

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Allgemeine und interventionelle Kardiologie  
des Universitären Herzzentrums Hamburg  
Direktor Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

## **Einfluss der Anämie auf die klinischen Ergebnisse nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin durch die medizinische Fakultät  
der Universität Hamburg

vorgelegt von

**Andreas Gutwein**

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:  
12.03.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Patrick Diemert

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Kozlik-Feldmann

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

Moritz Seiffert, MD, Lenard Conradi, MD, Andreas Gutwein, BSC, Gerhard Schön, MSC, Florian Deuschl, MD, Niklas Schofer, MD, Nina Becker, BSC, Johannes Schirmer, MD, Hermann Reichenspurner, MD, PhD, Stefan Blankenberg, MD, Hendrik Treede, MD, and Ulrich Schäfer, MD: Baseline anemia and its impact on midterm outcome after transcatheter aortic valve implantation (Catheter Cardiovasc Interv. 2017 Jan;89(1):E44-E52.)

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
2.1 Das Krankheitsbild der Aortenklappenstenose.....	4
2.2 Therapie der Aortenklappenstenose.....	6
2.3 Konventionelle chirurgische Therapie.....	8
2.4 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI).....	10
2.5 Das Krankheitsbild der Anämie .....	12
2.6 Studienlage zum Einfluss der Anämie bei kardiochirurgischen und nicht - kardiochirurgischen Eingriffen.....	14
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
3.1 Studiendesign, Patientenauswahl und TAVI-Prozedur .....	16
3.2 Prospektive Datenerhebung .....	17
3.2.1 Präoperativ erhobene Daten .....	17
3.2.2 Perioperativ erhobene Daten.....	18
3.2.3 Bei Entlassung erhobene Daten .....	18
3.2.4 In der Nachbeobachtung erhobene Daten.....	19
3.3 Datenauswertung .....	19
3.3.1 Definition der Anämie .....	19
3.3.2 Auswertung der erhobenen Daten.....	20
3.3.3 Standardisierte Studienendpunkte nach VARC .....	22
3.3.3.1 Mortalität .....	22
3.3.3.2 Myokardinfarkt.....	23
3.3.3.3 Schlaganfall.....	24
3.3.3.4 Blutung.....	25
3.3.3.5 Akute Niereninsuffizienz.....	26
3.3.3.6 Zugangswegassoziierte Komplikationen .....	27

3.3.3.7	Implantationserfolg der Klappenprothese nach VARC .....	28
<b>4</b>	<b>Ergebnisse der Studie .....</b>	<b>29</b>
4.1	Prävalenz der Anämie und Verteilung der Basisparameter .....	29
4.2	Periprozedurale Ergebnisse .....	35
4.3	30-Tage Sterblichkeit und kurzfristige Nachbeobachtung .....	37
4.4	Mittelfristige Nachbeobachtung .....	42
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Abstract.....</b>	<b>70</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>75</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>76</b>
<b>13</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>77</b>
<b>14</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>

## 1 Fragestellung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation ist eine etablierte Alternative zur konventionellen chirurgischen Therapie bei schwerer Aortenklappenstenose im Fall von Patienten mit hohem und mittlerem OP-Risiko. Die Auswahl der richtigen Patienten für das Verfahren bleibt aufgrund häufig bestehender Komorbiditäten allerdings komplex. Die Anämie bildet eine häufige Nebenerkrankung in diesem Patientenkollektiv, allerdings fehlen Untersuchungen zum Einfluss der Anämie auf die klinischen Ergebnisse nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Die Fragestellung lautete daher im Einzelnen:

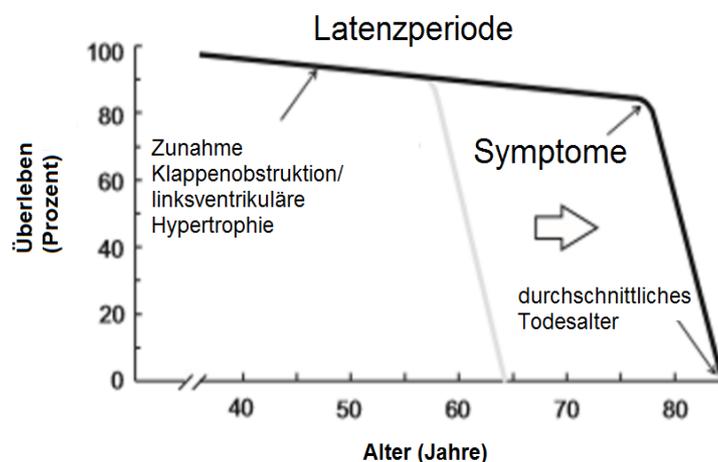
- Welchen Anteil macht die Anämie in der TAVI-Population nach WHO-Definition aus?
- Welche Merkmale und Komorbiditäten weisen Patienten mit einer Anämie auf?
- Welche Risikofaktoren haben einen signifikanten Einfluss auf eine Anämie und in welcher Wechselwirkung stehen sie zueinander?
- Welche periprozeduralen Parameter und Komplikationen sind charakteristisch bei TAVI für die Anämie?
- Welchen Einfluss hat die Anämie neben anderen Risikofaktoren auf das Ergebnis nach TAVI insbesondere auf das Kurz- und Langzeitüberleben?
- Ist die WHO-Definition der Anämie ein passendes diagnostisches Kriterium für Hochrisikopatienten der TAVI-Population oder gibt es präzisere Alternativen?
- Welche therapeutischen Konsequenzen können aus dieser Untersuchung gezogen werden?

Das Ziel dieser Untersuchung war es, durch Klärung der vorangehenden Fragen das zukünftige Patientenselektions- sowie Therapiemanagement zu verbessern.

## 2 Einleitung

### 2.1 Das Krankheitsbild der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AKS) stellt das häufigste erworbene Herzklappen-Vitium in Europa und Nordamerika mit wachsendem Einfluss auf das Gesundheitswesen bei der immer älter werdenden Bevölkerung dar [1]. Zu den wichtigsten Risikofaktoren und häufigsten Komorbiditäten der kalzifizierenden AKS zählen aktive Entzündungs- und Proliferationsprozesse im Rahmen der Arteriosklerose, Diabetes Mellitus II, arterieller Bluthochdruck und Dyslipidämie [2-5]. Typisch für den Verlauf der chronisch progredienten AKS ist eine asymptomatische, stetige Progression über mehrere Jahre [6]. Der vorangehenden asymptomatischen Latenzperiode folgt ein schweres symptomatisches Stadium wie in Abbildung 1 dargestellt [7].



**Abb. 1: Verlauf der Aortenklappenstenose (AKS) ohne Aortenklappenersatz (AKE):** Nach einer Latenzperiode mit stetiger langsamer Progression der AKS versterben >50% der Patienten innerhalb von 2 bis 3 Jahren nach Symptomeintritt [8] (Abb. in Anlehnung an [9]).

Dabei kommt es pathophysiologisch durch die Obstruktion der Aortenklappe zu einer vermehrten Druckbelastung im linken Ventrikel (LV). Eine konzentrische Hypertrophie des LV ist hierauf die Folge. In der Diagnostik der AKS ist die Hypertrophie des linken Ventrikels ein bewährtes Frühzeichen. Die Verknüpfung zwischen dem Anstieg des Druckgradienten gefolgt von der Hypertrophie des LV führen zu einem Circulus Vitiosus. Durch zunehmende Hypertrophie der Herz-

muskulatur und steigendem diastolischen Druck sinkt die Compliance des LV und die diastolische Füllung sowie die systolische Auswurf Funktion. Der folglich zunehmende Sauerstoffbedarf der Herzmuskulatur kann nicht ausreichend gedeckt werden, was sich in einer Angina Pectoris (AP) Symptomatik äußert [8, 10].

Klinisch zeichnet sich eine relevante AKS durch typische Trias aus: Belastungsdyspnoe (50%), AP (35%) und Schwindel bzw. Synkopen (15%). Maligne Arrhythmien und ein plötzlicher Herztod (20%) gehören zu den schwerwiegenden Komplikationen. Bei der Evaluierung der Symptome ist auf das Alter des Patienten und ihre persönliche Aktivität zu achten. Das diagnostische Leitsymptom während der körperlichen Untersuchung ist ein spindelförmiges Systolikum in der Auskultation mit Punctum maximum im 2.-3. Interkostalraum rechts parasternal [6, 8, 11]. Die Echokardiographie ist das Mittel der Wahl zur Beurteilung von Prognose und Schweregrad der AKS [1, 12, 13]. Gemäß den echokardiographischen Parametern wird die AKS in fünf Schweregrade unterteilt (siehe Tab. 1).

	Max. Flussgeschwindigkeit (m/s)	Mittlerer systolischer Druckgradient (mmHG)	KÖF (cm <sup>2</sup> )	Symptome
<b>Normal</b>	< 2,6	2-4	3-4	asymptomatisch
<b>Leichtgradige AKS</b>	2,6-2,9	<25	1,5-2,0	asymptomatisch
<b>Mittelgradige AKS</b>	3-4	25-40	1,0-1,5	meist asymptomatisch
<b>Hochgradige AKS</b>	>4	>40	<1,0	evtl. asymptomatisch
<b>Kritische AKS</b>	>4	>70	<0,6	symptomatisch

**Tab. 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose** (Tab. in Anlehnung an [1]): KÖF: Klappenöffnungsfläche; AKS: Aortenklappenstenose.

Des Weiteren fließen in die Gesamtbeurteilung die Wanddicke des LV, der Grad der Aortenklappenkalzifikation, der Blutdruck sowie die allgemeine Funktionalität mit ein [6, 14]. Die Stressechokardiographie dient im Einzelfall der Demaskierung einer hochgradigen AKS bei divergierenden Befunden [1, 14-16]. Die Prognose der asymptomatischen AKS ist individuell stark variabel und geht mit einem plötzlichen Herztod von ca. <1% pro Jahr einher [1, 17, 18]. Ist die hochgradige AKS

bereits symptomatisch, beträgt die 5-Jahres Überlebensrate lediglich 15% bis 50% [19].

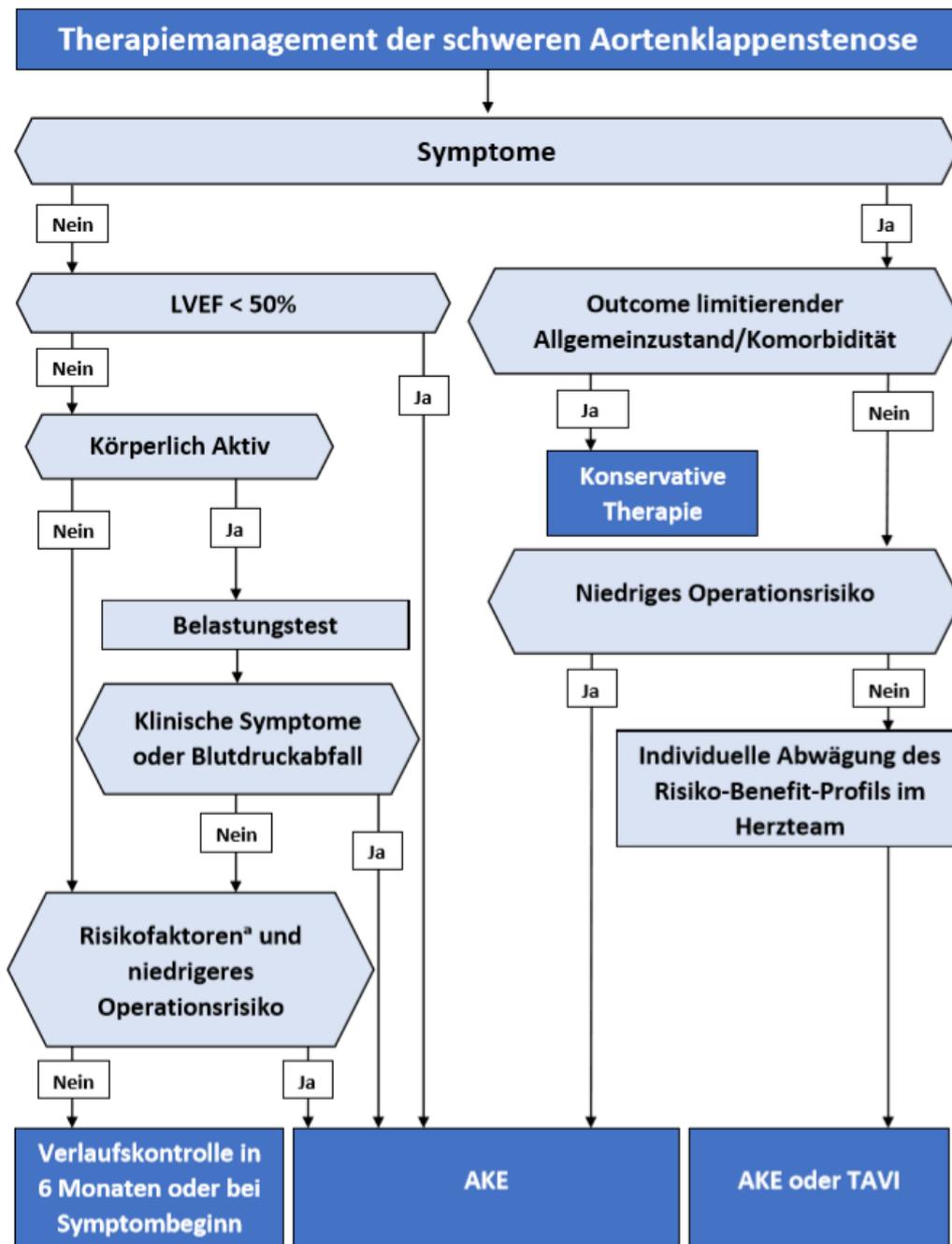
## **2.2 Therapie der Aortenklappenstenose**

Asymptomatische Patienten mit AKS können in Abhängigkeit des Schweregrads konservativ behandelt werden und erfordern aufgrund der starken Abweichung in der Progression eine regelmäßige Verlaufskontrolle. Die sorgfältige Evaluation bedingt neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Echokardiographie mit Beurteilung der hämodynamischen Parameter. In unklaren Fällen ist die Untersuchung um eine Stressechokardiographie und Biomarker zu ergänzen. Bei schwerer asymptomatischer AKS erfolgt die Reevaluation in einem Abstand von sechs Monaten zur ggf. frühzeitigen operativen oder interventionellen Versorgung. Bei signifikanter Aortenklappenkalzifikation und leichter bis mittlerer AKS sollten Kontrollen in einem jährlichen Abstand, bei fehlender Aortenklappenkalzifikation und milder AKS in einem Intervall von zwei bis drei Jahren stattfinden [1, 6].

Das Behandlungsspektrum der symptomatischen AKS umfasst operative und interventionelle Ansätze. Ziel der Therapie ist die Verbesserung der Prognose und/oder Lebensqualität des Patienten sowie die Unterbindung von Komplikationen im Rahmen der AKS. Die medikamentöse Therapie zeigt in randomisierten Studien keinen positiven Einfluss auf die Progression der AKS [20]. Inoperablen Patienten, die auch für eine Klappenintervention nicht in Frage kommen, steht die medikamentöse Therapie nach den Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie zur Verfügung [6, 21].

Der Aortenklappenersatz stellt die definitive Therapie dar und ist das Mittel der Wahl der symptomatischen AKS. Unterschieden wird zwischen dem klassischen chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) mittels Sternotomie sowie dem kathe-

tergestützten Verfahren (TAVI) [6, 22]. Final trifft ein interdisziplinäres Herzteam aus Kardiochirurgen und interventionellen Kardiologen mit dem Patienten eine gemeinsame Entscheidung über die bestmögliche Therapie [1, 6]. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über das Therapiemanagement.



