

5 Patienten ausgeschlossen wegen fehlender Transfusionsdaten

Gesamttransfusionen nach Anzahl der EK



Transfusionen < 24 Std.



Transfusionen > 24 Std.

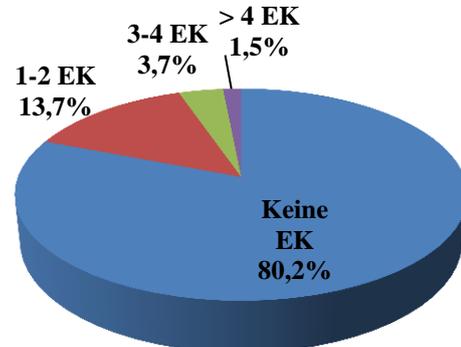


Abbildung 14: Transfusionsraten nach Anzahl und Zeitpunkt der Transfusionen
5 Patienten ausgeschlossen wegen fehlender Transfusionsdaten

4.3. Perioperative Ergebnisse

4.3.1. Periprozedurale Daten

Bei den periprozedural erhobenen Daten zeigte sich, dass der Zugangsweg (Transfemoral vs. Transapikal) keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Transfusionsrate ausmachte (siehe Tabelle 9). Bluttransfusionen waren jedoch mit 90 Minuten im Durchschnitt mit einer 10 Minuten längeren Prozedurdauer assoziiert. Bei einer durchschnittlichen Prozedurdauer von 80,0 Minuten für alle TAVI- Patienten bedeutet dies eine fast 13% längere Dauer bei den Patienten der Gruppe EK. Diese Tendenz spiegelte sich auch in Bezug auf die Kontrastmittelmenge und die benötigte Durchleuchtungszeit wider, wobei es hier nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied kam. Ebenso war die Rate an Klappe- in- Klappe- Implantationen in der Gruppe EK höher als in der Gruppe KeinEK, wenn auch nicht statistisch signifikant (3,1% vs. 1,3%, p= 0,18).

	Gesamt (597)*	KeinEK (400)	EK (192)	p
TA Zugangsweg (vs. TF) (%)	58,8	57,8	61,5	0,44
Prozedur-Dauer (min)	80 (70-100)	80 (65-95)	90 (75-113)	<0.01
Kontrastmittelmenge (ml)	150 (115-204)	150 (116-200)	156 (113-218)	0.31
Durchleuchtungszeit (min)	8.4 (5.2-14.5)	8.2 (5.1-14.0)	8.5 (5.2-16.5)	0.21
Paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz > Grad I (%)	10,6	9,6	12,2	0,41
Nachdilatation per Ballonvalvuloplastie (%)	16,2	17,3	14,6	0,81
Klappe- in- Klappe- Implantation (%)	1,8	1,3	3,1	0,18

Tabelle 9: Periprozedurale Daten

*5 Patienten ausgeschlossen wegen fehlender Transfusionsdaten

4.3.2. Postprozedurale Ergebnisse nach VARC- Kriterien

Eine signifikant häufigere postoperative Komplikation bei den Patienten der Gruppe EK war das akute Nierenversagen. Fast ein Drittel der transfundierten Patienten erlitten ein Akutes Nierenversagen Grad I (30,7% vs. 18,8%, $p < 0,01$). Das Nierenversagen im Stadium II oder III trat seltener auf. Dennoch litten die Patienten der Gruppe EK dreimal häufiger darunter als die Patienten der Gruppe KeinEK (9,9% vs. 3,2%, $p < 0,01$). Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der transfundierten Konserven und dem Ausmaß des Nierenversagens. Patienten, die kein postoperatives Nierenversagen erlitten, hatten zu 78% keine EK erhalten. Mit steigender Anzahl der transfundierten Blutkonserven stieg hingegen auch der Grad des Nierenversagens (siehe Tabelle 12). Bei sehr ausgeprägter Niereninsuffizienz stieg der relative Anteil der Patienten, die mehr als vier Blutkonserven erhalten hatten.

Eine weitere schwerwiegende Komplikation, die bei den Patienten der Gruppe EK signifikant häufiger auftrat war der „Major“ Hirninfarkt. 4,2% der bluttransfundierten Patienten erlitten einen Schlaganfall mit nachfolgender schwerer Beeinträchtigung oder Versterben des Patienten, während 1,2% der Patienten der Gruppe KeinEK diese Komplikation erlitt. Das heißt die Major- Schlaganfallrate war fast um das Vierfache erhöht.

Der Einfluss der postoperativen Komplikationen wird auch anhand der Aufenthaltsdauer deutlich. Alle TAVI- Patienten wurden nach der Prozedur zunächst auf die kardiologisch-kardiochirurgische Intensivstation übernommen. Während die Patienten der Gruppe KeinEK im Durchschnitt einen Aufenthaltstag dort hatten wurden die Patienten der Gruppe EK zwei Tage dort überwacht und hatten damit einen doppelt so langen Aufenthalt auf der Intensivstation. Der gesamte stationäre Aufenthalt betrug bei den Patienten der Gruppe EK im Durchschnitt zehn Tage und bei den Patienten der Gruppe KeinEK acht Tage.

Die Patienten der Gruppe KeinEK wurden häufiger mit einfacher Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS behandelt (34,4% vs. 26,9%), während die Patienten der Gruppe EK häufiger eine doppelte Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel erhielten.

Der kombinierte 30 Tage-Sicherheitsendpunkt, welcher verschiedene periinterventionelle Komplikationen zusammenfasst, trat deutlich häufiger bei den Patienten der Gruppe EK auf (19,8% vs. 7,5%) (siehe Tabelle 10).

Bezüglich der Anzahl der periprozeduralen Myokardinfarkte und der Erregungsleitungsstörungen mit nachfolgender Schrittmacherimplantation konnte kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Auch der Anteil der erfolgreichen Prothesenimplantationen war vergleichbar und zeigte keinen relevanten Unterschied. Tabelle 10 verdeutlicht die oben beschriebenen Ergebnisse.

	Gesamt (597)*	Kein EK (400)	EK (192)	p
Akutes Nierenversagen				
Grad-1 (%)	22,6	18,8	30,7	0,01
Grad-2/3 (%)	5,5	3,2	9,9	0,01
Major Hirninfarkt (%)	2,2	1,2	4,2	0,044
Myokardinfarkt (%)	1,3	1,2	1,6	1,0
Schrittmacher (%)	19,8	21,5	16,7	0,2
Intensivaufenthalt (Tage)	1 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-4)	0,01
Krankenhausaufenthalt (Tage)	8 (7-11)	8 (7-11)	10 (8-13)	<0,01
Kombinierter 30- Tage Sicherheitsendpunkt	73 (12,2%)	30 (7,5%)	38 (19,8%)	< 0,01
Erfolg der Implantation	531 (88,9%)	361 (90,3%)	168 (87,5%)	0,32

Tabelle 10: Ergebnisse nach VARC- Kriterien

* 5 Patienten ausgeschlossen wegen fehlender Transfusionsdaten

	Gesamt (597)*	Kein EK (400)	EK (192)	p
Thrombozytenaggregationshemmung/ Antikoagulation **				
Einfache Plättchenhemmung	174/ 554 (31,4%)	133/ 386 (34,4%)	40/ 167 (23,9%)	0,02
Doppelte Plättchenhemmung	164/ 554 (29,6%)	104/ 386 (26,9%)	60/ 167 (35,9%)	0,004
Orale Antikoagulation	39/ 554 (7,0%)	24/ 386 (6,2%)	15/ 167 (9,0%)	0,28
Orale Antikoagulation + Einfache Plättchenhemmung	132/ 554 (23,8%)	94/ 386 (24,3%)	38/ 167 (22,7%)	0,74
Dreifachtherapie	37/ 554 (6,7%)	25/386 (6,5%)	12/ 167 (7,2%)	0,85
Andere Therapie	8/ 554 (1,4%)	6/ 386 (1,5%)	2/ 167 (1,2%)	1,0

Tabelle 11: Einfluss der Thrombozytenaggregationshemmung und oralen Antikoagulation

* 5 Patienten ausgeschlossen wegen fehlender Transfusionsdaten

** Einfache Plättchenhemmung = ASS, Doppelte Plättchenhemmung = ASS + Clopidogrel, Orale Antikoagulation = Phenprocoumon, Dabigatran oder Rivaroxaban, Dreifachtherapie= ASS + Clopidogrel + Orale Antikoagulation

Grad des Akuten Nierenversagens	Gesamt (597)*	Kein EK (400)	1-2 EK (115)	3-4 EK (54)	> 4 EK (23)
Kein ANV	429 (71,9%)	312 (78%)	83 (72,2%)	23 (42,6%)	8 (34,8%)
Grad I	135 (22,6%)	75 (18,8%)	27 (23,5%)	23 (42,6%)	9 (39,1%)
Grad II	19 (3,2%)	9 (2,3%)	1 (0,9%)	7 (13,0%)	2 (8,7%)
Grad III	14 (2,3%)	4 (1,0%)	4 (3,5%)	1 (1,9%)	4 (17,4%)

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und akutem Nierenversagen

* 5 Patienten ausgeschlossen wegen fehlender Transfusionsdaten

Periinterventionell zeigte sich ein unterschiedlicher Verlauf der Hämoglobin- Werte beider Gruppen. Der niedrigere Hb-Wert der EK-Gruppe im Vergleich zur KeinEK-Gruppe persistierte trotz Bluttransfusion bis zum Entlassdatum. Dennoch zeigte sich unter Transfusion eine Annäherung der Werte im klinischen Verlauf. Der Unterschied fiel am ersten postoperativen Tag deutlicher aus (9,1 (8,4- 10,0) mg/dl vs. 10,4 (9,7- 11,5) mg/dl, $p < 0,01$) während sich zum Entlassungsdatum hin die Hämoglobinwerte der beiden Patientenkollektive annäherten (10,0 (9,4- 10,6) mg/dl vs. 10,4 (9,5- 11,6) mg/dl, $p < 0,01$), wengleich auch ein statistisch signifikanter Unterschied verblieb (siehe Abbildung 15).