**Abb. 2: Therapiemanagement der AKS nach den ESC/EACTS Leitlinien 2017:** <sup>a</sup>Ein chirurgischer Aortenklappenersatz sollte bei einem der folgenden Faktoren erwogen werden: Spitzenflussgeschwindigkeit >5,5m/s, schwere Klappenkalzifikation und fortschreitende Spitzenflussgeschwindigkeit  $\geq 0,3\text{m/s}$  pro Jahr, alters- und geschlechtsadaptiert signifikant erhöhte Neurohormone ohne andere Erklärung, systolischer Pulmonalarteriendruck >60mmHG; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AKE: chirurgischer Aortenklappenersatz; TAVI: kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Abb. in Anlehnung an [1]).

## 2.3 Konventionelle chirurgische Therapie

Der operative AKE stellt die Standardbehandlung bei hochgradiger AKS dar [6]. Für eine klare Indikation bei schwerer AKS spricht ein deutlich verbessertes Outcome mit regredienter Symptomatik und verlängerter Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber einer konservativen Behandlung [23-25]. Alle symptomatischen Patienten mit schwerer AKS sollten einer frühen Therapie unterzogen werden. Ausgenommen sind Patienten mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr aufgrund von Komorbiditäten und ausbleibender Verlängerung dieser Prognose durch eine Intervention [1]. Ein früh elektiver AKE bei asymptomatischen Patienten kann erwogen werden bei reduzierter EF und niedrigem Operationsrisiko, wenn sich die Symptome der AKS unter Belastung oder Prädiktoren für eine Symptomentwicklung (z.B. Biomarker) zeigen. Ansonsten weicht der AKE dem Prozedere des „watchful waitings“ [1, 26]. Einen Überblick über die Indikationen zur chirurgischen Interventionen gemäß ESC/EACTS Leitlinien 2017 zeigt Abbildung 3.

Der Zugangsweg beim klassischen AKE erfolgt via Sternotomie und ermöglicht zudem die Option zum ACB oder Behandlung weiterer Klappenvitien, während ein isolierter AKE auch mittels der weniger invasiven partiellen Sternotomie durchgeführt werden kann. Zur Auswahl stehen mechanische und biologische Klappenprothesen. Die Wahl der Aortenklappenprothese richtet sich nach dem geschätzten Risiko für antikoagulationsbedingte Blutungen und thromboembolische Ereignisse mit mechanischen Klappen vs. kürzere Langlebigkeit der bioprotetischen Klappen unter Berücksichtigung der individuellen Präferenzen des Patienten [1]. Zur Auswahl stehen u.a. Heterografts aus Schweineaorta, Schweineperikard und Rinderperikard sowie Homografts aus menschlichem Spendergewebe [23, 27].

	Klasse <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Eingriff ist indiziert bei high-gradient AKS (mittlerer Gradient $\geq 40$ mmHg oder maximale Geschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s)	I	B
Eingriff ist indiziert bei low-flow, low-gradient AKS ( $< 40$ mmHg) mit reduzierter LVEF	I	C
Eingriff sollte in Betracht gezogen werden bei low-flow, low-gradient AKS ( $< 40$ mmHg) mit normaler LVEF	IIa	C
Eingriff sollte in Betracht gezogen werden mit low-flow, low-gradient AKS und reduzierter LVEF, insbesondere wenn das CT Calcium Scoring eine schwerwiegende AKS bestätigt	IIa	C
Eingriff sollte nicht vorgenommen werden bei Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten sofern eine Verbesserung der Lebensqualität oder des Überlebens durch den Eingriff unwahrscheinlich sind	III	C

**Abb. 3: Indikationen für eine Intervention bei symptomatischer Aortenklappenstenose nach Empfehlungs- und Evidenzgrad gemäß den ESC/EACTS Leitlinien 2017:** <sup>a</sup>Empfehlungsgrad; <sup>b</sup>Evidenzgrad; AKS: Aortenklappenstenose; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AKE: chirurgischer Aortenklappenersatz (Abb. in Anlehnung an [1])

Das operative Mortalitätsrisiko beim AKE ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Eine Annäherung zur Berechnung des Operationsrisikos ermöglichen Scoresysteme wie z.B. Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality score (STS-PROM) und Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality score (EuroSCORE) [6, 28-30]. Das Langzeitüberleben wird zumeist durch dieselben Risikofaktoren wie bei der 30-Tage Mortalität beeinflusst [31]. Die Sterblichkeit liegt bei isoliertem AKE für AKS bei Patienten  $< 70$  Jahre bei 1-3% und bei ausgewählten Patienten  $> 70$  Jahre bei 4-8% [32-37]. Trotz steigender Komorbiditäten bei älter werdenden Patienten sank in den letzten 2 Jahrzehnten die Mortalitätsrate nach AKE signifikant. Eine Untersuchung des US-Gesundheitsdienstes für ältere Menschen (sog. Medicare) unter Einschluss von 142.488 AKEs (54% mit gleichzeitigem ACB) gab bei hospitalisierten Patienten eine durchschnittliche Mortalitätsrate für AKE von 8,8% an [38]. Laut STS-Datenbank liegt das Mortalitätsrisiko bei isolierter AKE bei 3% und bei kombinierten Eingriffen mit ACB bei 4,5% [35, 39]. Nach erfolgreichem AKE ist die Langzeitüberlebensprognose bei älteren Patienten im Vergleich zur übrigen gleichaltrigen Population beinahe gleichzusetzen. Einen signifikanten Vorteil erzielen jüngere Patienten im Ver-

gleich zur rein konservativen Therapie [6, 35-37, 40, 41]. Durch AKE verändert sich die Prognose der Patienten mit symptomatischer AKS bei einer Sterblichkeit von 50% innerhalb von drei bis fünf Jahren ohne chirurgische Intervention grundlegend [42-44].

## **2.4 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)**

Die TAVI stellt als minimal invasives Verfahren eine vielversprechende Alternative zum operativen AKE bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer AKS dar. Aus randomisierten Studien geht hervor, dass die TAVI dem AKE bei Patienten mit hohem und intermediären operativen Risiko nicht unterlegen und bei transfemoralem Vorgehen z.T. sogar überlegen ist [37, 45-52]. In der PARNTER-2-Cohort-A-Studie ergaben die Endpunkte Mortalität und Schlaganfall, dass Patienten mit mittlerem Risiko keinen signifikanten Nachteil durch TAVI gegenüber einem AKE zu erwarten haben. Auch in der 2-Jahres Nachbeobachtung zeigte die Kaplan Meier Kurve eine Mortalitätsrate von 19,3% (TAVI) und 21,1% (AKE). Weiterhin wies die Studie eine niedrigere Komplikationsrate gegenüber dem AKE auf [37, 45, 47, 53-56]. Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AKS wird eine TAVI aktuell mangels vorhandener Studiendaten nicht empfohlen [1]. Die Aortenklappenimplantation erfolgt mithilfe eines Katheters, wobei ein Ballon oder eine selbstexpandierende Klappenprothese in die native Aortenklappe implantiert wird [37, 47, 57-62]. Die ständige Weiterentwicklung der Prozedur durch die Einführung neuer Prothesendesigns und variablen Größen erbrachte eine signifikant steigende Erfolgsrate mit sinkenden Komplikationen [63-65]. Ein interdisziplinäres Herzteam aus Kardiologen, Herzchirurgen, Anästhesisten, aber auch anderen Spezialisten wie Radiologen berät gemeinsam über die Auswahl des geeigneten Behandlungsverfahrens [6, 66, 67].

Zur Klassifikation der Risikostratifizierung bedient man sich derselben Scores wie

beim Management von AKE: der sog. STS-PROM Score sowie EuroSCORE. Beide Scoresysteme sind ursprünglich zur Einschätzung der 30-Tages Mortalität für den klassischen chirurgischen Eingriff entwickelt worden. Eine Vorhersage zur Langzeitprognose sowie TAVI-spezifischen Komplikationen blieben hierbei unzureichend beurteilbar. Eine evidenzbasierte Weiterentwicklung unter Einschluss weiterer Kriterien wie z.B. New York Heart Association (NYHA) resultierte im EuroSCORE II. Das Ergebnis schlug sich in einer insgesamt verbesserten Aussagekraft nieder [68-70]. Eine Empfehlung zur TAVI-Indikation besteht bei einem STS/EuroSCORE II  $\geq 4\%$  (EuroSCORE I  $\geq 10\%$ ) [1]. Eine Übersicht über weitere zu berücksichtigende Merkmale hinsichtlich der Entscheidung zwischen AKE und TAVI zeigt Abbildung 4.

Kontraindikationen für eine TAVI müssen vor dem Eingriff evaluiert werden. Zum genaueren Vergleich der verschiedenen Therapien und Untersuchungsergebnisse galt die Definition von standardisierten Endpunkten nach TAVI. Dieser Aufgabe hat sich das sog. Valve Academic Research Consortium (VARC) gewidmet [6, 71].

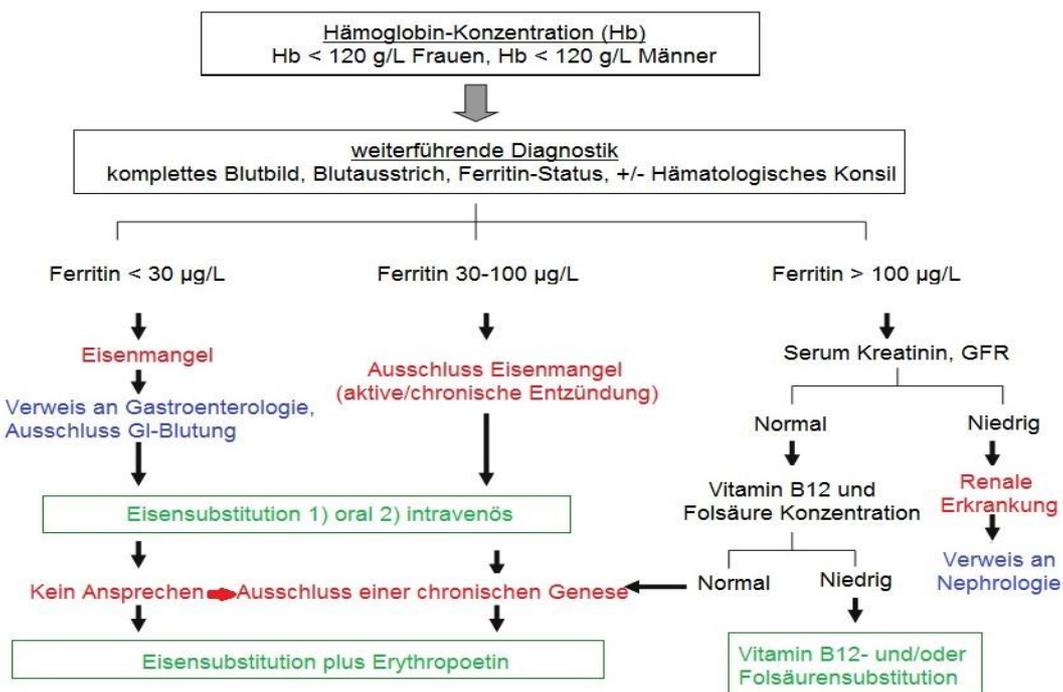
	TAVI bevorzugt	AKE bevorzugt
<b>Klinische Kriterien</b>		
STS/EuroSCORE II <4% (EuroSCORE I <10%) <sup>a</sup>		+
STS/EuroSCORE II ≥4% (EuroSCORE I ≥10%) <sup>a</sup>	+	
Schwere Komorbidität (welche von den Risikoscores nicht adäquat erfasst wird)	+	
Alter <75 Jahre		+
Alter >75 Jahre	+	
Kardiologischer Eingriff in der Vorgeschichte	+	
Allgemeine Gebrechlichkeit (Frailty)	+	
Eingeschränkte Mobilität/Konstitution mit Einschränkung der Rehabilitation nach Intervention	+	
Verdacht auf Endokarditis		+
<b>Anatomische/Technische Kriterien</b>		
Transfemorale Zugang wird bevorzugt	+	
Jeder mögliche Zugang für TAVI eher ungünstig		+
Folgeerscheinungen nach Thoraxbestrahlung	+	
Porzellanaorta	+	
Intakter Koronararterien-Bypass gefährdet durch Sternotomie	+	
Erwartetes Patienten-Prothesen Mismatch	+	
Schwere Thoraxdeformation oder Skoliose	+	
Geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappenannulus		+
Größe des Aortenklappenannulus ungeeignet für TAVI		+
Morphologie der Aortenwurzel unpassend für TAVI		+
Morphologie der Aortenklappe unpassend für TAVI (Bikuspid, Schweregrad der Kalzifikation)		+
Thrombus in Aorta oder linkem Ventrikel		+
<b>Kardiologische Kriterien nebst einer Aortenklappenstenose welche eine begleitende Intervention berücksichtigen sollten</b>		
Schwere KHK welche einer ACB bedarf		+
Schweres primäres Mitralklappenventrium welches chirurgisch korrigiert werden könnte		+
Schweres Trikuspidalklappenventrium		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Septale Hypertrophie mit Bedarf zur Myektomie		+

**Abb. 4: Übersicht über die zu berücksichtigenden Merkmale hinsichtlich der Entscheidung zwischen AKE und TAVI:** <sup>a</sup>Auch wenn im EuroSCORE I die 30-Tage-Sterblichkeit deutliche überschätzt wird und durch den EuroSCORE II ersetzt werden sollte, wird der EuroSCORE I hier zum besseren Vergleich mit vielen anderen TAVI-Studien aufgeführt. ACB: Aortokoronare Bypass-Operation; AKS: Aortenklappenstenose; EuroSCORE: logistic European system for cardiac operative risk evaluation; KHK: Koronare Herzkrankheit; TAVI: kathetergestützter Aortenklappenersatz; STS- PROM: Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality (kalkuliertes Mortalitätsrisiko) (Abb. in Anlehnung an [1]).

## 2.5 Das Krankheitsbild der Anämie

Die Anämie wurde durch die World Health Organization (WHO) im Jahr 1968 als reduzierter Hämoglobinwert (Hb) <13g/dL (8,1mmol/L) bei Männern und Hb <12g/dL (7,5mmol/L) bei Frauen definiert [72]. Die Inzidenz ist altersabhängig und betrifft nach WHO-Definition >10% der >65-Jährigen sowie >20% der >85-

Jährigen [73]. Die Genese der Anämie ist vielfältig [74]. Die häufigste Ursache ist ein chronischer Eisenmangel [75, 76]. Pathophysiologisch führen eine reduzierte Blutoxygenierung sowie Blutverdünnung zur Gewebshypoxie. Die Folgen sind bei zunehmender Schwere Organversagen und Mortalität [77]. Eine hierarchische Umverteilung der Sauerstoffzufuhr für lebenswichtige Organe garantiert auch bei niedrigem Hb 35 bis 40g/L eine normale Gewebsoxygenierung [78-80]. Klinische Leitsymptome sind u.a. Zyanose, Petechien, Hepatosplenomegalie und allgemeine körperliche Schwäche [81]. Zur laborchemischen Basisdiagnostik zählt neben dem Differentialblutbild die Erythrozytenanzahl, Ferritin, Transferrin und Eisen, wobei das Spektrum um Vitamin B12, Folsäure und Retikulozytenzahl erweitert wird (siehe Abbildung 5) [82].



**Abb. 5: Diagnostik und Therapiemanagement bei präoperativer Anämie nach den NATA Richtlinien 2010:** NATA: Network for Advancement of Transfusion Alternatives (Abb. in Anlehnung an [83]).

Zahlreiche Studien belegen, dass die Anämie und ihre Therapie in den verschiedensten Patientenpopulationen einen signifikanten Einfluss auf Mortalität und Morbidität haben [78-80, 84, 85]. Die chronische Anämie gilt bspw. als Risiko für die akute intraoperative Anämie mit Organversagen von Gehirn, Niere und

Herz. Eine Therapie mittels Bluttransfusion kann – vermutlich aufgrund inflammatorischer Prozesse von Lunge, Niere und Immunsystem – allerdings ebenfalls mit einem komplikativen Verlauf einhergehen [86-88]. Eine restriktive Bluttransfusionsstrategie wird daher generell bevorzugt. Ein Substratmangel an Eisen, Vitamin B12 oder Folsäure kann oftmals suffizient oral substituiert werden. Bei schwerem Eisenmangel kann die Therapie ab einem Hb von 9g/dL bis 10g/dL um Erythropoetin (EPO) erweitert werden [89-91]. Die Indikation zur Bluttransfusion besteht bei aktuellen Leitlinien ab einem Hb <10g/L, bei kardial vorerkrankten Patienten verschiebt sich die Grenze um einen Hb <8g/dL [92].

## **2.6 Studienlage zum Einfluss der Anämie bei kardiochirurgischen und nicht - kardiochirurgischen Eingriffen**

Neben den zahlreichen Komorbiditäten auf das Outcome nach TAVI wird die präprozedurale Anämie mit Einfluss auf das Kurz- sowie Langzeitüberleben in ca. der Hälfte der Patienten beobachtet [93-95]. Die Anämie zählt zu einem unabhängigen Risikofaktor für ein negatives Outcome in kardiochirurgischen sowie nicht-kardiochirurgischen Eingriffen [79, 80, 84]. Die Niereninsuffizienz (NI) ist hierbei in zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen vertreten, wobei eine gegenseitige negative Beeinflussung mit der Anämie beobachtet werden kann. So konnte bei Patienten mit AKE die präoperative Anämie als unabhängiger Prädiktor für eine postoperative renale Dysfunktion evaluiert werden [96]. Ebenso zeigte eine Untersuchung bei der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA), dass die Anämie ein signifikantes Risiko für ein akutes Nierenversagen (ANV) ist [97]. Diverse Studien weisen eine Assoziation zwischen einer präoperativen Anämie und ihrem Einfluss auf Mortalität und Morbidität sowie deren Therapie bei kardiochirurgischen sowie nicht-kardiochirurgischen Eingriffen nach [78-80, 84].

Zum Einfluss der präoperativen Anämie bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen

gehört eine Single-Center Kohortenstudie von Beattie et al. [84] unter Einschluss von 7.759 Patienten zwischen 2003-2006. Mit einer Prävalenz der Anämie bei ca. einem Drittel der Patienten nach WHO-Definition, zeigte diese Patientengruppe eine signifikant höhere Sterblichkeit innerhalb 90 Tage postoperativ ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren belegt die Studie, dass anämische Patienten den Risiken einer höheren Transfusionsrate deutlich häufiger ausgesetzt waren (sog. „second hit“ Hypothese) [84]. Andere Studien identifizierten die präoperative Anämie als unabhängigen Prädiktor mit negativem Einfluss bei den kardiochirurgischen Eingriffen [98-100]. In einer retrospektiven Multicenter Untersuchung an sieben Spitälern unter Einschluss von 3.500 Patienten wird dieser Zusammenhang von Karkouti et al. [79] weiter untermauert. Ein Viertel dieser Patienten wies vor dem kardiochirurgischen Eingriff eine Anämie nach WHO-Definition auf. Das Ergebnis dieser Studie weist ein deutlich höheres Risiko für Komplikationen wie Schlaganfall, ANV und gastrointestinale Blutung im Vergleich von präoperativ anämischen Patienten vs. nicht anämischen Patienten auf (OR 3,6, 95% CI 2,7-4,7,  $p < 0,001$ ) [79]. In der Multicenter Studie von Kulier et al. [80] wurde der Effekt eines erniedrigten präoperativen Hämoglobins sowie Komorbiditäten auf das postoperative Outcome nach Aortokoronarer Bypass-Operation untersucht. Unter Einschluss von 5.065 Patienten an 70 Institutionen weltweit führte ein Hämoglobinwert  $< 11 \text{g/dl}$  bei Patienten mit einem EuroSCORE  $\geq 4$  ( $n=2.750$ ) zu einem signifikantem Anstieg von Mortalität und Morbidität ( $p < 0,001$ ). Es fehlte jedoch eine genaue Untersuchung zum Einfluss der präoperativen Anämie auf die klinischen Ergebnisse nach der Transkatheter-Aortenklappenimplantation bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign, Patientenauswahl und TAVI-Prozedur**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, deskriptive und unizentrisch am Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführte Untersuchung. Im Zeitraum von März 2008 bis September 2014 wurden 1.201 konsekutive Patienten mit nativer Aortenklappenstenose mittels TAVI behandelt und in die Untersuchung eingeschlossen. Die Evaluation und Patientenselektion erfolgte im interdisziplinären Herzteam.

Vor und nach dem TAVI-Eingriff wurden bis zur Entlassung die im Blutbild erhobenen Daten der Patienten gesammelt. Eine Anämie wurde anhand der Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert und bestand bei einem Hämoglobin Wert von <12 g/dL bei weiblichen und <13 g/dL bei männlichen Patienten. Patienten, bei denen zum Untersuchungsstartpunkt eine Anämie festgestellt wurde, wurden mit Patienten verglichen, die gemäß der WHO nicht unter einer Anämie litten.

Die präoperative Vorbereitung umfasste eine Diagnostik mittels kontrastmittelverstärkter Mehrschicht-Computertomographie, Transösophageale Echokardiographie sowie Koronarangiographie. Die TAVI-Prozedur wurde wie zuvor beschrieben angewandt. Das interdisziplinäre Herzteam aus Kardiologen und Kardiochirurgen führte die Eingriffe unter lokaler- oder Allgemeinnarkose durch. Genutzt wurden dabei Edwards Sapien oder Sapien XT (Edwards Lifescience, Irvine, CA), JenaValve (JenaValve Technology GmbH, München), Medtronic CoreValve und Engager (Medtronic, Minneapolis, MN) oder Symetis Acurate (Symetis SA, Ecublens, Schweiz) Transkatheter-Herzklappen Prothesen durch Transfemorale oder Transapikale Zugänge. Die aktivierte Gerinnungszeit wurde während des Eingriffs über 250 Sekunden gehalten. In einigen Fällen wurde am Ende der Prozedur eine Heparin-Umkehr mit Protamin durchgeführt. Als gerinnungshemmende

Therapie im Anschluss an TAVI wurden täglich 100mg Aspirin oder eine vorübergehende duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie mit zusätzlich 75mg Clopidogrel täglich bei einigen ausgewählten Patienten eingesetzt. Patienten, die mittels oraler Antikoagulation behandelt wurden, erhielten zur Überbrückung niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes Heparin und setzten die orale Antikoagulation im Anschluss an die Prozedur weiter fort.

## **3.2 Prospektive Datenerhebung**

### **3.2.1 Präoperativ erhobene Daten**

Die präoperative Datenerhebung umfasste folgende Parameter:

- Allgemeine- und Medikamentenanamnese
- Klinische Untersuchung
- Laborparameter
- 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG)
- Kardiopulmonale Symptome
- Laborchemische Untersuchungen auf Komorbiditäten, Allgemeinzustand und Blutgerinnung
- Einteilung in die New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation
- Koronarangiographie zur Beurteilung der Koronararterien
- Computertomographie (CT) zur Evaluation des aortalen Kalzifizierungsgrades und der Anatomie der Femoralarterien
- Transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie TEE zur Erfassung herzspezifischer Parameter wie Pumpfunktion, Herzhöhliendiameter, transvalvuläre Druckgradienten, Klappenöffnungsflächen, Aortenannulusdiameter, Klappeninsuffizienzen sowie Klappenstenosen
- Risikoprädiktion: logistischer EuroSCORE, EuroSCORE 2, STS-PROM

### **3.2.2 Perioperativ erhobene Daten**

Zur perioperativen Datenerhebung gehörten neben der Art des Zugangs und des verwendeten Zugangssystems auch die OP-Dauer, die Durchleuchtungszeit, die Größe der implantierten Prothesenklappe, die eingesetzte Kontrastmittelmenge sowie der Einsatz einer vorherigen Ballonvalvuloplastie. Außerdem wurden die unmittelbar nach Implantation mittels TEE und Angiographie erhobenen Parameter zur Klappenfunktion protokolliert. Erfasst wurde der transvalvuläre Druckgradient, die linksventrikuläre Funktion, die Klappenöffnungsfläche und dessen Insuffizienzgrad. Des Weiteren wurden der Operationsverlauf und der Einsatz bestimmter Gefäßverschlusssysteme wie des ProStar XL (Abbott Vascular, Abbott Park, USA) dokumentiert. Um einen Überblick über das kardiovaskuläre Risiko zu behalten wurde außerdem protokolliert, ob innerhalb der 30 Tage vor TAVI oder auch während der TAVI- Prozedur eine perkutane transluminale Koronarangioplastie stattgefunden hatte.

### **3.2.3 Bei Entlassung erhobene Daten**

Zum Entlassungszeitpunkt wurden folgende Daten erhoben: die Verweildauer des Patienten auf der Akut- sowie der Intensivstation, der Serumkreatininspiegel bei Entlassung, der Spitzenkreatininspiegel binnen 72 Stunden und sieben Tagen inklusive des absoluten Anstiegs in Abhängigkeit zum Ausgangswert nach OP sowie der Serumkreatinindurchschnittswert.

Ferner wurde die Prothesenfunktion mittels erneuter TTE wiederholt evaluiert. Darüber hinaus wurde die Anzahl eventuell erhaltener Blutprodukte erfasst. Ein 12-Kanal Ruhe EKG zum Entlassungszeitpunkt war ebenfalls Bestandteil der Datenerhebung. Weiterhin 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. Die

Dokumentation des stationären Verlaufs erfolgte mit besonderer Berücksichtigung der Komplikationen definiert nach den VARC-Kriterien. Bei der Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurde differenziert zwischen einer periprozeduralen oder einer innerhalb von 24 Stunden nach TAVI erfolgten Bluttransfusion. Außerdem wurde die medikamentöse Antikoagulation bzw. die antithrombozytäre Medikation zum Entlassungszeitpunkt festgehalten. Abschließend wurde der NYHA-Status sowie gegebenenfalls besondere Vorkommnisse wie Nachblutungen, Pneumonien oder Verlegungen neu evaluiert und dokumentiert.

### **3.2.4 In der Nachbeobachtung erhobene Daten**

Nach der Entlassung aus dem Universitären Herzzentrum in Hamburg wurden die ersten Daten nach 30 Tagen erhoben. Dabei wurden die Ergebnisse aus EKG und TTE erfasst sowie die NYHA-Klassifikation erneut erhoben. Zur Nachbeobachtung gehörte die Dokumentation aller nach VARC-Kriterien definierten Komplikationen und bei Versterben des Patienten die Protokollierung der Todesursache. Nach der 30-Tage-Nachkontrolle erfolgten die nächsten Routinekontrollen zuerst halbjährig und dann jährlich entweder in der Ambulanz des Universitären Herzzentrums in 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 294 Tage.

## **3.3 Datenauswertung**

### **3.3.1 Definition der Anämie**

Eine Anämie wurde anhand der Kriterien der WHO definiert und bestand bei einem Hämoglobin Wert von <12 g/dL bei weiblichen und <13 g/dL bei männlichen Patienten. Patienten, bei denen eine Anämie festgestellt wurde, wurden mit Patienten verglichen, die gemäß der WHO nicht unter einer Anämie litten.

### 3.3.2 Auswertung der erhobenen Daten

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Analyse auf Grundlage von Daten der vom Universitätszentrum Hamburg durchgeführten Untersuchung mit konsekutiven Patienten erhoben. Alle relevanten Basisparameter, Prozeduren sowie Daten der Nachbereitung wurden in einer speziellen Datenbank zusammengetragen. Die Ergebnisanalyse wurde gemäß den Endpunkten, wie im folgenden Abschnitt (2.3.3) definiert, vorgenommen. Die Indikation zur Bluttransfusion erfolgte im Ermessen des behandelnden Arztes. Institutionelle Leitlinien empfehlen indes eine Transfusion bei einem Serum Hämoglobin Wert von  $<8$  g/dL. Im Anschluss an die Krankenhausentlassung wurden die Daten der Nachuntersuchung durch direkte Kontrollen am Herzzentrum oder durch niedergelassene Kardiologen erhoben. Wenn keine Nachkontrolle möglich war, wurde das Personenstandregister zur Hilfe genommen, um den Verbleib des Patienten zu klären. Die Dauer der medianen Nachbeobachtungszeit betrug 294 Tage (Interquartilsabstand (IQR) 56-789 Tage).

Kategoriale Variablen wurden als prozentuale Angaben dargestellt; kontinuierliche Variablen als Interquartilsabstand (IQR). Diese wurden verglichen mit dem  $\chi^2$ -, Kruskal-Wallis- oder Mann-Whitney-U-Test. Um Prädiktoren für eine Anämie zu ermitteln, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden danach schrittweise – vom größten p-Wert beginnend – einzelne Parameter aus dem Modell entfernt, deren Signifikanzniveau bei  $p \geq 0,1$  lag. Die in der Regressionsanalyse enthaltenen Basisvariablen waren Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes Mellitus, Schlaganfall, periphere Gefäßerkrankungen, Magen-Darm-Blutung, Maligne Erkrankungen, koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, ACB, PCI innerhalb von 30 Tagen, Vorhofflimmern, Serumkreatinin, NYHA-Klasse, pulmonale Hypertonie, schwere Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, logistischer Euro-SCORE und Blutarmut oder kontinuierliche Hämö-

globinwerte. Periprozedurale Variablen, die zu der logistischen Regression hinzugefügt wurden, waren Zugänge, Aortenklappeninsuffizienz, Bluttransfusion, Blutungen und Zugangskomplikationen, akutes Nierenversagen, Schlaganfall, Herzinfarkt sowie Implantation eines permanenten Schrittmachers. Die Kaplan Meier Überlebenskurve wurde geschätzt und graphisch dargestellt, um die unterschiedlichen Überlebenszeiten zwischen den Gruppen aufzuzeigen. Um den Einfluss verschiedener Kovariablen auf die Überlebensdauer zu testen, wurde eine Cox Regression durchgeführt und die Ergebnisse (Hazard-Ratio, Konfidenzintervalle und p-Werte) mittels Forest plots visualisiert. Die p-Werte wurden ohne Korrektur für mehrfache Testdurchläufe angezeigt. Das statistische Signifikanzlevel wurde auf einen zweistelligen p-Wert von  $<0,05$  festgesetzt. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Statistikpakets R Version 3.1.2 und der SPSS Statistics Version 22 durchgeführt.

### 3.3.3 Standardisierte Studienendpunkte nach VARC

Um eine Vergleichbarkeit der zahlreichen Untersuchungen bezüglich der Transkatheter-Aortenklappenimplantation zu gewährleisten, wurde eine einheitliche Definition der Komplikationen durch das Valve Academic Research Consortium (VARC) festgelegt. Im Jahr 2012 erfolgte eine Überarbeitung dieser Definitionen [101]. Im Folgenden werden einige relevante Komplikationen und ihre Definition nach VARC erläutert.

#### 3.3.3.1 Mortalität

Nach VARC wird die allgemeine Mortalität in kardiovaskuläre sowie nicht-kardiovaskuläre Mortalität unterteilt [101].

Kardiovaskuläre Mortalität	Nicht kardiovaskuläre Mortalität
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod durch Myokardinfarkt, Herzbeutel-tamponade</li> <li>• Lungenembolie, Aortenruptur, Aneurysma,</li> <li>• Alle TAVI-Prozedur bedingten Komplikationen</li> <li>• Plötzlicher bzw. nicht beobachteter Tod</li> <li>• Tod unklarer Genese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeder Tod, dessen primäre Ursache <u>nicht</u> im kardiovaskulären Bereich liegt wie z.B. Trauma, Selbstmord</li> </ul>

**Tab. 2: Kardiovaskuläre sowie nicht-kardiovaskuläre Mortalität nach VARC** (Tab. in Anlehnung an [101]).

### 3.3.3.2 Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt wird in zeitlicher Relation zur Klappenimplantation in 2 Gruppen unterteilt. Es wird zwischen dem periprozeduralen Myokardinfarkt ( $\leq 72\text{H}$  nach TAVI-Prozedur) und dem spontanen Myokardinfarkt ( $>72\text{H}$  nach TAVI-Prozedur) unterschieden [101].