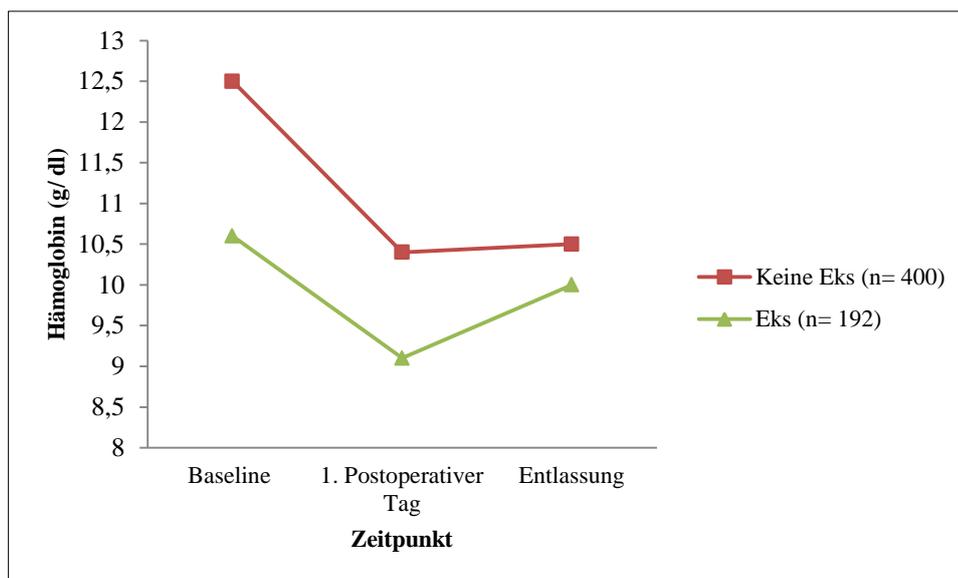


Abbildung 15: Vergleich des Hämoglobinverlaufes

4.3.3. Mortalität

	Gesamt (597)*	Kein EK (400)	EK (192)	p
Mortalität nach 30 Tagen (%)	7,4	3,8	12,5	<0,01
Mortalität nach 1 Jahr (%)	24,0	21,2	36,1	<0,01

Tabelle 13: Mortalität

*5 Patienten ausgeschlossen wegen fehlender Transfusionsdaten

Wie oben beschrieben wurden in der Gruppe der Bluttransfusionen verschiedene periprozedurale Komplikationen vermehrt beobachtet. Die beschriebenen Ergebnisse spiegeln sich in der Mortalitätsrate wider (siehe Tabelle 13). Die Patienten der Gruppe EK hatten eine fast doppelt so hohe Mortalität nach einem Jahr wie die Patienten der Gruppe KeinEK (36,1% vs. 21,2%, $p < 0,01$) und damit bezüglich dieses primären Endpunktes ein signifikant schlechteres Ergebnis. Am deutlichsten zeigt sich dies bei der 30- Tages-Mortalität. Innerhalb der ersten 30 Tage ist die Sterblichkeit in der Gruppe EK um mehr als das Dreifache höher als in der Vergleichsgruppe (12,5% vs. 3,8%, $p < 0,01$).

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikant höhere Mortalität für die Patienten der Gruppe EK nachgewiesen werden. Abbildung 16 zeigt die Kaplan- Meier- Überlebenskurven der beiden Patientenkollektive für den Zeitraum von einem Jahr. Bereits innerhalb der ersten dreißig Tage divergieren die Überlebenskurven. Die Überlebensrate der Patienten der Gruppe KeinEK lag innerhalb des ersten Jahres bei 80% während sie bei den Patienten der Gruppe EK bei 70% lag. In Abbildung 17 ist die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate und die Assoziation zur Überlebenskurve dargestellt. Je mehr EK verabreicht wurden, desto eingeschränkter war das Überleben der Patienten. Betrachtet man zunächst die frühe postoperative Phase, so weisen die Patienten der Gruppe KeinEK und diejenigen mit ein bis zwei EK ein sehr ähnliches Überleben auf. Erst ab dem dritten postoperativen Monat konnte eine Divergenz zwischen den Überlebenskurven beobachtet werden, sodass nach einem Jahr die Überlebensrate der transfundierten Patienten um ca. 8 % verringert war. Patienten die drei oder mehr EK erhalten haben zeigten bereits innerhalb der ersten dreißig Tage einen deutlichen Abfall der Überlebenskurven, wobei auch hier eine höhere Konservenanzahl zu einem schlechteren Ergebnis führte.

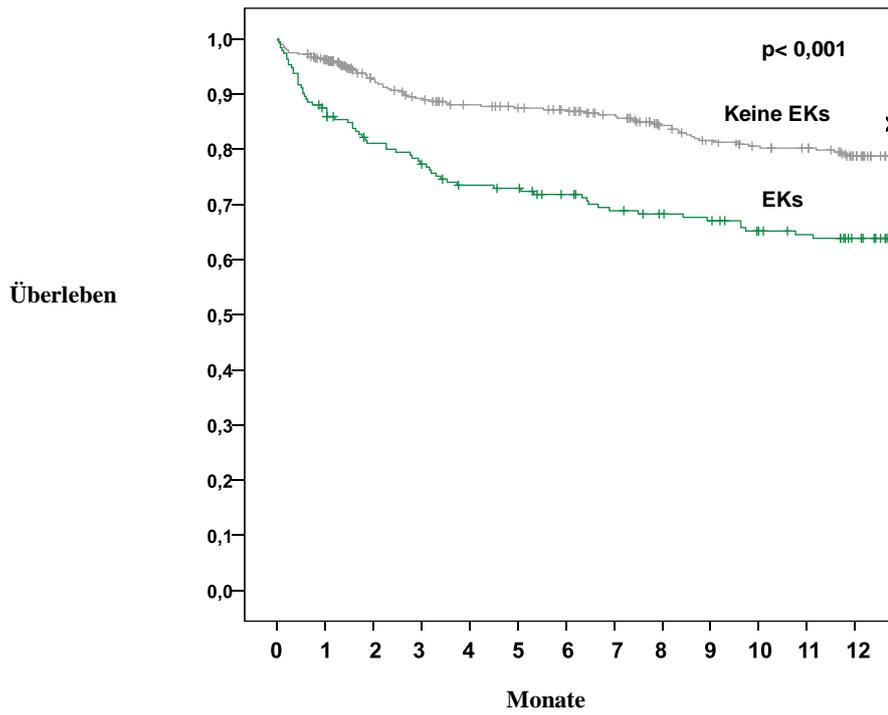


Abbildung 16: Kaplan- Meier- Kurve: Gesamtüberleben

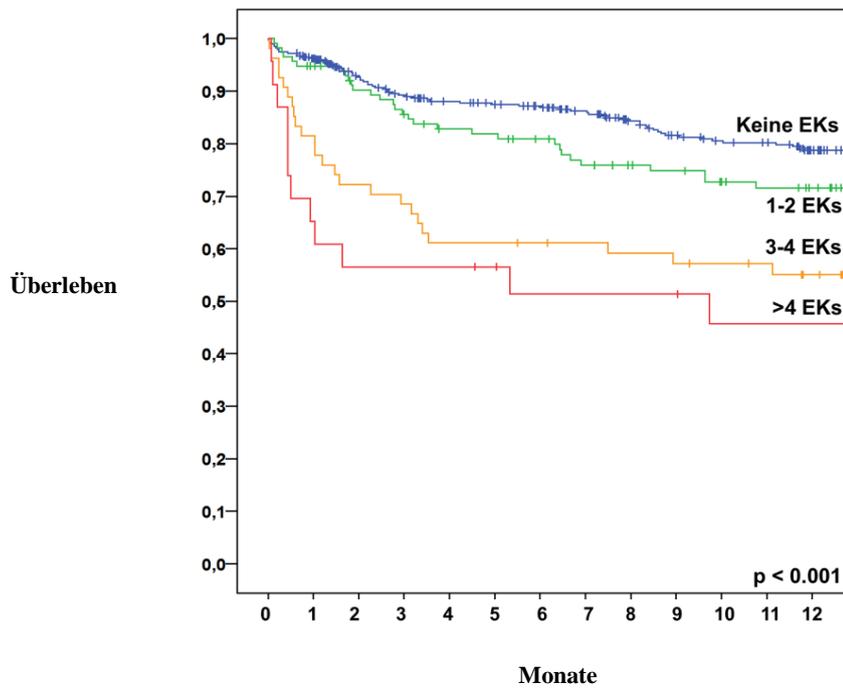


Abbildung 17: Kaplan- Meier- Überlebenskurve unterteilt nach Konservenanzahl

Abbildung 18 verdeutlicht den Einfluss der erst nach 24 Stunden postoperativ transfundierten Blutkonserven. Auch hier wirkte sich eine höhere Anzahl an Transfusionen negativ auf das Überleben aus und die Kurven beginnen bereits unmittelbar nach der Prozedur zu divergieren. Ein besonders geringes Überleben hatten die Patienten, denen nach 24 Stunden postoperativ mehr als vier EK transfundiert wurden. Nach einem Jahr betrug ihre Überlebensrate nur 20%.