Periprozeduraler Myokardinfarkt ( $\leq 72\text{H}$ )	Spontaner Myokardinfarkt ( $>72\text{H}$ )
Neue Ischämie-Zeichen wie z.B. ST-Hebung, pathologische Q-Wellen <u>und</u> erhöhte Herzenzyme (vorzugsweise CK-MB), bei einer Erhöhung des Normwerts um das 5-fache des CK-MBs bzw. 15-fache des Troponins	<p><u>Eines</u> der folgenden Kriterien in Verbindung mit erhöhten Herzenzymen als Zeichen der Ischämie muss gegeben sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischämie-Symptome</li> <li>• Ischämie-Zeichen im EKG</li> <li>• Bilddiagnostik von geschädigtem Myokard</li> <li>• Plötzlicher Herztod</li> <li>• Zeichen eines akuten Myokardinfarkts in der Pathologie</li> </ul>

**Tab. 3: Definition des Myokardinfarkts nach VARC** (Tab. in Anlehnung an [101]).

### 3.3.3.3 Schlaganfall

Die in unserer retrospektiven Untersuchung vorliegende Datenbank orientierte sich an der ursprünglichen Definition des Schlaganfalls. Hierbei wurde neben Transitorische Ischämische Attacke (TIA) in Minor und Major Stroke unterteilt. Der Minor Stroke klassifizierte sich durch  $<2$  Punkte in der modifizierten Ranking-Skala (mRS), während ab  $>2$  Punkten d.h. bei schwerer Beeinträchtigung oder Tod infolge des Schlaganfalls von einem Major Stroke gesprochen wird. Die VARC-2 Definition empfiehlt hingegen die Kategorisierung in disabling (Beeinträchtigung) und nondisabling (keine Beeinträchtigung) Stroke [101].

Disabling Stroke	Nondisabling Stroke
90 Tage nach Schlaganfall: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math>mRS oder ein Anstieg um <math>&gt;1</math>mRS bei bereits stattgehabtem Schlaganfall</li> </ul>	90 Tage nach Schlaganfall: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt;2</math>mRS oder kein Anstieg um <math>&gt;1</math>mRS bei bereits stattgehabtem Schlaganfall</li> </ul>

**Tab. 4: Definition des Schlaganfalls nach VARC** (Tab. in Anlehnung an [101]); mRS: modifizierte Ranking Skala.

### 3.3.3.4 Blutung

Trotz einer angepassten Definition der Blutung nach BARC (Bleeding Academic Research Consortium) für Patienten bei antithrombotischer Therapie wurde entschieden, bei guter Vorhersagekraft der bisherigen Definition keine Veränderung in VARC-2 vorzunehmen [101].

Lebensbedrohliche oder beeinträchtigende Blutung	Schwere Blutung (Major)	Leichte Blutung (Minor)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einblutung in beeinträchtigende Organe z.B. intrakraniell, intraspinal</li> <li>• Blutung mit therapiebedürftiger Hypotension</li> <li>• Abfall des Hämoglobins um <math>\geq 5\text{g/dL}</math></li> <li>• Transfusion von <math>\geq 4\text{EKs}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall des Hämoglobins um mindestens <math>3\text{g/dL}</math></li> <li>• Transfusion von 2-3EKs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle erwähnungsbedürftigen Blutungen, die jedoch nicht die Kriterien der Major bzw. lebensbedrohlichen Blutung erfüllen</li> </ul>

**Tab. 5: Definition der Blutungskomplikation bei TAVI nach VARC** (Tab. in Anlehnung an [101]).

### 3.3.3.5 Akute Niereninsuffizienz

In der Definition der akuten Niereninsuffizienz nach den VARC-Kriterien hat sich der Überwachungszeitraum von bis zu 72H auf bis zu sieben Tage verlängert [101].

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Änderungen des Serumkreatinins bis sieben Tage postoperativ (Ein Anstieg des Serumkreatinins muss innerhalb von 48H erfolgen)	Anstieg des Serumkreatinins um 150%-199% oder $\geq 0,3\text{mg/dL}$ oder Urinausscheidung $<0,5\text{mL/kg/H}$ für $>6\text{H}$ aber $<12\text{H}$	Anstieg des Serumkreatinins 200%-299% oder Urinausscheidung $<0,5\text{mL/kg/H}$ für $>12\text{H}$ aber $<24\text{H}$	Anstieg des Serumkreatinins um $>300\%$ oder $\geq 4,0\text{mg/dL}$ mit einem akuten Anstieg von mindestens $0,5\text{mg/dL}$ oder Urinausscheidung $<0,3\text{mL/kg/H}$ für $\geq 24\text{H}$ oder Anurie für $\geq 12\text{H}$

**Tab. 6: Definition des akuten Nierenversagens nach VARC** (Tab. in Anlehnung an [101]).

### 3.3.3.6 Zugangswegassoziierte Komplikationen

Da viele vaskuläre bzw. zugangswegassoziierte Komplikationen im Rahmen einer TAVI in einer therapiebedürftigen Blutung resultieren, empfiehlt das Valve Academic Research Consortium hier eine genaue Dokumentation aller Ereignisse [101].

Major Komplikation	Minor Komplikation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche Dissektion, Aneurysma oder Ruptur der Aorta oder linksventrikuläre Perforation etc. mit beeinträchtigendem, lebensbedrohlichem bis tödlichem Outcome bzw. schwerer Blutung nach VARC</li> <li>• Irreversible Endorganschäden</li> <li>• Ungeplante Interventionen oder Operationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche Dissektion, Aneurysma oder Ruptur der Aorta oder linksventrikuläre Perforation etc. mit nicht beeinträchtigendem, lebensbedrohlichem bis tödlichem Outcome bzw. schwerer Blutung nach VARC</li> <li>• Therapierbare Endorganschäden ohne Amputation</li> <li>• Fehlende Blutstillung im Bereich der Arteriotomie bei Versagen des perkutanen Verschlussmechanismus, welche einer alternativen Therapiestrategie bedarf (Ausgenommen: manuelle Kompression oder endovaskuläre Ballontherapie)</li> </ul>

**Tab. 7: Definition der Zugangswegassoziierten Komplikationen nach VARC** (Tab. in Anlehnung an [101]).

### 3.3.3.7 Implantationserfolg der Klappenprothese nach VARC

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

1. Kein Versterben während der Implantationsprozedur
2. Korrekte anatomische Positionierung einer Prothese
3. Kein Prothesen-Patienten-Mismatch
4. Mittlerer Aortenklappengradient  $<20\text{mmHG}$  oder systolische Spitzenflussschwindigkeit  $<3\text{m/s}$
5. Keine schwere bis mittelgradige Insuffizienz der Prothese

**Tab. 8: Definition des Implantationserfolgs der Klappenprothese nach VARC** (Tab. in Anlehnung an [101]).

## 4 Ergebnisse der Studie

### 4.1 Prävalenz der Anämie und Verteilung der Basisparameter

In unserer untersuchten TAVI-Population (n=1.201) war die Anämie gemäß der WHO Definition bei insgesamt 59% der Patienten prävalent, wobei die Anämie in 86,1% normozytisch, in 7,5% mikrozytisch und in 6,4% makrozytisch war. Weiterhin zeigte sich ein Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Verteilung der Anämie. So war im männlichen Patientenpool die Anämie mit einem Anteil von 65% häufiger vertreten als unter den Frauen mit 53,4% (Abb.6-8).

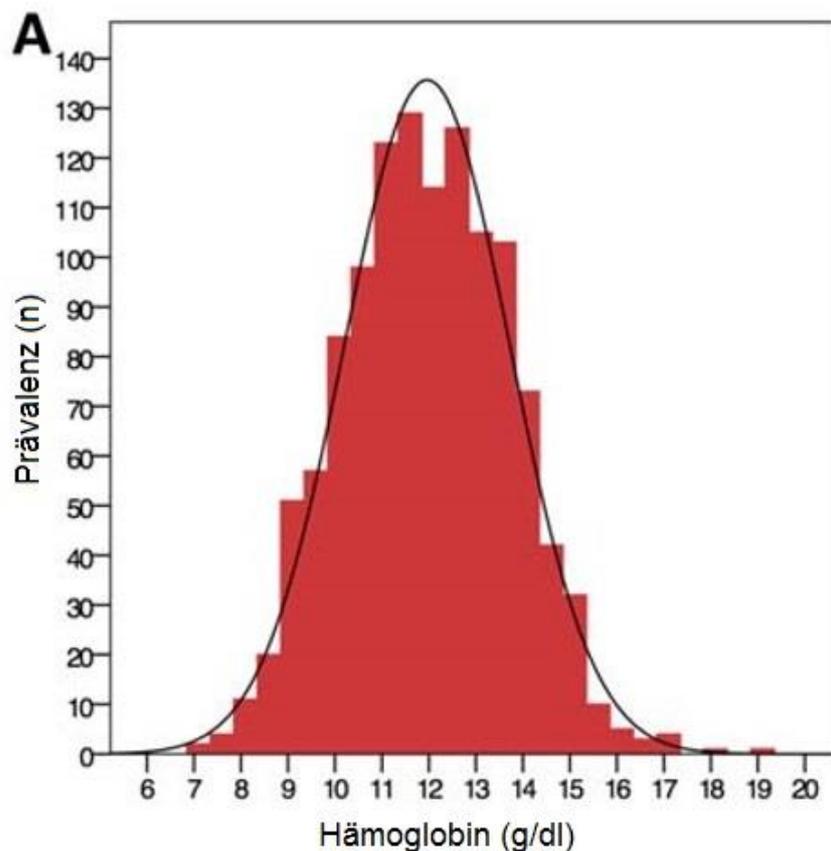


Abb. 6: Anämie vor TAVI. A: Hämoglobinspiegel in weiblichen und männlichen Patienten.

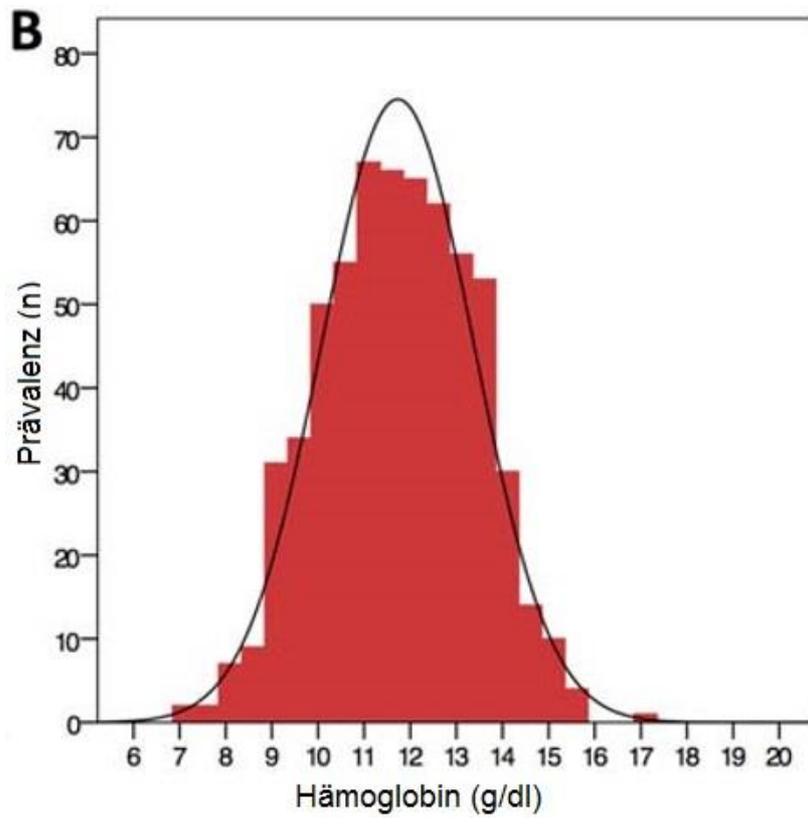


Abb. 7: Anämie vor TAVI. B: Hämoglobinspiegel in weiblichen Patienten.

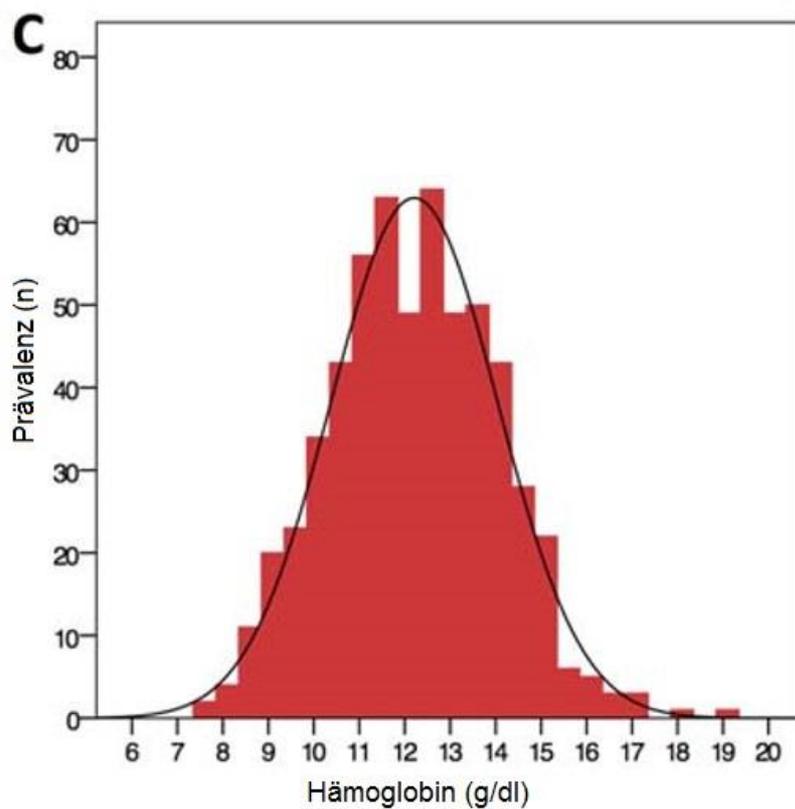


Abb. 8: Anämie vor TAVI. C: Hämoglobinspiegel in männlichen Patienten.

Die präoperativen Basisparameter zeigten für folgende Parameter einen nachweisbaren Unterschied in der Verteilung der Population Anämie (n=491) vs. keine Anämie (n=707). Patienten mit einer Anämie hatten eine vermehrte Dokumentation zerebrovaskulärer Ereignisse in der medizinischen Vorgeschichte (19,9% vs. 13,6%,  $p=0,005$ ) und waren zumeist männlichen Geschlechts (53,3%,  $p<0,001$ ). Sie wiesen eine deutlich höhere Rate an Diabetes Mellitus auf (33,7% vs. 25,7%,  $p=0,003$ ), obwohl Patienten mit einer Anämie einen im Schnitt leicht geringeren BMI (26,0 kg/m<sup>2</sup> vs. 26,8 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,002$ ) hatten. Vorangegangene Magen-Darm-Blutungen (11,3% vs. 3,5%,  $p<0,001$ ) waren ebenfalls häufiger vertreten in dieser Gruppe. Des Weiteren zeigten Patienten mit einer Anämie eine signifikant erhöhte Frequenz an zurückliegenden Herzinfarkten (20,2% vs. 14,1%,  $p<0,001$ ) und schwerer pulmonaler Hypertonie (24,2% vs. 14,2%,  $p<0,001$ ). Zusätzlich waren diese Patienten – aufgrund der oftmals begleitenden Niereninsuffizienz – signifikant häufiger dialysepflichtig (5,9% vs. 2%,  $p<0,001$ ) bei im Schnitt jedoch nur leicht erhöhtem Serumkreatinin (1,2 mg/dl vs. 1,0 mg/dl,  $p<0,001$ ). Als Teil der präoperativen Basisparameter, wurden die bis dato zur Verfügung stehenden Risiko-Kalkulationsmodelle Euro-SCORE und STS-PROM mit eingeschlossen. Beide Modelle spiegeln einen negativen Einfluss der Anämie in ihrer Vorhersagekraft wieder. So haben Patienten mit einer Anämie ein höheres Mortalitätsrisiko im berechneten STS-PROM (6,0% vs. 5,1%,  $p<0,001$ ) gegenüber der Population ohne Anämie. Dies gilt auch für das Operationsrisiko, ermittelt durch den Euro-SCORE (18,1% vs. 15,8%,  $p<0,001$ ). Eine geminderte Herzleistung erscheint in der Anämie-Gruppe ebenfalls häufiger frequentiert bei einer NYHA-Klassifikation >III (17,4% vs. 13,5%,  $p=0,065$ ) sowie LVEF <45% (22,3% vs. 17,8%,  $p=0,055$ ) (Tab. 9).

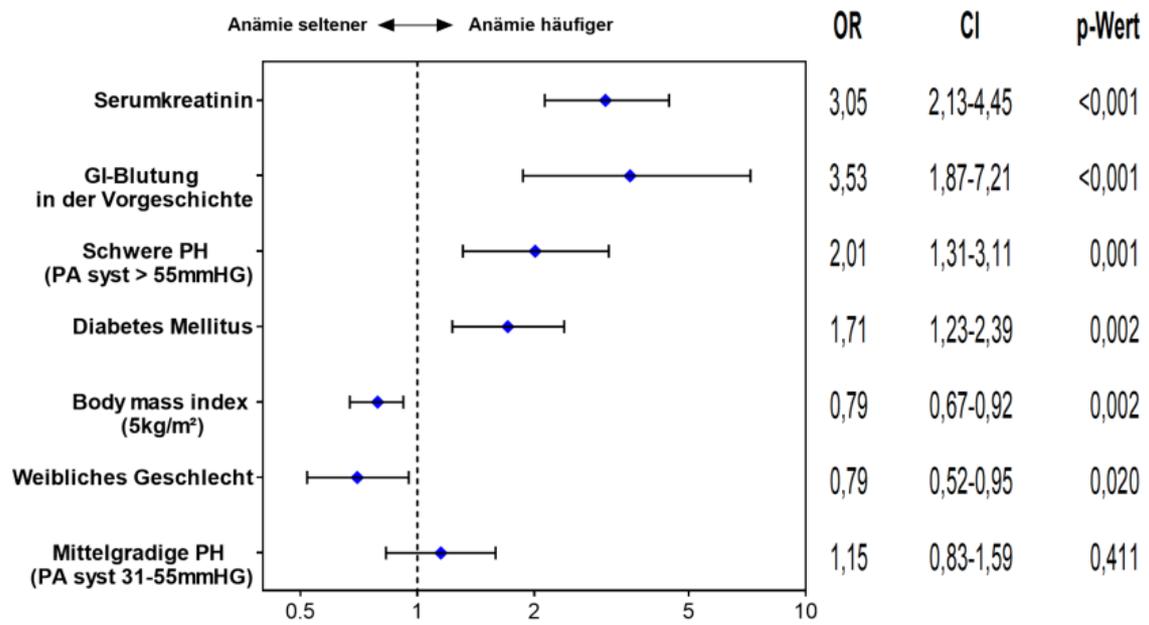
Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab es bei Komorbiditäten wie z.B. pAVK, Malignität, KHK und VHF (Tab. 9).

	Total (n=1.201)	Keine Anämie (n=491)	Anämie (n=707)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	82,0 (76,7-85,5)	81,9 (76,9-85,3)	82,1 (76,4-85,6)	0,854
<b>Weibliches Geschlecht</b>	619 (51,5%)	288 (58,7%)	330 (46,7%)	<0,001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,0 (23,4-29,4)	26,8 (23,8-29,7)	25,6 (23,1-29,0)	0,002
<b>Diabetes Mellitus</b>	365 (30,4%)	126 (25,7%)	238 (33,7%)	0,003
<b>Schlaganfall</b>	208 (17,3%)	67 (13,6%)	141 (19,9%)	0,005
<b>pAVK</b>	420 (35,0%)	163 (33,2%)	255 (36,1%)	0,305
<b>GI-Blutung</b>	97 (8,1%)	17 (3,5%)	80 (11,3%)	<0,001
<b>Malignität</b>	350 (29,2%)	138 (28,1%)	212 (30,0%)	0,472
<b>KHK</b>	747 (62,2%)	302 (61,5%)	442 (62,5%)	0,723
<b>Myokardinfarkt</b>	214 (17,8%)	69 (14,1%)	143 (20,2%)	0,006
<b>Bypass-OP</b>	203 (16,9%)	86 (17,5%)	117 (16,5%)	0,661
<b>PTCA (innerhalb 30 Tage)</b>	215 (17,9%)	88 (17,9%)	126 (17,8%)	0,964
<b>Vorhofflimmern</b>	388 (32,6%)	159 (32,6%)	227 (32,4%)	0,942
<b>Dialysepflichtig</b>	52 (4,3%)	10 (2,0%)	42 (5,9%)	<0,001
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,1 (0,9-1,5)	1,0 (0,8-1,3)	1,2 (1,0-1,6)	<0,001
<b>NYHA Stadium &gt;III</b>	189 (15,8%)	66 (13,5%)	122 (17,4%)	0,065
<b>Pulmonale Hypertonie (PAP syst. &gt;55mmHG)</b>	181 (20,1%)	52 (14,2%)	128 (24,2%)	<0,001
<b>Schwere TI</b>	56 (5,3%)	18 (4,2%)	38 (6,1%)	0,187
<b>LVEF &lt;45%</b>	243 (20,5%)	86 (17,8%)	156 (22,3%)	0,055
<b>Logistic EuroSCORE (%)</b>	16,9 (10,7-26,2)	15,8 (10,3-24,0)	18,1 (11,0-27,1)	0,007
<b>STS-PROM (%)</b>	5,6 (3,8-8,9)	5,1 (3,5-7,4)	6,0 (4,0-10,0)	<0,001

**Tab. 9: Präoperative Basisparameter der TAVI-Population:** BMI: Body Mass Index; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; GI-Blutung: Gastrointestinale Blutung; KHK: Koronare Herzkrankheit; PTCA: Perkutane Transluminale Koronarangioplastie; NYHA: New York Heart Association Belastungsstatus; PAP: Pulmonaler arterieller Druck; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; STS- PROM: Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality ( kalkuliertes Mortalitätsrisiko); Logistic EuroSCORE: logistic European system for cardiac operative risk evaluation (kalkuliertes Operationsrisiko); TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Zur Identifikation unabhängiger präoperativer Prädiktoren für die Anämie erfolgte im Anschluss die Adjustierung der Störvariablen mittels logistischer Regressionsanalyse (Abb. 9). Im Ergebnis blieben in unserem Modell weiterhin assoziiert mit der Anämie vor allem die Nierenfunktion (Serumkreatinin, Odds Ratio [OR] 3,05, 95% Konfidenzintervall [CI] 2,13-4,45,  $p < 0,001$ ) und vorangegangene Magen-Darm-Blutungen (OR 3,53, 95% CI 1,87-7,21,  $p < 0,001$ ). Weitere unabhängige Prädiktoren für eine Anämie waren die schwere pulmonale Hypertonie (PA syst.  $> 55$ mmHG) (OR 2,01, 95% CI 1,31-3,11,  $p = 0,001$ ) und Diabetes Mellitus (OR 1,71, 95% CI 1,23-2,39,  $p = 0,002$ ). Die mittelgradige Pulmonale Hypertonie (PA syst. 31-55mmHG) zeigt in unserem Modell der präoperativen Prädiktoren tendenziell einen schwächeren Einfluss auf ein häufigeres Vorliegen von Anämie auf (OR 1,15, 95% CI 0,83-1,59,  $p = 0,411$ ).

Einen protektiven Effekt gegenüber der Anämie zeigt der BMI ( $5 \text{ kg/m}^2$ , OR 0,79, 95% CI 0,67-0,92,  $p = 0,002$ ), wobei für eine einfachere Interpretation des Odds ratios der BMI vor der Analyse mit Faktor 5 multipliziert wurde. Für jede Erhöhung des BMI um 5 verringerte sich unter Kontrolle aller im Modell befindlichen Variablen das Risiko für eine Anämie um das 0,79-fache. Einen weiteren positiven Einfluss auf die Anämie zeigt das weibliche Geschlecht (OR 0,70, 95% CI 0,52-0,95,  $p = 0,020$ ) (Abb. 9).



**Abb. 9: Logistische Regressionsanalyse zur Identifizierung unabhängiger präoperativer Prädiktoren für Anämie:** Serumkreatininwerte bei chronischer Dialysebedürftigkeit wurden nicht berücksichtigt. GI-Blutung: Gastrointestinale Blutung; PH: Pulmonale Hypertonie. CI: confidence interval; OR: odds ratio.

## 4.2 Periprozedurale Ergebnisse

Signifikant häufiger war die EK-Transfusionsrate in den erhobenen periprozeduralen Ergebnissen (Tab. 10) bei Patienten mit Anämie vertreten (48,8% vs. 18,1%,  $p < 0,001$ ). Dennoch blieben die Hämoglobinwerte am ersten postoperativen Tag niedriger während der Hospitalisation verglichen mit Patienten ohne Anämie (9,5mg/dl vs. 11,0mg/dl,  $p < 0,001$ ). Zum Entlassungstag verkleinerte sich der Abstand des Hämoglobinwerts in diesen beiden Gruppen (9,8mg/dl vs. 11,0mg/dl,  $p < 0,001$ ). Gemäß den aktualisierten VARC-2 Endpunkte konnte weiterhin ein höheres Aufkommen von akutem Nierenversagen im zweiten und dritten Stadium bei Patienten festgestellt werden, die unter Anämie litten (9,6% vs. 4,9%,  $p = 0,003$ ).

Eine tendenziell häufigere Komorbidität unter den Patienten mit Anämie war zudem der Myokardinfarkt (1,7% vs. 0,6%,  $p = 0,096$ ). Der transfemorale Zugang war eher bei Patientin ohne Anämie vertreten (49,5% vs. 46,1%,  $p = 0,151$ ).

Keinen signifikant nachweisbaren Unterschied zwischen Anämie vs. keine Anämie wiesen die folgenden Parameter auf: Auftreten von schweren/lebensbedrohlichen Blutungen (14,6% vs. 11,9%,  $p = 0,168$ ), längere Implantationsdauer (85min vs. 80min,  $p = 0,372$ ), schwerer Schlaganfall (3,7% vs. 2,9%,  $p = 0,435$ ), postoperativ verbleibende Aortenklappeninsuffizienz im mittelgradigen Stadium (7,7% vs. 6,8%,  $p = 0,586$ ), unmittelbarer Implantationserfolg (88% vs. 88,5%,  $p = 0,767$ ), schwere Zugangswegkomplikationen nach VARC-2 (8,4% vs. 8,0%,  $p = 0,794$ ), Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (1 Tag vs. 1 Tag,  $p = 0,647$ ) sowie Schrittmacherimplantation (19,6% vs. 19,6%,  $p = 0,994$ ). Der Kontrastmittelverbrauch war in beiden Gruppen beinahe identisch (141ml vs. 140ml,  $p = 0,093$ ) (Tab. 10).

	Total (n=1.201)	Keine Anämie (n=491)	Anämie (n=707)	p-Wert
<b>TF Zugang (vs. Kein-TF)</b>	569 (47,5%)	243 (49,5%)	326 (46,1%)	0,151
<b>Implantationsdauer (min)</b>	80 (65-100)	80 (65-105)	85 (69-100)	0,372
<b>Kontrastmittel (ml)</b>	140 (106-191)	141 (104-195)	140 (107-190)	0,093
<b>Verbleibende AI ≥ mittelgradig</b>	80 (7,4%)	30 (6,8%)	49 (7,7%)	0,586
<b>Implantationserfolg</b>	1060 (88,3%)	432 (88,0%)	626 (88,5%)	0,767
<b>Hämoglobin (mg/dl) 1. Post-OP</b>	10,1 ± 1,4	11,0 (10,0-11,9)	9,5 (8,8-10,3)	<0,001
<b>Hämoglobin (mg/dl) Entlassungstag</b>	10,4 ± 1,3	11,0 (10,0-12,0)	9,8 (9,1-10,5)	<0,001
<b>EK-Transfusion</b>	428 (36,2%)	87 (18,1%)	340 (48,8%)	<0,001
<b>Schwere/lebensbedrohliche Blutung</b>	161 (13,5%)	58 (11,9%)	103 (14,6%)	0,168
<b>Schwere Zugangswegkomplikation</b>	98 (8,2%)	39 (8,0%)	59 (8,4%)	0,794
<b>Akutes Nierenversagen Stadium 2/3</b>	92 (7,7%)	24 (4,9%)	68 (9,6%)	0,003
<b>Schwerer Schlaganfall</b>	40 (3,4%)	14 (2,9%)	26 (3,7%)	0,435
<b>Myokardinfarkt</b>	15 (1,3%)	3 (0,6%)	12 (1,7%)	0,096
<b>Schrittmacherimplantation</b>	234 (19,5%)	96 (19,6%)	138 (19,6%)	0,994
<b>ICU Aufenthalt (Tage)</b>	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	0,647

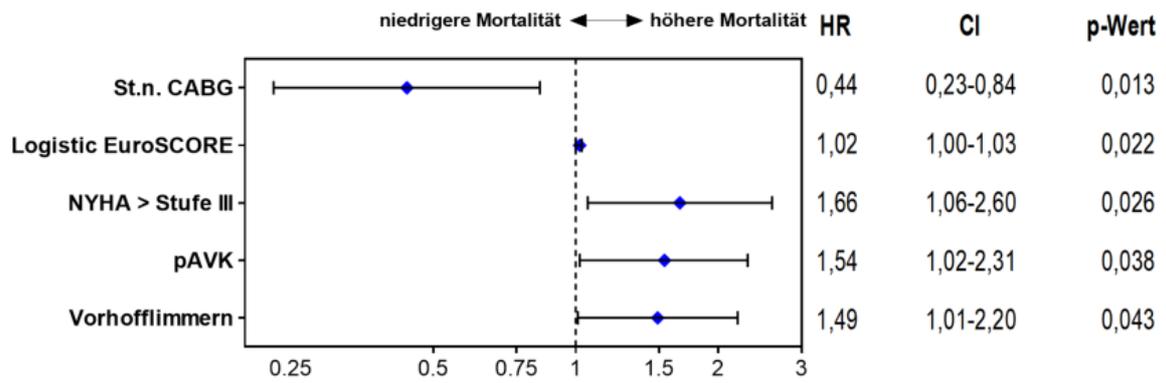
**Tab. 10: Periprozedurale Parameter und Komplikationen bei TAVI mit und ohne Anämie:** TF-Zugang: Transfemorale Zugang; AI: Aortenklappeninsuffizienz; EK-Transfusion: Erythrozytenkonzentrat-Transfusion; ICU: Intensive Care Unit.

Nach einer Kontrolle im Rahmen der logistischen Regression für die Variablen Blutung, Transfusion, Geschlecht, Alter und Nierenfunktion konnte keine signifikante Assoziation der gemäß WHO definierten Anämie und akutem Nierenversagen festgestellt werden. Allerdings waren der Hämoglobin-Wert (OR 0,85, CI 0,73-0,98,  $p=0,025$ ), Bluttransfusionen (OR 2,42, CI 1,38-4,28,  $p=0,002$ ) und schwere/lebensbedrohliche Blutungskomplikationen (OR 2,21, CI 1,27-3,81,  $p=0,005$ ) Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen im Anschluss an eine TAVI-Prozedur. Zusätzlich zeigte sich die Anämie unabhängig von Bluttransfusionen bei Hospitalisation (OR 6,74, CI 4,83-9,55,  $p<0,001$ ). Insgesamt wurden bei 63,8% der hospitalisierten Patienten keine Bluttransfusionen durchgeführt, während 18,9% der Patienten 1-2 Bluttransfusionseinheiten erhielten. Weitere 9,3% der Patienten erhielten 3-4 Einheiten und 8% erhielten mehr als 4 Einheiten.