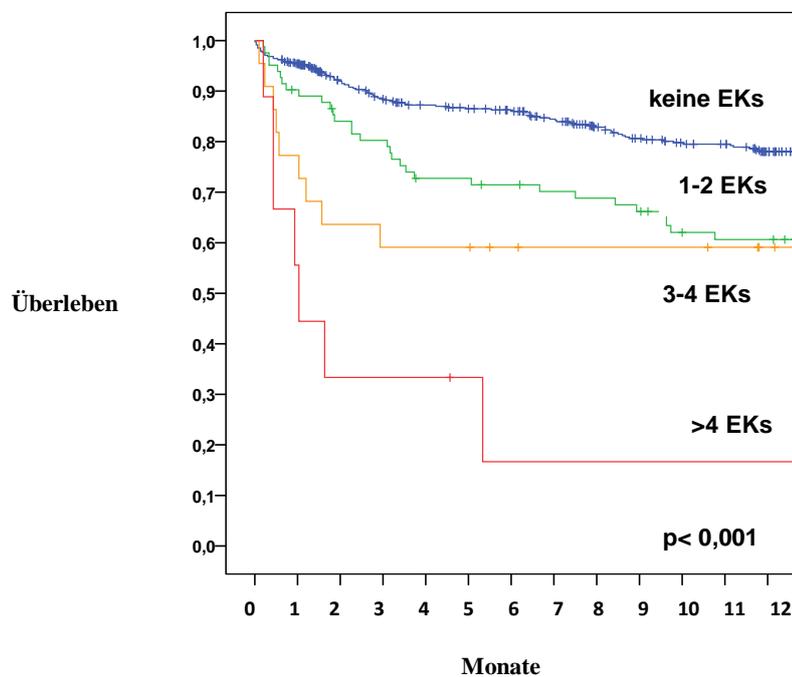


Abbildung 18: Kaplan- Meier Überlebenskurve >24 Std postoperativ

4.4. Prädiktoren für die Gabe von Bluttransfusionen

Variable	Odds Ratio	Odds Ratio nach Standardabweichung	P
Body mass index (kg/ m²)	0,94 (0,89-1,0)	0,77(0,60- 0,98)	0,03
Arterielle Hypertonie	0,52 (0,28- 0,95)	0,77(0,61- 0,98)	0,03
Hämoglobin zum Aufnahmezeitpunkt (mg/ dL)	0,39 (0,33- 0,47)	0,18 (0,13- 0,26)	< 0,01
Antikoagulation/ Thrombozytenaggregations- hemmung *			
Orale Antikoagulation	3,93 (1,47- 10,5)	1,40 (1,10- 1,78)	< 0,01
Orale Antikoagulation + Einfache Plättchenhemmung	1,95 (0,99- 3,87)	1,34 (0,99- 1,79)	0,05
Doppelte Plättchenhemmung	4,12 (2,14- 7,92)	1,93 (1,42- 2,61)	< 0,01
Dreifachtherapie	3,47 (1,25- 9,68)	1,36 (1,06- 1,75)	0,02

Tabelle 14: Prädiktoren für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten,

*Einfache Plättchenhemmung (= ASS), Doppelte Plättchenhemmung (= ASS+ Clopidogrel), Orale Antikoagulation (= Phenprocoumon, Dabigatran oder Rivaroxaban), Dreifachtherapie (= ASS + Clopidogrel + Orale Antikoagulation) verglichen mit der Standardmedikation aus ASS 100 mg einmal täglich

Ein Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und reduziertem peri- und postinterventionellen Ergebnis nach TAVI wurde bereits beschrieben. Der nächste Schritt war die Bestimmung der Prädiktoren für eine nötige Transfusion. Dabei konnte festgestellt werden, dass sowohl ein höherer *Body Mass Index* als auch ein systemisch erhöhter Blutdruck mit einer niedrigeren Odds Ratio für eine Transfusion einhergingen. Das heißt bei höheren BMI- und Blutdruckwerten war die Wahrscheinlichkeit geringer, dass die Patienten eine Gabe von Erythrozytenkonzentraten benötigten. Der bedeutendste Prädiktor für die Bluttransfusion war allerdings ein bereits bei Aufnahme des Patienten geringer Hämoglobinwert. Die Odds Ratio von 0,39 gibt an, dass ein Patient mit einem um 1g/ dL höheren Hämoglobinwert als ein Vergleichspatient ein um 61% reduziertes Risiko hat, eine Bluttransfusion zu benötigen.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine komplexe Antikoagulation und thrombozytenaggregationshemmende Medikation mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Transfusionsbedarf einherging. Dabei waren die Ergebnisse bezüglich der oralen Antikoagulation, bestehend aus Phenprocoumon, Dabigatran oder Rivaroxaban, und der doppelten Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel besonders eindrücklich. Verglichen mit der Standardmedikation aus ASS 100 mg einmal täglich war bei beiden medikamentösen Therapieformen das Risiko einer Bluttransfusion etwa um das Vierfache erhöht. Die orale Antikoagulation in Kombination mit einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung ging zwar auch mit einem erhöhten Risiko für eine Bluttransfusion einher, jedoch war die Wahrscheinlichkeit hier bei einer Odds Ratio von 1,95 deutlich geringer als bei den anderen Therapieformen.

4.5. Prädiktoren einer erhöhten Mortalität

Variable	Odds Ratio	Odds Ratio nach Standardabweichung	p
Trikuspidalklappeninsuffizienz \geq Grad III	2,67 (1,27-5,64)	1,30 (1,06-1,58)	<0,01
LVEF < 45%	2,92 (1,75-4,88)	1,57 (1,27-1,95)	<0,01
Bluttransfusion \geq 24 Std. nach TAVI	2,78 (1,59-4,86)	1,47 (1,19-1,81)	<0,01

Tabelle 15: Prädiktoren der 1- Jahres Mortalität

Die Einjahres- Mortalität war einer der primären Endpunkte in der vorliegenden Studie. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurden drei unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität identifiziert. Dabei wurde ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (Odds Ratio 2,67) und einer verringerten linksventrikulären Ejektionsfraktion \leq 45% (Odds Ratio 2,92) vor TAVI festgestellt. Zu einem signifikanten Ergebnis führte auch die Analyse der Bluttransfusionen. Patienten, die mehr als 24 Stunden postoperativ Erythrozytenkonzentrate erhielten, hatten ein etwa 2,8-fach erhöhtes Risiko innerhalb eines Jahres nach TAVI zu versterben. Eine Bluttransfusion binnen der ersten 24 Stunden nach TAVI wurde im Rahmen der Regressionsanalyse nicht als Prädiktor für ein vermindertes Überleben identifiziert.

5. Diskussion

Ein negativer Einfluss von Bluttransfusionen nach verschiedenen kardialen und nicht-kardialen Eingriffen ist aus vorausgehenden Studien bekannt (Chatterjee et al. 2013, Doyle et al. 2009, Jolicoeur et al. 2009, Nuis et al. 2012, Villanueva et al. 2013). In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss von Bluttransfusionen auf das peri- und postinterventionelle Ergebnis nach der Transkatheter- Aortenklappenimplantation untersucht, da es hierzu bisher keine ausreichenden Daten gibt. Die Ergebnisse wurden anhand der standardisierten Kriterien des *Valve Academic Research Consortium* ausgewertet, um einen Vergleich mit anderen Studien zur Transkatheter- Aortenklappenimplantation zu ermöglichen {Kappetein 2012 #54}. Da die Gabe von Bluttransfusionen häufig aus zugangsassoziierten Komplikationen oder Blutungskomplikationen während der TAVI resultiert, und diese Komplikationen selbst einen negativen Einfluss auf das Überleben haben, wurden Patienten die diese Komplikationen erlitten hatten, von der Analyse ausgeschlossen (Halliday et al. 2012, Tchetché et al. 2012, Pilgrim et al. 2013). Das Ziel dieses Schritts war es, die Störvariablen der Auswertung möglichst gering zu halten und den Effekt der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten allein möglichst präzise untersuchen zu können.