#### **4.3 30-Tage Sterblichkeit und kurzfristige Nachbeobachtung**

Unter Einbezug der im Kapitel 2.2.1 aufgezählten Variablen identifizierte die Cox Regressionsanalyse die folgenden unabhängigen präoperativen Prädiktoren für die 30-Tage Gesamtmortalität ab einem  $p$ -Wert  $\leq 0,1$  (Abb. 10). In Assoziation für eine niedrigere Mortalität zeichnet sich das Vorliegen einer stattgehabten Aortokoronaren Bypass-Operation aus (HR 0,44, CI 0,23-0,84,  $p=0,013$ ). Eine umgekehrte Korrelation für die 30-Tage Sterblichkeit weisen die Risikofaktoren NYHA Klassifikation im Stadium  $>III$  (HR 1,66, CI 1,06-2,60,  $p=0,026$ ), periphere Gefäßerkrankungen (HR 1,54, CI 1,02-2,31,  $p=0,038$ ) und Vorhofflimmern (HR 1,49, CI 1,01-2,20,  $p=0,043$ ) auf. Für eine erhöhte Mortalität spricht auch das kalkulierte Risiko via logistischem Euro-SCORE (HR 1,02, CI 1,00-1,03,  $p=0,022$ ).

Eine Anämie hingegen war in dieser Regressionsanalyse beim Einbezug von ausschließlich präoperativen Parametern kein signifikanter Prädiktor für das 30-Tage Überleben (HR 1,50, CI 0,88–2,55,  $p=0,133$ ) (Abb. 10).



**Abb. 10: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen Prädiktoren für die 30-Tage Gesamtmortalität:** (Anämie: HR 1,50 (CI 0,88-2,55),  $p=0,133$ ): CI: confidence interval, HR: hazard ratio, St.n. ACB: Status nach Aortokoronare Bypass-Operation; Logistic EuroSCORE: Logistic European system for cardiac operative risk evaluation; NYHA: New York Heart Association functional class, pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit.

Die Überlebensrate nach 30 Tagen war ähnlich zwischen beiden Gruppen (90,5% vs. 91,2%,  $p=0,626$ ) (Abb. 11).

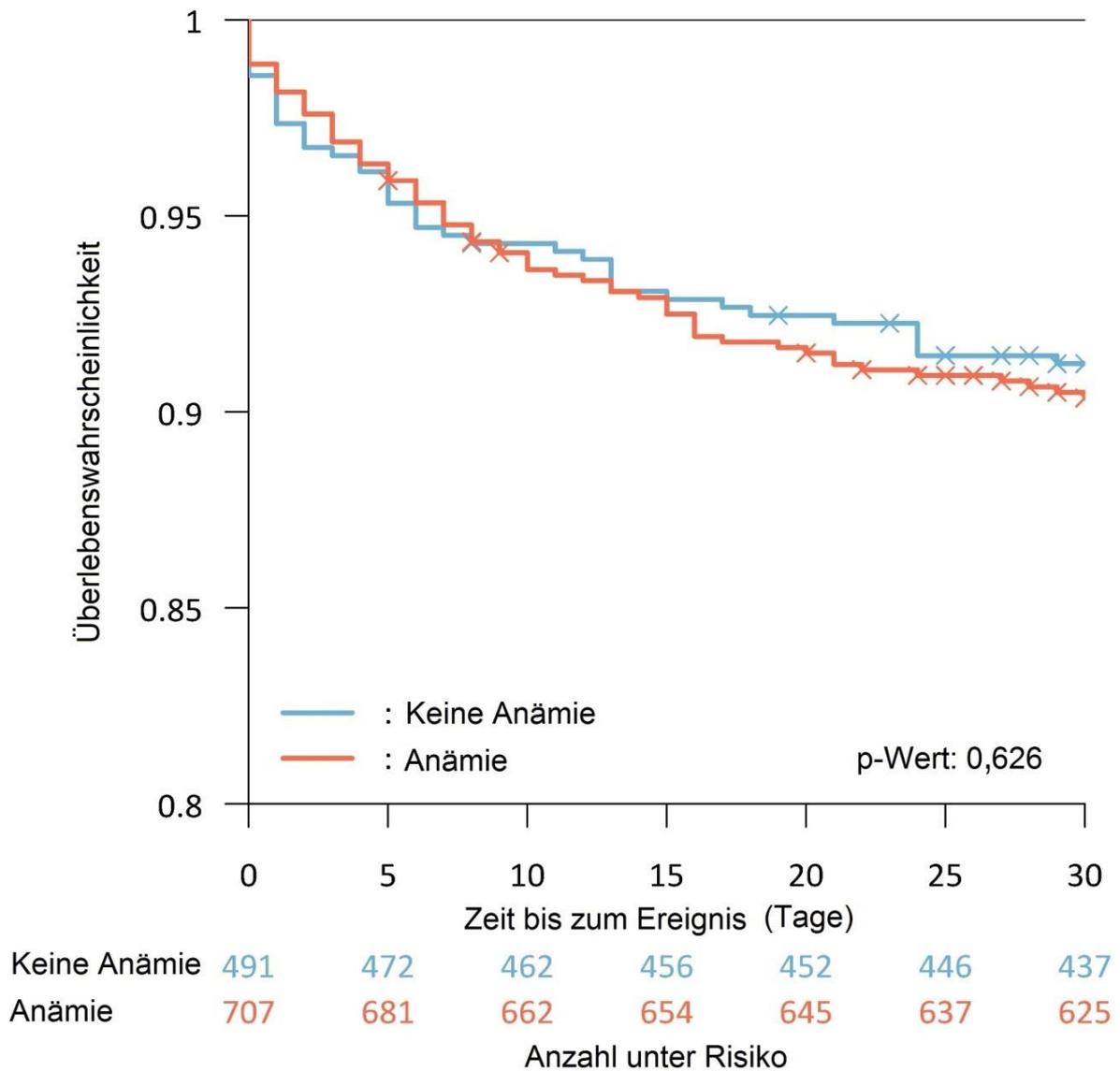
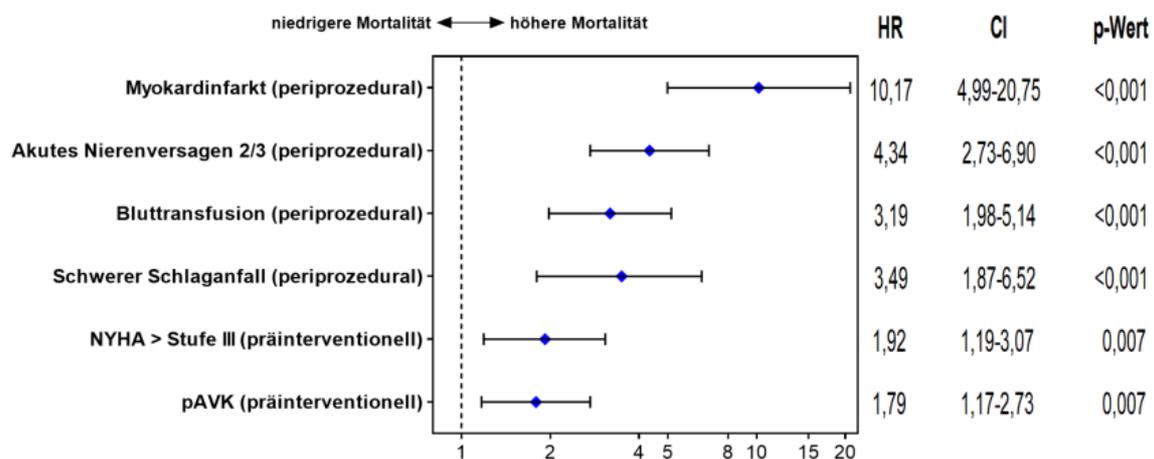


Abb. 11: Kaplan Meier 30-Tage Überlebenskurve in Patienten mit und ohne Anämie.

Beim zusätzlichen Einschluss von periprozeduralen Parametern (siehe Kapitel 2.2.2) und Komplikationen im Cox Regressionsmodell ab einem p-Wert  $\leq 0,008$  (Abb. 12) zeigten sich die folgenden unabhängigen Prädiktoren für die 30-Tage Sterblichkeit. Hierzu zählte als periprozedurale Komplikation der Herzinfarkt (HR 10,17, CI 4,99–20,75,  $p < 0,001$ ), das akute Nierenversagen gem. Stadium 2 und 3 (HR 4,34, CI 2,73-6,90,  $p < 0,001$ ), der schwere Schlaganfall (HR 3,49, CI 1,98-5,14,  $p < 0,001$ ) und die vorbekannte periphere Gefäßerkrankung (HR 1,79, CI 1,17-2,73,  $p = 0,007$ ). Weiterhin mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren die periprozedurale Bluttransfusion (HR 3,19, CI 1,98-5,14,  $p < 0,001$ ) und die NYHA Stufe  $> III$  (HR 1,92, CI 1,19-3,07,  $p = 0,007$ ).

Der Einfluss der Anämie blieb bei der Berücksichtigung der periprozeduralen Variablen im Vergleich zu den zuvor aufgeführten Prädiktoren jedoch weiterhin nicht signifikant (HR 1,60, CI 0,43-5,99,  $p = 0,484$ ).



**Abb. 12: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen sowie periprozeduralen Prädiktoren für die 30-Tage Gesamtmortalität:** (Anämie: HR 1,60 (CI 0,43-5,99),  $p = 0,484$ ): CI: confidence interval; HR: hazard ratio, NYHA: New York Heart Association functional class; pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit.

Eine signifikante Verbesserung sowohl mit als auch ohne Anämie zeigt sich bei den Patienten in allen NYHA-Klassifikation ( $p < 0,001$  für beide Gruppen) (Abb. 13). Trotz ähnlicher NYHA-Klassifikation zu Beginn wurden schlechtere 30-Tage Ergebnisse bei Patienten mit Anämie in den NYHA-Klassen III und IV mit 20,6% vs. 15,6% ( $p = 0,006$ ) festgestellt.

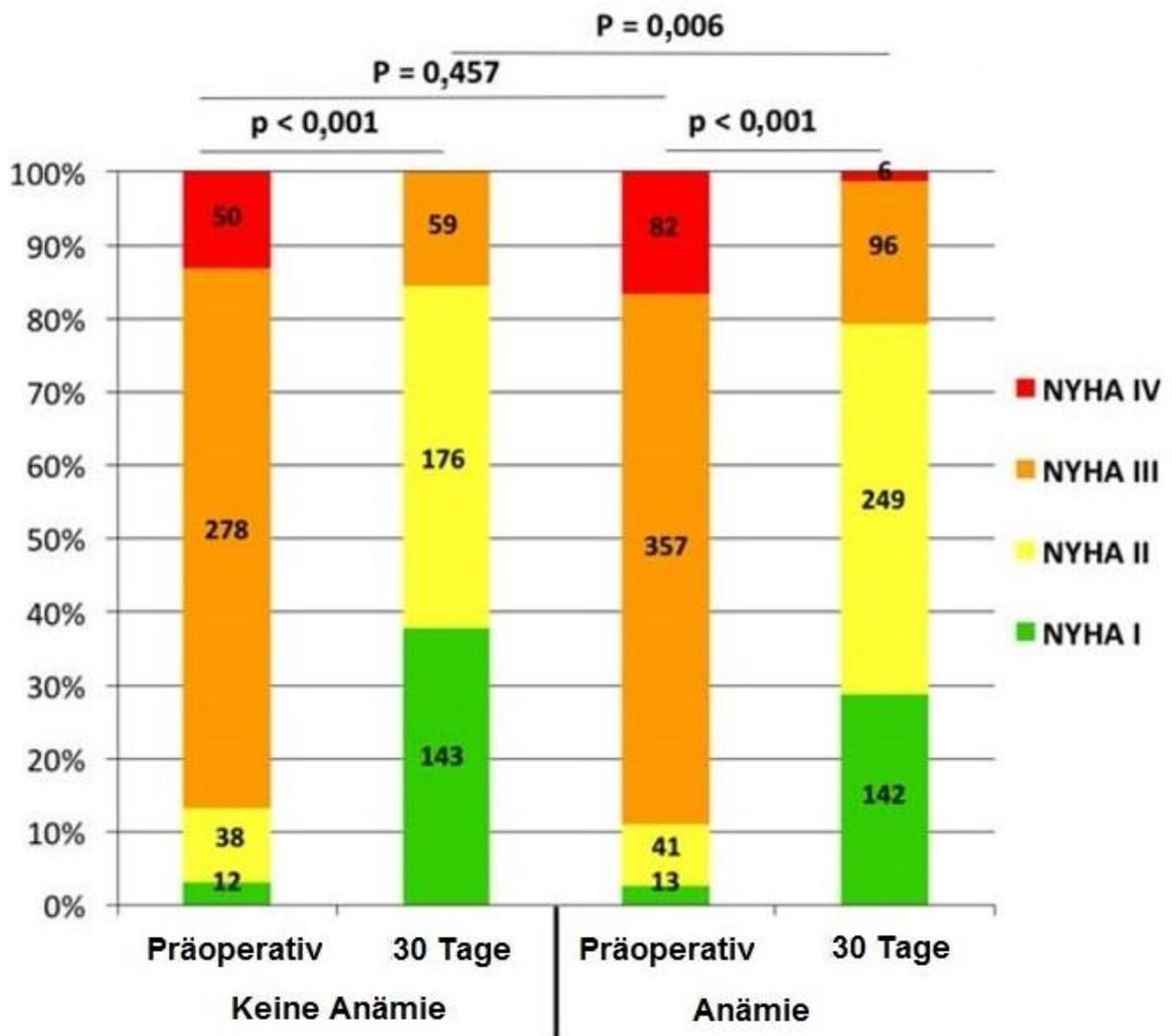


Abb. 13: NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) mit signifikanter Statusverbesserung nach TAVI und schlechterem Ergebnis bei Patienten mit präoperativer Anämie.

#### **4.4 Mittelfristige Nachbeobachtung**

Einer der Schwerpunkte in der Nachbeobachtung der TAVI-Patienten war die mittelfristige Überlebenswahrscheinlichkeit. Ein Abweichen der Kaplan Meier Überlebenswahrscheinlichkeit konnte nach 50 Tagen mit tendenziell besseren Ergebnissen bei Patienten ohne Anämie verglichen mit Patienten mit Anämie festgestellt werden (Abb. 14). Der Überlebensvorteil zu Gunsten der Patienten ohne Anämie lässt sich in der 3 Jahres-Überlebenskurve (Abb. 15) signifikant darstellen (64,9% vs. 49,6%,  $p=0,002$ ). Die Schätzungen nach 3 Jahren werden aufgrund der bis dato niedrigen Fallzahl zu ungenau für eine Darstellung und Interpretation, so dass die Kaplan-Meier Kurven nur bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt wurden.