Bereits zum Aufnahmezeitpunkt, das heißt vor der TAVI, bestanden relevante Unterschiede zwischen den definierten Studiengruppen EK und KeinEK. Dies betraf unter anderem die Parameter zu Komorbiditäten und Risikoprofil, wie Body Mass Index (25,0 kg/m² vs. 26,3 kg/m², p< 0,01), NYHA- Klasse (NYHA> III 22,4% vs. 14,0%, p= 0,01) und Nierenfunktion (Serumkreatinin 1,2 mg/dl vs. 1,1 mg/dl, p< 0,01). Die NYHA- Klassifikation beschreibt das Vorliegen von Symptomen einer Herzinsuffizienz. Obwohl die Patienten der Gruppe EK häufiger der NYHA- Klasse III und mehr angehört ist der Anteil der Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 45% ähnlich (21,4% vs. 24,0%, p= 0,54). Sherwood et al und Rao et al stellten eine bestehende Herzinsuffizienz als Risikofaktor einer Bluttransfusion bei Myokardinfarkt und Perkutaner Transluminaler Koronarangioplastie fest (Rao et al. 2004, Sherwood et al. 2014). Vergleichbar mit diesen retrospektiven Studien zur Untersuchung des Einflusses von Bluttransfusion auf das Überleben nach Myokardinfarkt oder der Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie konnten in der vorliegenden Untersuchung weitere Risikocharakteristika identifiziert werden. Auch wenn es sich nicht um signifikante Ergebnisse handelte konnte ein höheres Patientenalter in der Gruppe EK festgestellt werden (82,1 vs. 81,6, p= 0,12). Zusammen mit dem verringerten Body Mass Index könnte dies für eine allgemeine „Gebrechlichkeit“ vor der TAVI sprechen. Weiterhin wurden weiblichen Patienten häufiger Blutkonserven verabreicht. Vereinbar mit den

Ergebnissen von Rao et al und Sherwood et al litten die Patienten der Gruppe EK häufiger unter Komorbiditäten wie einem vorherigen Myokard- und Hirninfarkt und der bereits erwähnten Nierenfunktionsstörung (Sherwood et al. 2014, Rao et al. 2004). Da diese Parameter auch in die präinterventionelle Berechnung der Risikoscores (Logistischer EuroSCORE und STS- PROM- Score) miteinbezogen wurden, zeigte sich in diesen Kalkulationen ein höheres vorhergesagtes Mortalitätsrisiko in der Gruppe EK gegenüber der Gruppe KeinEK.

Da ein niedriger Hämoglobingehalt des Blutes zumeist der Auslöser für eine Bluttransfusion ist und auch statistisch anhand unserer Daten als starker Prädiktor hierzu identifiziert werden konnte, ist es wenig überraschend, dass die Patienten der Gruppe EK bereits zum Aufnahmezeitpunkt einen signifikant geringeren Hämoglobinwert hatten als die Patienten der Gruppe KeinEK. In der vorliegenden Studie lag der Anteil der zum Aufnahmezeitpunkt anämien Patienten bei 59,4%. Dies ist vergleichbar mit Daten aus Studien zur Untersuchung des Einflusses einer Anämie vor TAVI, bei denen der Anteil der präinterventionell anämien Patienten bei etwa 50% liegt (van Mieghem et al. 2011, Nuis et al. 2013). Auch im Zusammenhang mit anderen Eingriffen als der TAVI, beispielsweise dem operativen Aortenklappenersatz, ist die präoperative Anämie eine häufige Komorbidität. Betroffen sind häufig ältere Patienten, bei denen mit Nieren- und Herzinsuffizienzen ähnliche Komorbiditäten bestehen wie bei den EK-Patienten der vorliegenden Studie (Elmistekawy et al. 2013).

Der Anteil der Gesamttransfusionen in der beschriebenen Studienpopulation lag bei 33% und ist vergleichbar mit anderen Berichten (Tchetche et al. 2012). Es fand sich kein relevanter Unterschied zwischen den Patienten, die einen transfemorale oder transapikale Zugang erhielten. Transapikal versorgte Patienten weisen häufig durch eine starke Gefäßsklerose oder Aneurysmen der Aorta ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Dass die transapikal und transfemorale behandelten Patienten ähnlich gute Ergebnisse zeigen spricht für die präinterventionelle Patientenauswahl durch das interdisziplinäre Herzteam. Binder et al hingegen stellten eine höhere Transfusionsrate bei den transapikal operierten Patienten fest und empfehlen deshalb vor allem bei Patienten, die die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ablehnen, den transfemorale Zugangsweg (Binder et al. 2014).

Im Rahmen unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Prozedurdauer der Patienten der Gruppe EK länger war als bei der Vergleichsgruppe. Da Patienten mit Zugangswegassoziierten- und Blutungskomplikationen ausgeschlossen worden waren, kann hier nicht die Ursache der längeren Prozedurdauer liegen. Möglicherweise liegt dieses Ergebnis ursächlich in einer numerisch – nicht statistisch signifikant – erhöhten Anzahl an Mehrfach-Prozeduren (Klappe- in- Klappe- Implantationen) oder von vornherein komplexeren Eingriffen bei fragileren Patienten. Letzteres spiegelt sich mutmaßlich auch in

einer längeren stationären Aufenthaltsdauer auf Intensiv- und Normalstation wieder. Perioperative Komplikationen und eine verzögerte Rekompensation bedingten bei Patienten mit Transfusion möglicherweise eine längere stationäre Liegedauer. Galas et al konnten im Zusammenhang mit kardialen Eingriffen die Gabe von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten als Risikofaktor eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes feststellen (Galas et al. 2013).

Viele Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden anhand der standardisierten VARC-Kriterien ausgewertet, um einen Vergleich mit Daten anderer Arbeitsgruppen zu ermöglichen. So trat ein akutes Nierenversagen deutlich häufiger bei den Patienten der Gruppe EK auf. Insgesamt 22,6 % der TAVI- Patienten entwickelten ein postoperatives Nierenversagen Grad I. Dies entspricht dem Anteil aus anderen vergleichbaren Studien. So konnten Tchetche et al einen ANV Grad I – Anteil von 19,1 % in deren Patientenkollektiv feststellen (Tchetche et al. 2012). Andere Untersuchungen konnten bereits einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Bluttransfusionen und dem Auftreten eines postoperativen Nierenversagens zeigen (Aregger et al. 2009, Nuis et al. 2012). Die Gabe von EK wurde von Nuis et al als unabhängiger Prädiktor eines Nierenversagens identifiziert, während potentielle Ursachen der Transfusion wie beispielsweise eine Anämie oder eine arterielle Hypotension, nicht mit vermehrtem Nierenversagen assoziiert waren (Nuis et al. 2012). Zusätzlich zeigte sich anhand unserer Daten ein Zusammenhang zwischen der Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate und der Schwere des Nierenversagens (siehe Tabelle 12). Patienten mit höhergradigem Nierenversagen hatten zu einem höheren Anteil mehr Konserven erhalten als Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion. Nuis et al stellten fest, dass die Anzahl der transfundierten Blutkonserven der stärkste Prädiktor eines postinterventionellen Nierenversagens war. So war beispielsweise die Gabe von mehr als fünf EK mit einer Odds Ratio von 4,81 assoziiert, während die Odds Ratio bei einer Gabe von 1-2 EK nur noch 1,47 betrug (Nuis et al. 2012). Ein akutes Nierenversagen kann Folge multipler kleiner renaler Ischämien sein. Die Pathophysiologie wäre dann vergleichbar mit weiteren Ischämien wie beispielsweise einem Schlaganfall. Das vermehrte Auftreten dieser Komplikationen und der vermutlich dosisabhängige Effekt verdeutlicht die Bedeutung weiterer Untersuchungen zur pathophysiologischen Wirkung von Erythrozytenkonzentraten im Organismus. Kaum eine andere Organfunktion hat einen so entscheidenden Einfluss für das Ergebnis und Überleben hospitalisierter Patienten wie die Nierenfunktion.

In der vorliegenden Untersuchung war die postinterventionelle Rate der Hirninfarkte bei den Patienten der Gruppe EK ebenfalls erhöht. Analog vorliegenden Daten von Tchetche und Koautoren betrug der Anteil der „Major“- Hirninfarkte in unserem Kollektiv insgesamt 2,2% und 4,2% in der Gruppe EK (Tchetche et al. 2012). Im Gegensatz zu Tchetche et al. konnten wir jedoch den Hirninfarkt nicht als Prädiktor einer peri- oder postinterventionellen Gabe von

Erythrozytenkonzentraten identifizieren. Nimmt man an, dass auch ein Nierenversagen Resultat multipler Ischämien ist, könnte man im Zusammenhang mit der erhöhten Schlaganfallrate vermuten, dass die Gabe von Bluttransfusionen zu einer allgemeinen Viskositätssteigerung des Blutes mit resultierenden ischämischen Ereignissen führt. Hinsichtlich des Anteils der periprozeduralen Myokardinfarkte zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (1,6% vs. 1,2%, $p=1$).

Ein entscheidender Bestandteil der vorliegenden Untersuchung war die Analyse des Überlebens beider Studiengruppen. Sowohl die Gesamt- als auch die Einjahresmortalität waren in der Gruppe EK um fast das Doppelte erhöht. Andere Studien bestätigen dieses Ergebnis. So konnten beispielsweise Kinnaird et al. die Gabe von Bluttransfusionen mit einer erhöhten Mortalität nach perkutan- transluminaler Koronarangioplastie in Zusammenhang bringen, während Tchetché et al. eine erhöhte Mortalität der bluttransfunden Patienten nach TAVI nachweisen konnten (Tchetché et al. 2012, Kinnaird et al. 2003). In der vorliegenden Studie konnte die Gabe von Bluttransfusionen nach 24 Stunden zusätzlich als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Einjahresmortalität identifiziert werden. Die frühere Gabe von Erythrozytenkonzentraten schien hingegen keinen Einfluss auf die Mortalität zu haben. Dies stützt umso mehr die Hypothese, dass tatsächlich der negative Einfluss der EK und nicht periprozedurale Komplikationen diesen negativen Effekt auslösen. Wenn auch limitierend angemerkt sein sollte, dass retrospektiv kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden kann, so wird diese Vermutung durch Ergebnisse von Villanueva et al. gestützt. Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden die Ergebnisse einer restriktiven versus großzügigen Transfusionsstrategie bei akuter oberer gastrointestinaler Blutung verglichen. Eine restriktive Transfusionsstrategie entsprach einer EK- Gabe bei einem Hämoglobinwert unter 7 g/ dl, während eine großzügige Transfusionsstrategie eine Transfusion bei einem Hämoglobinabfall unter 9 g/ dl beinhaltete. Die 6- Wochen- Überlebensrate betrug bei Patienten, die entsprechend der restriktiven Strategie behandelt wurden, 95%. Patienten, die schon früher EK erhielten hatten mit 91% eine signifikant geringere 6- Wochen- Überlebensrate (Villanueva et al. 2013).

Limitierend für die bislang beschriebenen Untersuchungen muss betont werden, dass die Auswirkungen der Bluttransfusionen unabhängig vom Ausgangs- Hämatokritwert analysiert wurden. Wu et al. stellten fest, dass dieser für das Ergebnis nach Transfusion eine Rolle spielt. Dabei wurde das 30- Tage- Überleben von bluttransfunden Patienten im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes abhängig vom Hämatokritwert bei Patientenaufnahme untersucht. Dabei profitierten die bluttransfunden Patienten von einer Konservengabe bei einem niedrigen Ausgangs- Hämatokritwert unter 30% (Odds Ratio 0,60 bei Hämatokrit 27,1- 30%). Lediglich eine Gabe der Erythrozytenkonzentrate bei einem Ausgangs- Hämatokrit über 30% war mit einem reduzierten 30- Tages- Überleben assoziiert (Odds Ratio 1,13 bei Hämatokrit

33,1- 36%) (Wu et al. 2001). Da retrospektive Untersuchungen diesen Zusammenhang nicht ausreichend zu untersuchen vermögen, sind weitere – auch prospektive – Studien zur weiteren Evaluation dieser Zusammenhänge notwendig.

Anhand unserer Daten zeigte sich eine schon zum Aufnahmezeitpunkt bestehende Anämie als stärkster unabhängiger Prädiktor für eine Bluttransfusion. Da die Indikation zur Bluttransfusion abhängig vom Hämoglobinwert gestellt wurde ist dies nicht überraschend und bestätigt andere Studienergebnisse (Nuis et al. 2012, Tchetché et al. 2012, Binder et al. 2014). Erschwerend bei der Behandlung dieser Patienten kommt hinzu, dass anämie Patienten häufig unter weiteren kardialen Erkrankungen, wie beispielsweise einer Mitralklappeninsuffizienz oder einer Herzinsuffizienz leiden (Nuis et al. 2013).

Neben einer präinterventionellen Anämie wurde ein geringer Body Mass Index als Prädiktor zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten festgestellt. Tchetché et al. konnten außerdem weibliches Geschlecht und ein hohes Patientenalter als Prädiktoren für die EK-Gabe identifizieren (Tchetché et al. 2012). Zusammengenommen sprechen diese identifizierten Faktoren dafür, dass eine allgemeine Schwäche und „Gebrechlichkeit“, wie sie bei TAVI-Hochrisikopatienten häufig vorkommt, das Risiko für die Bluttransfusion und damit auch für die Mortalität erhöht. Da die genannten Patientencharakteristika zumeist präinterventionell nicht beeinflussbar sind, ist hier eine optimale prozedurale Planung essentiell.

Welche pathophysiologischen Faktoren letztlich zu dem schlechteren postoperativen Ergebnis bei den Patienten der Gruppe EK führen ist bisher nicht bekannt und bedarf weiterer Untersuchungen. Erythrozytenkonzentrate werden zur Optimierung der Gewebeoxygenierung gegeben. Allerdings konnten Doyle et al. in Messungen der Sauerstoffkonzentration in peripherem Gewebe keinen positiven Effekt der Oxygenierung nach Bluttransfusion darstellen. Erythrozytenkonzentrate weisen nach der Lagerung einen hohen Gehalt an 2,3-Diphosphoglyceridsäure (2,3- DPG) auf. Dies führt zu einer sehr hohen Sauerstoffaffinität. Eine mögliche Ursache der reduzierten Gewebeoxygenierung könnte sein, dass die hohe Konzentration an 2,3- DPG eine Abgabe der Sauerstoffmoleküle in der Peripherie minimiert. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Erythrozytenkonzentrate nach der Lagerung weniger Stickstoffmonoxid (NO) in peripherem Gewebe abgeben als dies bei körpereigenen Erythrozyten der Fall ist. Dies führt zu einer verminderten Vasodilatation in hypoxischem Gewebe. Zusätzlich haben ältere Erythrozyten eine verminderte Fähigkeit der Verformbarkeit, was zu einer Passagestörung in kleinen Kapillaren führt. Alle diese genannten Mechanismen führen zu einer Verminderung der Oxygenierung und möglicherweise zu einer Ischämie in peripherem Gewebe (Doyle et al. 2009, Huybregts et al. 2009). Auch das Alter der EK spielt eine Rolle. Eine lange Lagerung der Erythrozytenkonzentrate, das heißt in der Regel länger als dreißig Tage, führt zu einem schlechteren Ergebnis. Es konnte eine höhere Mortalität für Patienten festgestellt werden, die lange gelagerte EK erhielten im Vergleich zu Patienten, die

relativ „frische“ EK transfundiert bekamen (Kim et al. 2007). Hierbei sind mutmaßlich proinflammatorische und immunsuppressive Effekte beteiligt (Doyle et al. 2009, Murphy und Angelini 2006). In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Gabe von Bluttransfusionen und dem postinterventionellen Auftreten von Infektionen nicht untersucht. Allerdings sind postoperative Pneumonien oder Wundheilungsstörungen häufig der Grund eines langen Krankenhausaufenthaltes oder einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Dies könnte Anreiz sein, die Effekte der Bluttransfusionen auch unter diesem Aspekt weiter zu untersuchen. So konnten Hill et al zeigen, dass bei operierten Patienten nach Bluttransfusion ein erhöhtes Risiko einer bakteriellen Infektion besteht (Hill et al. 2003).

Die Ergebnisse aus der vorliegenden Untersuchung unterstreichen die Bedeutung einer kritischen Indikationsstellung zur Gabe von Bluttransfusionen. Möglicherweise können mit einer restriktiveren Transfusionsstrategie das Überleben und die Ergebnisse nach TAVI verbessert werden. Zwar sind prospektiv randomisierte Untersuchungen zur präzisen und kausalen Klärung der Fragestellung notwendig aber schon jetzt lässt sich sagen, dass jeder mögliche Ansatz zur Minimierung der Transfusionsraten verfolgt werden sollte. Dies beinhaltet neben der Minimierung des Blutverlustes während der Prozedur z.B. die präinterventionelle Behandlung einer vorbestehenden Anämie durch Eisensubstitution. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören zusätzlich eine komplexe Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung. Diese konnten ebenfalls in unserer Untersuchung als unabhängiger Prädiktor der Gabe von Bluttransfusionen identifiziert werden. Gerade die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel oder gar Triple-Therapie mit zusätzlicher oraler Antikoagulation führt möglicherweise zu okkultem Blutverlust oder vermehrter Blutungsneigung periprozedural und bedingt so eine vermehrte Rate an Transfusionen. Bislang gibt es keine belastbaren Daten zur optimalen antithrombozytären Therapie nach TAVI, so dass standardisierte Leitlinien nicht existieren und die Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation nach TAVI individuell festgelegt wird. Häufig handelt es sich hierbei um eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder eine Kombination aus ASS und der Gabe von Clopidogrel für drei bis sechs Monate. Eine Studie zeigte nun jedoch, dass die zusätzliche Gabe von ASS zu Clopidogrel zwar das Risiko ischämischer Ereignisse durch Thrombembolien nicht wesentlich minimiert, jedoch das Risiko für Blutungen deutlich erhöhen kann. Daneben gibt es auch Patienten, die aufgrund weiterer Erkrankungen wie beispielsweise einem Vorhofflimmern, zusätzlich eine orale Antikoagulation erhalten. Auch bei diesen Patienten war das Blutungsrisiko deutlich erhöht, ohne jedoch das Auftreten ischämischer Ereignisse signifikant zu reduzieren (Lynch et al. 2013). Dies geht einher mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, bei der Patienten mit doppelter Thrombozytenaggregationshemmung beziehungsweise einer Kombination aus Plättchenhemmung und oraler Antikoagulation einen erhöhten Transfusionsbedarf und folgend ein schlechteres Überleben zeigten. Weitere prospektiv

randomisierte Studien zur Evaluation einer geeigneten thrombozytenaggregationshemmenden und antikoagularischen Therapie nach TAVI sind bei diesen multimorbiden Patienten also von entscheidender Bedeutung, um die Gradwanderung zwischen Thrombembolie- und Blutungsrisiko zu ermöglichen.