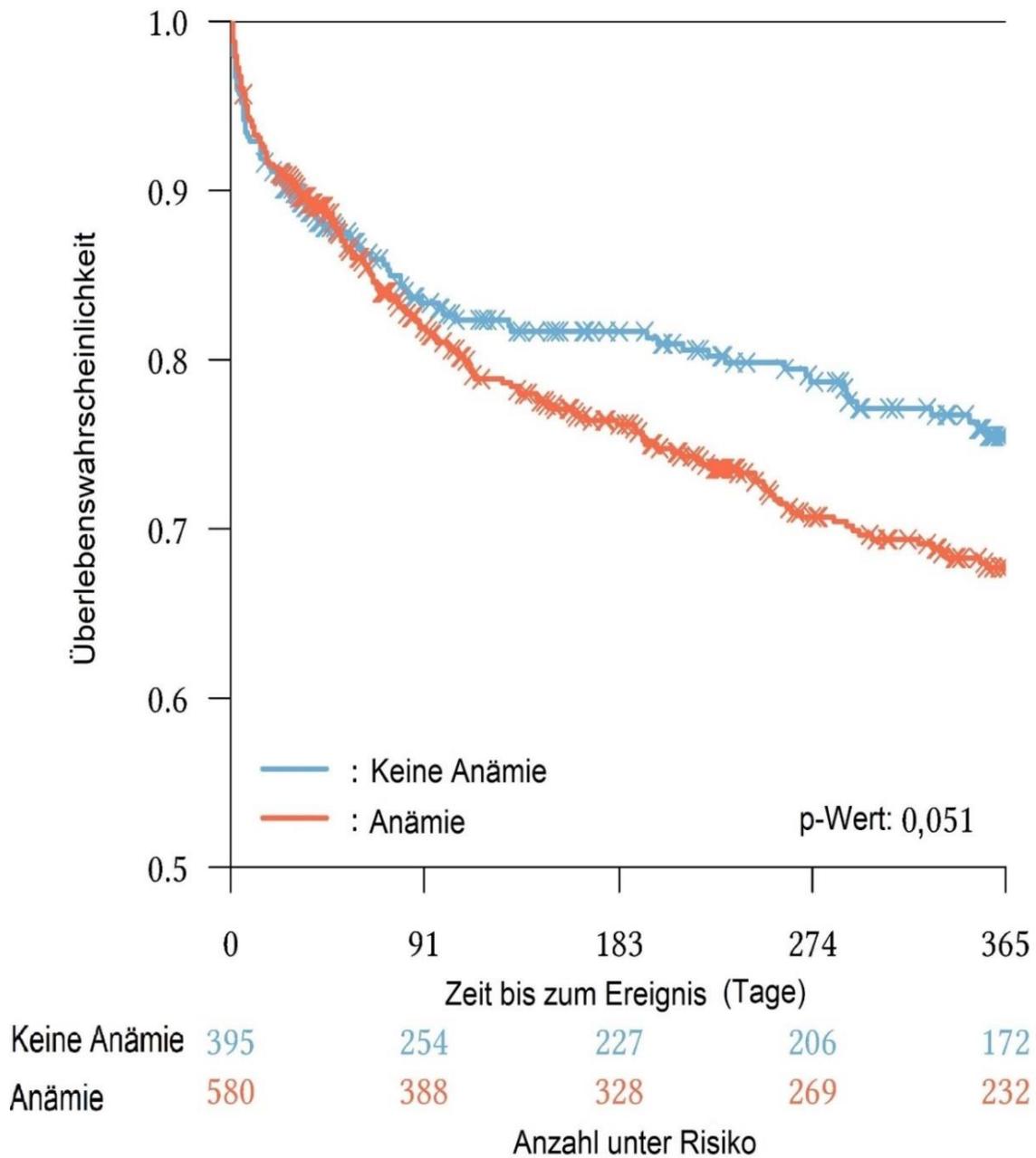


Abb. 14: Kaplan Meier 1-Jahres Überlebenskurve bei Patienten mit und ohne Anämie.

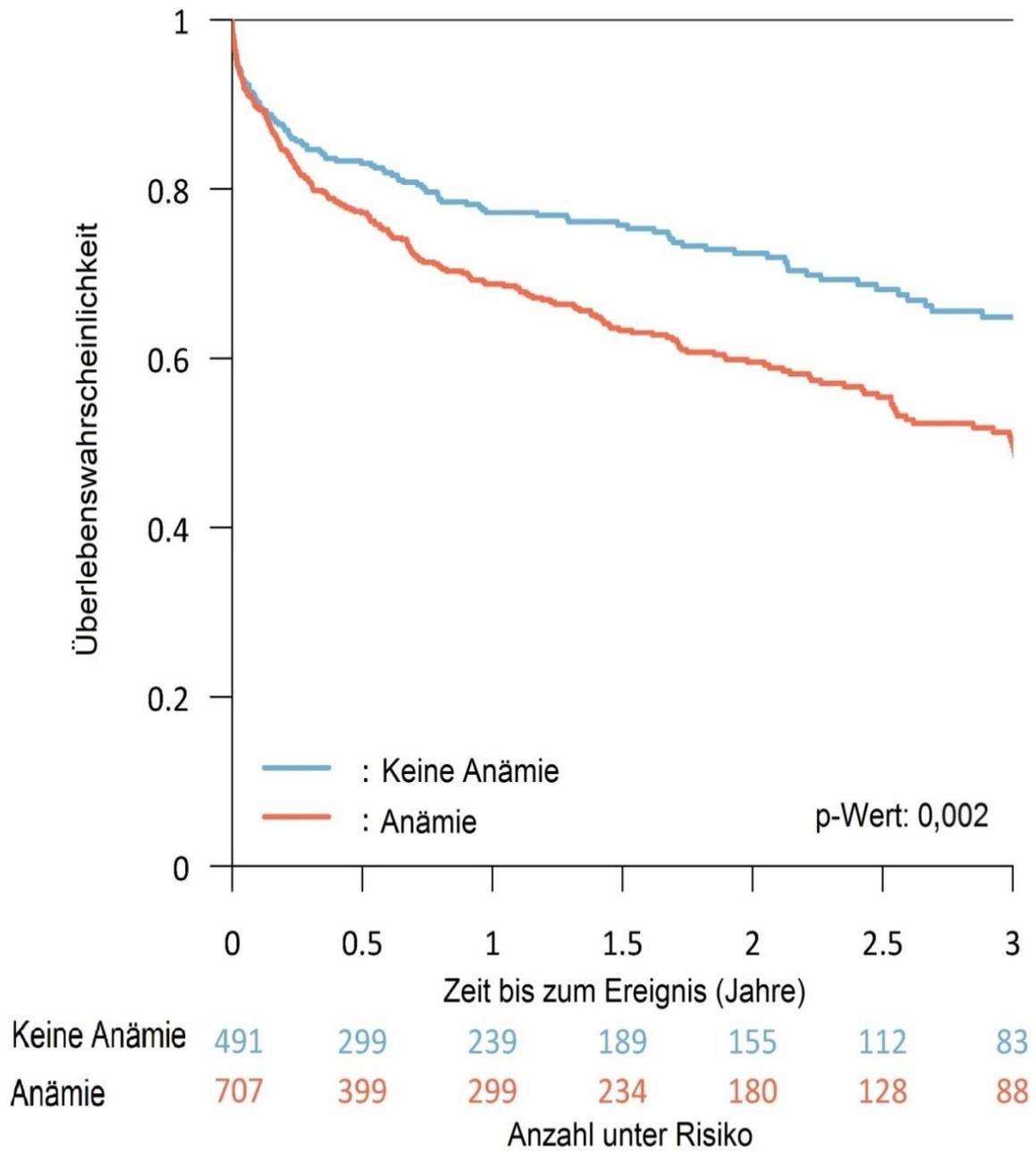
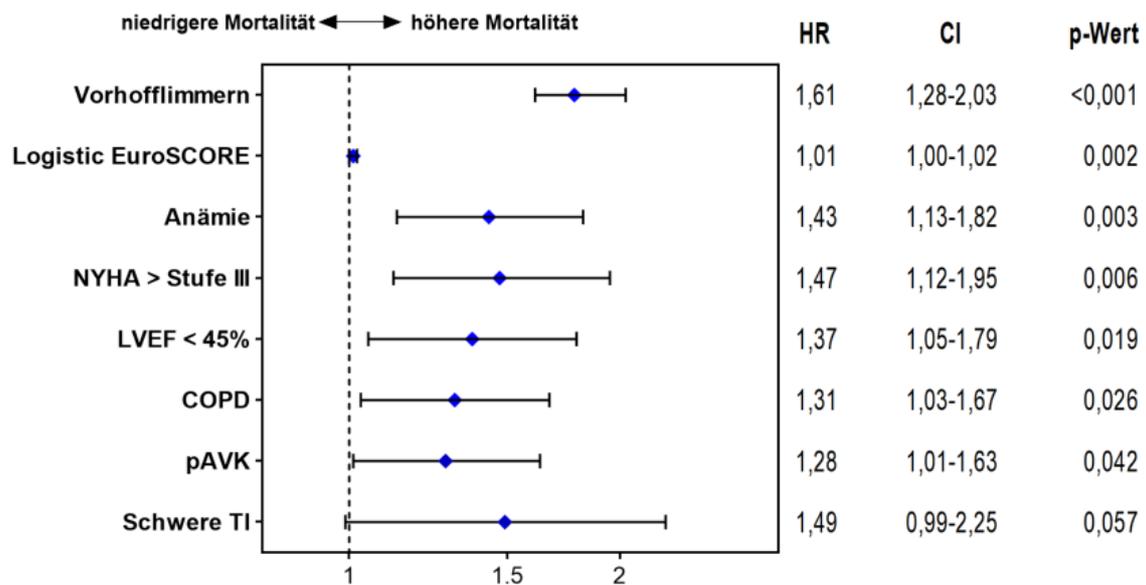


Abb. 15: Kaplan Meier 3-Jahres Überlebenskurve bei Patienten mit und ohne Anämie.

Die Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen Prädiktoren identifizierte die folgenden Parameter als unabhängig assoziiert mit einer 3-Jahres Sterblichkeit (Abb. 16). Zu den Komorbiditäten, die für ein höheres Mortalitätsrisiko stehen, gehören das Vorhofflimmern (HR 1,61, CI 1,28-2,03,  $p < 0,001$ ), die chronische obstruktive Lungenerkrankung (HR 1,31, CI 1,03–1,67,  $p = 0,026$ ) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (HR 1,28, CI 1,01–1,63,  $p = 0,042$ ). Weiterhin assoziiert mit einer höheren Mortalität sind die Parameter NYHA Stadium  $>III$  (HR 1,47, CI 1,12–1,95,  $p = 0,006$ ), linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $<45\%$  (HR 1,37, CI 1,05–1,79,  $p = 0,019$ ) und die schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einem 49% höheren Risiko für Mortalität. Wobei auch in diesem Modell der logistische EuroSCORE als stetige Variable ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität ist (HR 1,01, CI 1,00-1,02,  $p = 0,002$ ).

Mit einem 43% höheren Risiko für das Versterben in den ersten 3 Jahren zeigt sich nun zudem die Anämie als signifikanter Prädiktor (HR 1,43, CI 1,13–1,82,  $p = 0,003$ ). Das Ersetzen von Anämie mit dem Hämoglobinparameter weist zudem auf, dass ein niedrigeres Hämoglobin ebenfalls unabhängig mit der 3-Jahres Sterblichkeit assoziiert ist (HR 0,88, CI 0,83–0,94,  $p < 0,001$ ).

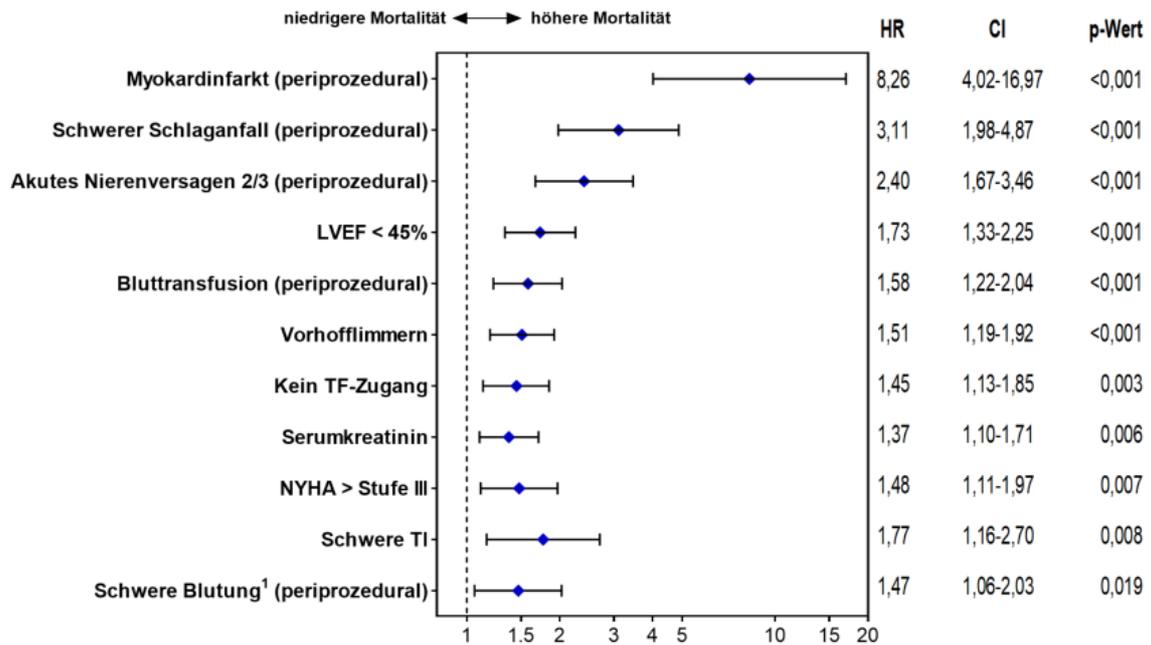


**Abb. 16: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen Prädiktoren für die 3-Jahres Gesamtmortalität:** CI: confidence interval; HR: hazard ratio; Logistic EuroSCORE: logistic European system for cardiac operative risk evaluation; NYHA: New York Heart Association functional class; pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Bei der zusätzlichen Berücksichtigung von periprozeduralen sowie präoperativen Variablen im Cox Regressionsmodell ließen sich zum Teil andere unabhängige Prädiktoren für die 3-Jahres Mortalität aufstellen (Abb. 17). Mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist unter den periprozeduralen Ereignissen insbesondere der Myokardinfarkt (HR 8,26, CI 4,02–16,97,  $p < 0,001$ ), der schwere Schlaganfall nach VARC2-Kriterien (HR 3,11, CI 1,98–4,87,  $p < 0,001$ ) sowie das akute Nierenversagen im Stadium 2/3 (HR 2,40, CI 1,67–3,46,  $p < 0,001$ ). Weiterhin zeigt sich eine signifikante Assoziation mit der 3-Jahres Mortalität für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $< 45\%$  (HR 1,73, CI 1,33–2,25,  $p < 0,001$ ), Bluttransfusion (HR 1,58, CI 1,22–2,04,  $p < 0,001$ ) sowie Vorhofflimmern (HR 1,51, CI 1,19–1,92,  $p < 0,001$ ).

Zudem steigt das Risiko signifikant bei nicht-transfemoralem Zugang (HR 1,45, CI 1,13–1,85,  $p = 0,003$ ), erhöhtem Serumkreatinin (HR 1,37, CI 1,10–1,71,  $p < 0,006$ ), NYHA Stadium  $> III$  (HR 1,48, CI 1,11–1,97,  $p = 0,007$ ), schwerer trikuspidaler Regurgation (HR 1,77, CI 1,16–2,70,  $p = 0,008$ ) sowie lebensbedrohlichen Blutungen gemäß VARC (HR 1,47, CI 1,06–2,03,  $p = 0,019$ ).

Der Einfluss einer Anämie (HR 1,13, CI 0,79–1,61,  $p = 0,504$ ) auf die Sterblichkeit ist nun nicht mehr signifikant.



**Abb. 17: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen sowie periprozeduralen Prädiktoren für die 3-Jahres Gesamtmortalität:** (Anämie: HR 1,13 (CI 0,79-1,61),  $p=0,504$ ); <sup>1</sup>Schwere oder lebensbedrohliche Blutung nach VARC (Valve Academic Research Consortium) definiert nach dem Bedarf an Bluttransfusionen, schwer ab >2 EKs, lebensbedrohlich ab >4 EKs oder Blutungen in kritischen Organbereichen (z.B. intrakraniell); CI: confidence interval; HR: hazard ratio; NYHA: New York Heart Association functional class; pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit; TI: Trikuspidalklap-peninsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TF-Zugang: Transfemorale Zugang.

## 5 Diskussion

Die Anämie ist aufgrund ihrer vielfältigen Genese ein häufiges Symptom zahlreicher Grunderkrankungen und stellt ein Risiko für die akute intraoperative Anämie mit Organversagen von Gehirn, Niere und Herz dar [102]. Sie ist nicht nur ein Ausdruck von Eisenmangel, Blutung oder Niereninsuffizienz [74], sondern lag in unserer Untersuchung nach WHO-Definition in mehr als der Hälfte der TAVI-Hochrisikopatienten bereits präoperativ vor. Die Therapie der Anämie zeigte dabei bereits in den verschiedensten Patientenpopulationen einen signifikanten Einfluss auf Mortalität und Morbidität v.a. bei chirurgischer Intervention und kardialer Vorerkrankung [78-80, 84, 85].

Den Einfluss der Anämie bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen untersuchte u.a. eine Kohortenstudie von Beattie et al. [84] mit dem Einschluss von 7.759 Patienten zwischen 2003 bis 2006. Mit einer Prävalenz der Anämie von beinahe einem Drittel nach WHO-Definition zeigte diese Patientengruppe eine signifikant höhere Sterblichkeit innerhalb der 90 Tage postoperativ (OR 2,36, CI 1,57–3,41,  $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigte die Studie, dass Patienten mit einer Anämie nicht nur unter den direkten Folgen einer Blutarmut leiden, sondern auch bei einer nachweislich höheren Transfusionsrate zusätzlich den Nebenwirkungen und Risiken einer Transfusion deutlich häufiger ausgesetzt sind. Dieser Verlauf wird auch als „second hit“ Hypothese bezeichnet [84].

Bei den kardiochirurgischen Eingriffen identifizierten andere Studien ebenfalls die präoperative Anämie als unabhängigen Prädiktor mit negativem Einfluss [98-100]. In einer retrospektiven multizentrischen Untersuchung an sieben Krankenhäusern unter Einschluss von 3.500 Patienten wird dieser Zusammenhang von Karkouti et al. [79] evaluiert. Ein Viertel dieser Patienten wiesen vor kardiochirurgischem Eingriff eine Anämie nach WHO-Definition auf. Das Ergebnis dieser Studie deutet auf ein deutlich höheres Risiko für Komplikationen wie Schlaganfall, ANV und gastro-

intestinale Blutung auf im Vergleich von präoperativ anämischen Patienten vs. nicht anämischen Patienten (OR 3,6, CI 2,7-4,7,  $p < 0,001$ ) hin [79].

Als spezifischer kardiochirurgischer Eingriff wurde im Rahmen einer Aortokoronaren Bypass-Operation das Outcome der präoperativen Anämie in der multizentrischen Studie von Kulier et al. [80] untersucht. Unter Einschluss von 5.065 Patienten an 70 Institutionen weltweit führte ein Hämoglobinwert von  $< 11 \text{g/dl}$  bei Patienten mit einem EuroSCORE  $\geq 4$  ( $n=2.750$ ) zu einem signifikanten Anstieg von Mortalität und Morbidität ( $p < 0,001$ ).

Nach unserem Wissenstand fehlte jedoch zum Zeitpunkt der Studie eine genaue Untersuchung zum Einfluss der Anämie in Bezug auf die Transkatheter-Aortenklappenimplantation. Das Ziel dieser Untersuchung war es, die Anämie und ihre beeinflussenden Prädiktoren sowie ihre Wechselwirkung im Rahmen der TAVI zu identifizieren und genauer zu betrachten. Im Folgenden werden die spezifischen Fragen unserer Untersuchung (siehe Absatz 1.7) diskutiert:

### **Welchen Anteil macht die Anämie in der TAVI-Population nach WHO-Definition aus?**

In der TAVI-Population unserer Untersuchung machte die Anämie-Gruppe mit 59% mehr als die Hälfte der Patienten aus. Die Anämie ist somit ein charakteristisches Merkmal der Hochrisikopatienten, welche ungeeignet für einen AKE sind. Hierbei dominierten die männlichen Patienten in der Anämie-Gruppe deutlich gegenüber den weiblichen (53,4% der weiblichen Patienten, 65% der männlichen Patienten).

Dieses Ergebnis korreliert nicht nur mit anderen Studien bei der Betrachtung von TAVI-Populationen [103, 104], sondern ist im Allgemeinen mit zunehmendem Alter eine häufig vertretene Prädisposition. So ist die Anämie unter Zuhilfenahme

großer Datenbanken wie der NHANES-III-Datenbank (the third US National Health and Nutrition Examination Survey) und Scripps-Kaiser-Datenbank unter Einschluss von 41.812 Personen bei ca. 30,7% der Männer und 17,7% der Frauen ab  $\geq 85$  Jahren vorzufinden und bei der Betrachtung von multimorbiden Hochrisikopatienten einer TAVI-Population eine zu erwartende Beobachtung [73, 105]. In der Studie von Hellhammer et al. [106] war die Anämie unter 376 Patienten in 63,6% der Population prävalent bei einer durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration von 11,9g/dl. Zudem zeigte sich eine höhere Erythrozytenverteilungsbreite in der Gruppe der Anämie ( $15\% \pm 1,8\%$  vs.  $14,4\% \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,001$ ), welche im Verlauf der Diskussion noch eine Rolle spielen wird. In der weitaus größeren Multicenter Studie von Nuis et al. [95] bestätigt sich ebenso ein mehrheitliches Vorliegen der Anämie in der TAVI-Population. In dieser Studie mit 1.696 Patienten lag die Prävalenz bei durchschnittlich 57%, jedoch sank in manchen teilnehmenden Kliniken der Anteil auf bis 42% bei einer mittleren Hämoglobinkonzentration von 12,1g/dl [103]. Cladellas et al. [107] konnte zudem mit 20,9% eine deutliche niedrigere Prävalenz der Anämie aufweisen bei Patienten die einen konventionellen Aortenklappenersatz erhielten ( $n=201$ ). Das Durchschnittsalter lag hier bei  $65 \pm 10,6$  Jahren und der gewählte Hämoglobin Cut-off Wert der Anämie bei 12 g/dl (via Bootstrap-Methode).

Somit deckt sich unser Ergebnis damit, dass die Anämie eine besonders hohe Prävalenz im TAVI-Patientenkollektiv ausmacht.

### **Welche Merkmale und Komorbiditäten weisen Patienten mit einer Anämie auf?**

Bereits die präoperativen Parameter dieser Untersuchung wiesen deutliche Diskrepanzen zwischen Patienten mit einer Anämie und Patienten ohne Anämie auf. Patienten mit einer Anämie hatten in dieser Untersuchung ein vermehrtes Auftre-

ten von Herzinfarkten, Niereninsuffizienz, Pulmonaler Hypertonie, chronischer Hämodialyse und vorangegangener Magen-Darm-Blutungen ( $p < 0,001$ ). Zudem erwies sich das weibliche Geschlecht als protektiver Faktor ( $p < 0,001$ ) für eine Anämie. Diese Ergebnisse werden durch vorangehende Untersuchungen bestärkt [95, 106, 108, 109].

Hellhammer et al. [106] weist bereits mit einem kleinerem Patientenkollektiv von 376 Patienten eine signifikant höhere Rate an Herzinfarkten in der Anämie Gruppe auf ( $p = 0,029$ ). Dieses Ergebnis wird durch Nuis et al. [95] ( $n = 1.696$ ) bestätigt ( $p < 0,001$ ).

Die Niereninsuffizienz zeigt sich ebenfalls als eine häufige Komorbidität bei TAVI-Patienten [95, 106, 109]. In der Multicenter Studie von Nuis et al. [95] ist unter den Patienten mit einer Anämie vs. kein Anämie die mittlere Kreatinin-Clearance (ml/min) zudem signifikant erniedrigt bei  $47 \pm 22$  vs.  $54 \pm 22$  ( $p < 0,001$ ). Die Trias aus Niereninsuffizienz, Anämie und kardiovaskulären Erkrankungen weist im sog. Kardio-Renalen-Syndrom eine gegenseitig negativ beeinflussende Beziehung auf [110, 111]. Der potentielle Mechanismus, der zu einer erhöhten Rate von Nierenversagen bei Patienten mit niedrigeren Hämoglobinwerten führte, ist noch zu eruieren. Eine mögliche Erklärung stellt jedoch die renale Ischämie aufgrund von reduzierter Sauerstoffzufuhr dar [112, 113].

In unserem Patientenkollektiv stellt die Pulmonale Hypertonie via PAP syst.  $> 55$  mmHG ein signifikantes Charakteristikum der Anämie-Gruppe dar ( $p < 0,001$ ). Arai et al. [108] kann zudem einen Anstieg des Pulmonalarteriendrucks aufweisen mit zunehmender Schwere der Anämie ( $p < 0,001$ ). Indes wird die Pulmonale Hypertonie von den anderen hier erwähnten Untersuchungen nicht als Basisparameter erfasst [106, 108, 109, 114]. Um die Assoziation dieser Komorbidität mit TAVI-Patienten zu bestätigen bedarf es weiterer Studien.

Während sich die chronische Hämodialyse in der Untersuchung von Hellhammer

et al. [106] ( $p=0,009$ ) und die vorangegangene Magen-Darm-Blutungen in der Studie von Arai et al. [108] ( $p<0,01$ ) mit unserem Ergebnis kongruent zeigen, werden diese Basisparameter in anderen Untersuchungen nicht erfasst [95, 109].

Das weibliche Geschlecht stellt sich als protektiver Faktor bei Anämie dar und wird durch die Untersuchung von Nuis et al. [95] und Arai et al. [108] (beide  $p<0,001$ ) untermauert, während die Fallzahl in anderen Untersuchungen zu klein erscheint, um einen signifikanten Unterschied vorzuweisen [106, 109].

Die Folgen einer erhöhten Rate an Begleiterkrankungen in der Anämie-Gruppe resultieren konsequenterweise in einem erhöhten Operationsrisiko wie im EuroSCORE ( $p=0,007$ ) und STS-PROM ( $p<0,001$ ). Die Verteilung dieser präoperativen Parameter deckt sich oftmals mit anderen Untersuchungen und ist in Studien mit großem Patientenkollektiv wie bei Nuis et al. [95] ( $n=1.696$ ,  $p<0,001$ ), Arai et al. [108] ( $n=2.137$ ,  $p<0,01$ ) und weiteren signifikant [106, 115].

### **Welche Risikofaktoren haben einen signifikanten Einfluss auf eine Anämie und in welcher Wechselwirkung stehen sie zueinander?**

Mithilfe der logistischen Regressionsanalyse wurden die Prädiktoren für die Anämie ermittelt. Nach der Adjustierung von Störvariablen blieben Nierenfunktion (Serumkreatinin), vorangegangene Magen-Darm-Blutungen, schwere pulmonale Hypertonie und Diabetes Mellitus unabhängig assoziiert mit der Anämie. Frauen und ein höherer BMI zeigten hingegen eine Assoziation für niedrigere Raten bei Anämie.

In der Studie von Hellhammer et al. [106] konnten das Serumkreatinin  $>1,1\text{mg/dl}$  ( $p<0,001$ ) und zusätzlich das Lebensalter  $>83$  Jahre ( $p=0,027$ ) als unabhängiger Prädiktor der Anämie identifiziert werden, während Diabetes Mellitus im Gegensatz zu unserer Untersuchung keine eindeutig signifikante Assoziation darstellte. Die Ursache hierfür könnte auch hier in einer deutlich niedrigeren Fallzahl liegen

(n=376). Die Parameter gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte und schwere pulmonale Hypertonie wurden hierbei nicht untersucht. In der Studie von Nuis et al. [95] sind wiederum in absteigender Reihenfolge bei einem Konfidenzintervall von 95% die Parameter Herzversagen in Vorgeschichte (OR 1,77, CI 1,43–2,20), männliches Geschlecht (OR 1,69, CI 1,32–2,16), Mitralklappeninsuffizienz Grad  $\geq$ III° (OR 1,61, CI 1,15–2,25), Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte (OR 1,41, CI 1,03–2,09) und pAVK (OR 1,33, CI 1,04–1,70) mit der präoperativen Anämie assoziiert, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) einen protektiven Einfluss auf die Anämie ausübt (OR 0,92, CI 0,87–0,97).

Nierenfunktion und Geschlecht des Patienten weisen somit auch in vorangehenden Untersuchungen auf eine signifikante Assoziation zur Anämie hin [95, 108]. Komorbiditäten wie eine vorangegangene Magen-Darm-Blutung und schwere pulmonale Hypertonie konnten bis dato jedoch nicht als signifikanter Risikofaktor für eine Anämie erfasst werden.

### **Welche periprozeduralen Parameter und Komplikationen sind charakteristisch bei TAVI für die Anämie?**

Periprozedurale Parameter wie Implantationserfolg, transfemorale Zugang und intensivstationäre Aufenthaltsdauer zeigten in unserer Untersuchung bei präoperativer Anämie keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. Nuis et al. [95] konnte hingegen unabhängig vom intensivstationären Aufenthalt einen im Schnitt zwei Tage längeren Krankenhausaufenthalt gegenüber Patienten ohne präoperative Anämie nachweisen (10 Tage vs. 8 Tage  $p < 0,001$ ).

Der Myokardinfarkt war in der Anämie Gruppe tendenziell häufiger vertreten, während keine signifikante Assoziation für den schweren Schlaganfall und eine Schrittmacherimplantation dargestellt werden konnte. Diese Ergebnisse decken sich mit der Untersuchung von Hellhammer et al. [106] für die Parameter Schlag-

anfall ( $p=0,668$ ) und dauerhaft notwendige Schrittmacherimplantation nach TAVI ( $p=0,585$ ). Indes kann hier kein relevanter Unterschied für den Myokardinfarkt (Anämie 0,4% vs. keine Anämie 0,0%,  $p=0,448$ ) und den zusätzlich erhobenen Parameter Endokarditis (Anämie 0,0% vs. keine Anämie 0,0%) eruiert werden. Zu beachten ist, dass seltene Komplikationen wie die Endokarditis auch bei hohen Fallzahlen nur schwer beurteilbar sind. In der Studie von Nuis et al. [95] konnte der Myokardinfarkt ebenfalls nicht als signifikante Komplikation identifiziert werden ( $p=0,18$ ).

Auch wenn die Bluttransfusionsrate logischerweise bei der Anämie-Gruppe deutlich höher lag (48,8% vs. 18,1%,  $p<0,001$ ), so spiegelte sich dieser Effekt nicht im Hämoglobinwert wieder. Dieser blieb bei den anämischen Patienten in unserer Untersuchung trotz erhöhter Interventionsrate durch Bluttransfusionen signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe am Entlassungstag (9,8mg/dl vs. 11,0mg/dl,  $p<0,001$ ). Die Erfahrung, dass präoperativ anämische Patienten trotz Erythrozyten-Konzentraten kein erhöhtes Hämoglobin aufweisen, bestätigt sich auch in anderen Studien [103, 109].

Die Anämie erwies sich zudem in der Multicenter Studie von Nuis et al. und Arai et al. [103, 108] als größter Prädiktor für eine Bluttransfusion nach TAVI (beide  $p<0,001$ ). Eine erhöhte 1-Jahres Sterblichkeit, akutes Nierenversagen sowie schwere zerebrovaskuläre Ereignisse wurden indes auf die Bluttransfusionen zurückgeführt [116-118].

Die gemäß der aktualisierten VARC-2 Kriterien standardisierte Definition des akuten Nierenversagens Stadium II/III lag vermehrt in der Anämie-Gruppe vor (9,6% vs. 4,9%,  $p=0,003$ ). Eine höhere Inzidenz des postoperativen Nierenversagens in der TAVI-Population wird in mehreren Studien beschrieben [103, 106, 113, 117]. Hellhammer et al. [106] zeigt ebenfalls eine Verdopplung der akuten

Niereninsuffizienz nach TAVI auf (25,1% vs. 10,9%,  $p=0,001$ ). In unserer Untersuchung gilt jedoch nicht die Anämie als stärkster unabhängiger Prädiktor für ein akutes Nierenversagen, sondern die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Dabei spielt die Menge der Bluttransfusionen eine entscheidende Rolle ( $p=0,002$ ). So liegt das Odds Ratio bei 1,47 nach der Transfusion von 1-2 EKs, während ab einer Transfusion von >5 EKs das Odds Ratio auf 4,81 ansteigt.

Die schwere/lebensbedrohliche Blutung gemäß der VARC-Definition sowie eine verbleibende Aortenklappeninsuffizienz ( $AI \geq$  mittelgradig) konnten nicht signifikant mit der Anämie-Gruppe assoziiert werden. Dieses Ergebnis deckt sich unter anderem mit der Multicenter Studie von Nuis [95, 106].

### **Welchen Einfluss hat die Anämie neben anderen