Zusammenfassend wird in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und einem schlechteren postinterventionellen Ergebnis nach TAVI demonstriert. Einige Limitationen im Studienaufbau sollten jedoch in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden. Es handelt sich hierbei um eine unizentrische retrospektive Studie. Dadurch stand eine begrenzte Patienten- und Datenauswahl zur Auswertung zur Verfügung. Präzisere Daten könnten durch eine größere multizentrische Studie erreicht werden. Zwar wurden die gesammelten Daten mit Hilfe der standardisierten Studienendpunkte des *Valve Academic Research Consortium* ausgewertet, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten, allerdings werden viele klinische Entscheidungen, zum Beispiel zur Indikation von Bluttransfusionen, nach der jeweiligen Maßgabe des behandelnden Arztes im Hinblick auf den individuellen Patienten getroffen. Dies erschwert in Teilen einen direkten Vergleich. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Blutungsassoziierte und Zugangswegassoziierte Komplikationen zu vermeiden, wurden die Patienten mit solchen Komplikationen aus der Studie ausgeschlossen. Kleinere peri- und postinterventionelle Blutungen die nicht den VARC- Kriterien entsprachen, wurden hierbei möglicherweise nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt und auch die unterschiedlichen Todesursachen (kardiovaskulär vs. Nicht-kardiovaskulär) ließen sich aus den vorliegenden Daten nicht in ausreichendem Maße ermitteln. Ferner führte der retrospektive Charakter der Untersuchung dazu, dass bereits zum Aufnahmezeitpunkt signifikante Unterschiede im Risikoprofil der Gruppen bestehen. Trotz statistischer Adjustierung sind die Daten daher nur als hypothesen-generierend zu sehen und eine Kausalität kann nicht hergestellt werden.

Das heißt es ist nicht möglich, die Bluttransfusionen als die Ursache eines schlechteren Ergebnisses zu interpretieren. Zwar besteht ein Zusammenhang, aber die Frage ob Bluttransfusionen die Ursache einer postinterventionell erhöhten Mortalität oder ob die Gabe von Bluttransfusionen in einer präinterventionell bestehenden Multimorbidität bedingt ist, lässt sich trotz Adjustierung und Regressionsanalysen durch die vorliegende Untersuchung nicht eindeutig klären. Umso mehr sollte dies ein Anreiz sein, den Zusammenhang von Bluttransfusionen und dem Ergebnis nach TAVI weiter zu untersuchen.

Die Transkatheter- Aortenklappenimplantation hat sich als Alternative zur herzchirurgischen Aortenklappenoperation bei Hochrisiko-Patienten etabliert. Die Optimierung der Studienlage und eine daraus resultierende Verbesserung der perioperativen Behandlungsstrategien, auch auf das Transfusionsregime und die antithrombozytäre Therapie bezogen, könnte vor allem in Hinblick auf die demographische Bevölkerungsentwicklung und die erwartete Erweiterung

der Indikationsstellung für die Transkatheter- Aortenklappenimplantation von entscheidender Bedeutung sein.

6. Zusammenfassung

Die Transkatheter- Aortenklappenimplantation hat sich als Alternative zur operativen Therapie der Aortenklappenstenose bei Patienten mit hohem perioperativem Risiko etabliert. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen dem Ergebnis nach Transkatheter- Aortenklappenimplantation und der peri- und postinterventionellen Gabe von Bluttransfusionen analysiert, nachdem Patienten mit zugangsassozierten Komplikationen oder schweren Blutungskomplikationen ausgeschlossen worden waren.

Dabei hatten Patienten, welche im Laufe des stationären Aufenthaltes mindestens ein Erythrozytenkonzentrat erhielten, bereits zum Aufnahmezeitpunkt einen erniedrigten Hämoglobinwert (10,6 vs. 12,5 g/ dl, $p < 0,01$), einen geringeren Body Mass Index (25,0 vs. 26,3 kg/ m², $p < 0,01$), eine eingeschränkere Nierenfunktion (Serumkreatinin 1,2 vs. 1,1 mg/ dl, $p < 0,01$) und litten häufiger unter Symptomen der *New York Heart Association*- Klasse IV (22,4 vs. 14,0 %, $p = 0,01$). Dies resultierte in einem signifikant erhöhten antizipierten Operationsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne Transfusionsbedarf. Peri- und postinterventionell erlitten Patienten nach Transfusion häufiger Hirnischämien („Major“-Schlaganfall: 4,2% vs. 1,2%) und dreimal häufiger ein akutes Nierenversagen (Akutes Nierenversagen Grad 2/3: 9,9% vs. 3,2%). Es konnte demonstriert werden, dass dieser Effekt von der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate abhängig ist. Die 30- Tage-Mortalität betrug bei transfundierten Patienten 12,5%, während lediglich 3,8% der nicht transfundierten Patienten innerhalb der ersten dreißig Tage verstarben. Auch nach einem Jahr war der Unterschied in der Mortalitätsrate der beiden Studiengruppen signifikant (36,1 vs. 21,2 %, $p < 0,01$). Vor allem die Bluttransfusion nach 24 Stunden und eine höhere Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate wirkte sich negativ auf das Ergebnis aus. Ein erniedrigter Body Mass Index, eine präinterventionell bestehende Anämie und eine komplexe Antikoagulation beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmung waren Prädiktoren zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Als Prädiktoren einer erhöhten Einjahresmortalität konnten eine hochgradig reduzierte linksventrikuläre Funktion, eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie die Gabe von Bluttransfusionen nach 24 Stunden bestimmt werden.

Limitationen in der Ergebnisinterpretation sind die retrospektive und damit die allenfalls hypothesengenerierende Untersuchung sowie die individuelle klinische Situation, welche trotz standardisierter Studienendpunkte nach den Kriterien des *Valve Academic Research Consortium* einen direkten Vergleich erschwert. Trotz der genannten Limitationen sollten Ansätze einer limitierteren Transfusionsstrategie verfolgt werden, um möglicherweise die Ergebnisse nach Transkatheter- Aortenklappenimplantation weiter zu optimieren.

7. Abstract

Transcatheter aortic valve implantation has established as alternative to surgery in treatment of severe aortic stenosis in patients at high operative risk. The present study evaluated the relationship between blood transfusion after transcatheter aortic valve implantation and mid-term outcome. Patients with access site complications and bleeding events were excluded from analysis to reduce source of irritation.

Patients who received at least one blood transfusion had a higher baseline risk profile. Level of haemoglobin was lower (10.6 vs. 12.5 mg/dl, $p < 0.01$) and body mass index was lower (25.0 vs. 26.3 kg/m², $p < 0.01$). The rate of chronic kidney injury was higher (serum creatinine level 1.1 vs. 1.2 mg/dl, $p < 0.01$) and heart failure New York Heart Association class IV was more common (22.4 vs. 14.0 %, $p = 0.01$). This led to a higher predicted operative risk profile in patients receiving blood transfusion. After procedure of transcatheter aortic valve implantation blood transfusion receiving patients had a higher rate of major stroke (4.2% vs. 1.2%). The rate of acute kidney injury was three times higher than in patients who did not receive any blood transfusion (9.9% vs. 3.2%) and was linked to the transmitted number of packed red blood cells. Thirty- day mortality was 12.5 % in patients undergoing blood transfusion whereas only 3.8% of the patients without transfusion died during the first thirty days. This effect was comparable concerning one year mortality (36.1% vs. 21.2%). Especially blood transfusion later than 24 hours after procedure and a high number of packed red blood cells had an adverse impact on outcome after transcatheter aortic valve implantation.

A low body mass index, an anemia at baseline and a complex anticoagulation and antiplatelet therapy were identified as predictors of blood transfusion after transcatheter aortic valve implantation. The independent predictors of increased one year mortality were an impaired left- ventricular ejection fraction, a tricuspid regurgitation \geq grade 3 and the transfusion of packed red blood cells more than 24 hours after procedure.

Interpretation of these findings is limited due to the retrospective character of this study. In spite of standardized study endpoints concerning to the Valve Academic Research Consortium the individual clinical situation impedes the interpretation of these data. An association between blood transfusion and adverse outcome is demonstrated but a causal relationship cannot be proved.

Despite the limitations of this study efforts towards a more restrictive transfusion strategy should be made. This might be an approach in optimizing results after transcatheter aortic valve implantation.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACE- Hemmer	Angiotensin- Converting- Enzyme – Hemmer
ANV	Akutes Nierenversagen
AKE	Aortic Valve Replacement, Aortenklappenersatz
cm	Zentimeter
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
KHK	Koronare Herzkrankheit
Log EuroSCORE	Logistischer European System for Cardiac Operative Risk Evaluation- Score
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PET	Polyethylenterephthalat
PTCA	Perkutane Transluminale Coronarangioplastie
Std	Stunden
STS- PROM Score	Society of Thoracic Surgeons- Predicted Risk of Mortality- Score
	Transcatheter Aortic Valve Implantation,

TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
VARC	Valve Academic Research Consortium

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich zwischen regelrechter und hochgradig stenosierter Aortenklappe	5
Abbildung 2: ESC- Leitlinie zur Behandlung der Aortenklappenstenose.....	6
Abbildung 3: Schematisch dargestellte transfemorale TAVI.....	11
Abbildung 4: Schematisch dargestellte transapikale TAVI	12
Abbildung 5: Schematisch dargestellter transaortaler Zugangsweg.....	13
Abbildung 6: Schematisch dargestellter transsubclaviculärer und transaxillärer Zugang	14
Abbildung 7: Die Edwards Sapien XT- Prothese	14
Abbildung 8: Die Medtronic Core Valve- Prothese	15
Abbildung 9: Die JenaValve- Prothese	15
Abbildung 10: Die Symetis Acurate- Prothese	16
Abbildung 11: Die Medtronic Engager- Prothese	16
Abbildung 12: 6-Monats Mortalitätsrate bei Blutungskomplikationen.....	19
Abbildung 13: Gesamttransfusionsrate	33
Abbildung 14: Transfusionsraten nach Anzahl und Zeitpunkt der Transfusionen.....	34
Abbildung 15: Vergleich des Hämoglobinverlaufes	39
Abbildung 16: Kaplan- Meier- Kurve: Gesamtüberleben	41
Abbildung 17: Kaplan- Meier- Überlebenskurve unterteilt nach Konservenanzahl	41
Abbildung 18: Kaplan- Meier Überlebenskurve >24 Std postoperativ.....	42

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen der TAVI	10
Tabelle 2: Charakteristika der Aortenklappenprothesen	17
Tabelle 3: Präoperativ erhobene Daten	22
Tabelle 4: Schweregrade des ischämischen Hirninfarktes	26
Tabelle 5: Einteilung der Blutungen nach VARC- Kriterien	26
Tabelle 6: Einteilung des Akuten Nierenversagens nach VARC- Kriterien	27
Tabelle 7: Standardisierte zusammengefasste Studienendpunkte	28
Tabelle 8: Charakteristika zum Aufnahmezeitpunkt	32
Tabelle 9: Periprozedurale Daten	35
Tabelle 10: Ergebnisse nach VARC- Kriterien	37
Tabelle 11: Einfluss der Thrombozytenaggregationshemmung und oralen Antikoagulation	38
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und akutem Nierenversagen	38
Tabelle 13: Mortalität	40
Tabelle 14: Prädiktoren für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten	43
Tabelle 15: Prädiktoren der 1- Jahres Mortalität	44

11. Literaturverzeichnis

Aregger, F.; Wenaweser, P.; Hellige, G. J.; Kadner, A.; Carrel, T.; Windecker, S.; Frey, F. J. (2009): Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 24 (7), S. 2175–2179

Barbosa, Natia de Freitas; Cardinelli, Danilo Martins; Ercole, Flávia Falci (2010): Determinants of Neurological Complications with the Use of Extracorporeal Circulation (ECC). In: *Arq Bras Cardiol*; 95(6): e151-e157

Binder, Ronald K.; Barbanti, Marco; Ye, Jian; Toggweiler, Stefan; Tan, John; Freeman, Melanie et al. (2014): Blood loss and transfusion rates associated with transcatheter aortic valve replacement: recommendations for patients who refuse blood transfusion. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 83 (6), S. E221-6.

Bonow, R. O.; Carabello, B. A.; Chatterjee, K.; Leon, A. C. de; Faxon, D. P.; Freed, M. D. et al. (2006): ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. In: *Circulation* 114 (5), S. e84–e231

Chatterjee, Saurav; Wetterslev, Jørn; Sharma, Abhishek; Lichstein, Edgar; Mukherjee, Debabrata (2013): Association of Blood Transfusion With Increased Mortality in Myocardial Infarction. In: *JAMA Intern Med* 173 (2), S. 132.

Corwin, Howard L.; Carson, Jeffrey L. (2007): Blood transfusion--when is more really less? In: *N. Engl. J. Med.* 356 (16), S. 1667–1669.

- Doyle, Brendan J.; Rihal, Charanjit S.; Gastineau, Dennis A.; Holmes, David R. (2009):** Bleeding, Blood Transfusion, and Increased Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (22), S. 2019–2027.
- Drouet, N. (1994):** Les pratiques transfusionnelles européennes: l'enquête SANGUIS. In: *Cah Anesthesiol* 42 (3), S. 425–428.
- Edwards Lifesciences Corporation (2012):** Neue Optionen für den Aortenklappenersatz. Online verfügbar unter http://ht.edwards.com/scin/edwards/de/sitecollectionimages/products/transcathetervalves/eg3159_asbrochure_german.pdf.
- Elmistekawy, Elsayed; Rubens, Fraser; Hudson, Chris; McDonald, Bernard; Ruel, Marc; Lam, Khanh et al. (2013):** Preoperative anaemia is a risk factor for mortality and morbidity following aortic valve surgery. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 44 (6), S. 1051-5; discussion 1055-6.
- Galas, Filomena Rbg; Almeida, Juliano P.; Fukushima, Julia T.; Osawa, Eduardo A.; Nakamura, Rosana E.; Silva, Carolina Mpdc et al. (2013):** Blood transfusion in cardiac surgery is a risk factor for increased hospital length of stay in adult patients. In: *J Cardiothorac Surg* 8 (1), S. 54.
- Hajjar, Ludhmila A.; Vincent, Jean-Louis; Galas, Filomena R. B. G.; Nakamura, Rosana E.; Silva, Carolina M. P.; Santos, Marilia H. et al. (2010):** Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. In: *JAMA* 304 (14), S. 1559–1567.
- Halliday, Brian P.; Dworakowski, Rafal; Brickham, Beth; Wendler, Olaf; MacCarthy, Philip (2012):** Usefulness of Periprocedural Bleeding to Predict Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. In: *The American Journal of Cardiology* 109 (5), S. 724–728
- Hill, Gary E.; Frawley, William H.; Griffith, Karl E.; Forestner, John E.; Minei, Joseph P. (2003):** Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. In: *J Trauma* 54 (5), S. 908–914.

Huybregts, Rien A. J. M.; Vroege, Roel de; Jansen, Evert K.; van Schijndel, Anne W.; Christiaans, Herman M. T.; van Oeveren, Willem (2009): The Association of Hemodilution and Transfusion of Red Blood Cells with Biochemical Markers of Splanchnic and Renal Injury During Cardiopulmonary Bypass. In: *Anesthesia & Analgesia* 109 (2), S. 331–339

Lung, Bernard; Baron, Gabriel; Butchart, Eric G.; Delahaye, François; Gohlke-Bärwolf, Christa; Levang, Olaf W.; Tornos, Pilar; Vanoverschelde, Jean- Louis; Vermeer, Frank; Boersma, Eric; Ravaud, Philippe; Vahanian, Alec (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. In: *European Heart Journal* 24 (13), S. 1231–1243

Jolicoeur, E. Marc; O'Neill, William W.; Hellkamp, Anne; Hamm, Christian W.; Holmes, David R.; Al-Khalidi, Hussein R. et al. (2009): Transfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. In: *Eur. Heart J.* 30 (21), S. 2575–2583.

Kappetein, Arie Pieter; Head, Stuart J.; Généreux, Philippe; Piazza, Nicolo; van Mieghem, Nicolas M.; Blackstone, Eugene H. et al. (2012): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). In: *Eur J Cardiothorac Surg* 42 (5), S. S45-60.

Kempfert, Jörg; Möllmann, Helge; Walther, Thomas (2012): Symetis ACURATE TA valve. In: *EuroIntervention* 8 (Q), S. Q102–Q109

Kim, Peter; Dixon, Simon; Eisenbrey, A. Bradley; O'Malley, Barbara; Boura, Judy; O'Neill, William (2007): Impact of acute blood loss anemia and red blood cell transfusion on mortality after percutaneous coronary intervention. In: *Clin Cardiol* 30 (10 Suppl 2), S. II35-43

Kinnaird, Timothy D.; Stabile, Eugenio; Mintz, Gary S.; Lee, Cheol Whan; Canos, Daniel A.; Gevorkian, Natalie et al. (2003): Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. In: *Am. J. Cardiol.* 92 (8), S. 930–935

Kodali, Susheel K.; Williams, Mathew R.; Smith, Craig R.; Svensson, Lars G.; Webb, John G.; Makkar, Raj R. et al. (2012): Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. In: *N. Engl. J. Med.* 366 (18), S. 1686–1695

Leon, M. B.; Piazza, N.; Nikolsky, E.; Blackstone, E. H.; Cutlip, D. E.; Kappetein, A. P. et al. (2011): Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. In: *European Heart Journal* 32 (2), S. 205–217

Leon, Martin. B., Smith, Craig R.; Mack, Michael; Miller, Craig; Moses, Jeffrey W. et al (2010): Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. In: *N. Engl. J. Med.* 363 (17), S. 1597–1607

Linder, Matthias (2013): Prädiktoren und klinische Ergebnisse nach Transkather-Aortenklappenimplantation unter Verwendung verschiedener Herzklappenprothesen nach den standardisierten Endpunkten des Valve- Academic Research Consortium. S. 14.

Lynch, Donald R.; Dantzer, David; Robbins, Mark; Zhao, David (2013): Considerations in antithrombotic therapy among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. In: *J Thromb Thrombolysis* 35 (4), S. 476–482

Makkar Raj R., Fontana Gregory P. Jilaihawi Hasan Kapadia Samir Pichard Augusto D. Douglas Pamela S. Thourani Vinod H. Babaliaros Vasilis C. Webb John G. Herrmann Howard C. Bavaria Joseph E. Kodali Susheel Brown David L. Bowers Bruce Dewey Todd M. Svensson Lars G. Tuzcu Murat Moses Jeffrey W. Williams Matthew R. Siegel Robert J. Akin Jodi J. Anderson William N. Pocock Stuart Smith Craig R. Leon Martin B. (2012): Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. In: *N Engl J Med* 366, S. 1696-1704

Murphy, Gavin J.; Angelini, Gianni D. (2006): Indications for blood transfusion in cardiac surgery. In: *Ann. Thorac. Surg.* 82 (6), S. 2323–2334

Nikolsky, Eugenia; Mehran, Roxana; Sadeghi, H. Mehrdad; Grines, Cindy L.; Cox, David A.; Garcia, Eulogio et al. (2009): Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) Trial. In: *JACC Cardiovasc Interv* 2 (7), S. 624–632

- Nuis, Rutger-Jan; Rodés-Cabau, Josep; Sinning, Jan-Malte; van Garsse, Leen; Kefer, Joelle; Bosmans, Johan et al. (2012):** Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. In: *Circ Cardiovasc Interv* 5 (5), S. 680–688
- Nuis, Rutger-Jan; Sinning, Jan-Malte; Rodés-Cabau, Josep; Gotzmann, Michael; van Garsse, Leen; Kefer, Joelle et al. (2013):** Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short- and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. In: *Circ Cardiovasc Interv* 6 (6), S. 625–634
- Pilgrim, Thomas; Stortecky, Stefan; Luterbacher, Fabienne; Windecker, Stephan; Wenaweser, Peter (2013):** Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis. In: *J Thromb Thrombolysis* 35 (4), S. 456–462
- Rao, Sunil V.; Chiswell, Karen; Sun, Jie-Lena; Granger, Christopher B.; Newby, L. Kristin; van de Werf, Frans et al. (2008):** International variation in the use of blood transfusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. In: *Am. J. Cardiol.* 101 (1), S. 25–29
- Rao, Sunil V.; Jollis, James G.; Harrington, Robert A.; Granger, Christopher B.; Newby, L. Kristin; Armstrong, Paul W. et al. (2004):** Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. In: *JAMA* 292 (13), S. 1555–1562
- Rodés-Cabau, Josep (2011):** Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. In: *Nat Rev Cardiol* 9 (1), S. 15–29
- Seiffert, Moritz; Schnabel, Renate; Conradi, Lenard; Diemert, Patrick; Schirmer, Johannes; Koschyk, Dietmar et al. (2013):** Predictors and outcomes after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the valve academic research consortium definitions. In: *Catheter Cardiovasc Interv* 82 (4), S. 640–652.
- Sherwood, Matthew W.; Wang, Yongfei; Curtis, Jephtha P.; Peterson, Eric D.; Rao, Sunil V. (2014):** Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. In: *JAMA* 311 (8), S. 836–843
- Smith, Craig R. M.D Leon Martin B. M.D Mack Michael J. M.D Miller D. Craig M.D Moses Jeffrey W. M.D Svensson Lars G. M.D. Ph.D Tuzcu E. Murat M.D Webb John G. M.D Fontana Gregory P. M.D Makkar Raj R. M.D Williams Mathew M.D Dewey Todd M.D Kapadia Samir M.D Babaliaros Vasilis M.D Thourani Vinod H. M.D Corso Paul**

- M.D Pichard Augusto D. M.D Bavaria Joseph E. M.D Herrmann Howard C. M.D Akin Jodi J. M.S Anderson William N. Ph.D Wang Duolao Ph.D Pocock Stuart J. Ph.D (2011):** Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. In: *N Engl J Med* 364 (23), S. 2187-2198
- Stortecky, S.; Buellesfeld, L.; Wenaweser, P.; Windecker, S. (2012):** Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. In: *Heart* 98 (Suppl 4), S. iv44
- Sündermann, Simon H.; Holzhey, David; Bleiziffer, Sabine; Treede, Hendrik; Falk, Volkmar (2013):** Medtronic Engager™ bioprosthesis for transapical transcatheter aortic valve implantation. In: *EuroIntervention* 9 (S), S. S97–S100
- Tchetche, Didier; van der Boon, Robert M.A; Dumonteil, Nicolas; Chieffo, Alaide; van Mieghem, Nicolas M.; Farah, Bruno et al. (2012):** Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: Insights from the Pooled-RotterdAm-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. In: *American Heart Journal* 164 (3), S. 402–409
- Thoenes, M.; Treede, H.; Franzen, O.; Kirch, W. (2013):** Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) zur Behandlung der Aortenklappenstenose - Aspekte der Versorgungsforschung. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 138 (5), S. 218–222
- Treede, Hendrik (2011):** Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) - Evaluation einer neuen Therapie zur minimal invasiven kathetergestützten Aortenklappenimplantation bei Patienten mit hohem OP-Risiko oder Kontraindikationen zur chirurgischen Therapie. Kumulative Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Herzchirurgie an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg, S. 16–19
- Treede, Hendrik; Rastan, Ardawan; Ferrari, Markus; Ensminger, Stephan; Figulla, Hans-Reiner; Mohr, Friedrich-Wilhelm (2012):** JenaValve. In: *EuroIntervention* 8 (Q), S. Q88–Q93
- Uyttenboogaart, M.; Luijckx, G.-J; Vroomen, P. C. A. J.; Stewart, R. E.; Keyser, J. (2007):** Measuring disability in stroke: relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index. In: *J Neurol* 254 (8), S. 1113–1117
- Vahanian, Alec; Alfieri, Ottavio; Andreotti, Felicita; Antunes, Manuel J.; Barón-Esquivias, Gonzalo; Baumgartner, Helmut et al. (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). In: *Eur J Cardiothorac Surg* 42 (4), S. S1-44

van Mieghem, Nicolas M.; Nuis, Rutger-Jan; Tzikas, Apostolos; Piazza, Nicolo; Schultz, Carl; Serruys, Patrick W.; Jaegere, Peter P. de (2011): Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. In: *EuroIntervention* 7 (2), S. 184–191

Villanueva, Cándid; Colomo, Alan; Bosch, Alba; Concepción, Mar; Hernandez-Gea, Virginia; Aracil, Carles et al. (2013): Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. In: *N. Engl. J. Med.* 368 (1), S. 11–21

Webb, John G.; Wood, David A. (2012): Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60 (6), S. 483–492

Wu, W. C.; Rathore, S. S.; Wang, Y.; Radford, M. J.; Krumholz, H. M. (2001): Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. In: *N. Engl. J. Med.* 345 (17), S. 1230–1236

12. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mir diese Promotionsarbeit ermöglicht haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. H. Reichenspurner, Leiter des Universitäten Herzzentrums Hamburg dafür, dass ich dieses Thema unter seiner Leitung bearbeiten durfte und er durch seine regelmäßigen Studententreffen als Ansprechpartner zur Verfügung stand.

Herrn Prof. Dr. med. H. Treede danke ich insbesondere für das Korrekturlesen und eine gute Betreuung.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Seiffert, der mich jahrelang hervorragend betreut hat, immer für Fragen und Diskussionen zur Verfügung stand und unzählige hilfreiche Tipps gegeben hat. Ich danke Herrn Dr. Seiffert für das mehrfache Korrekturlesen meiner Arbeit und die jederzeit vorhandene Hilfsbereitschaft.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich wie in jedem anderen Abschnitt meines Lebens und Studiums auch hier ganz besonders unterstützt haben.

Ohne diese zahlreiche Unterstützung wäre diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: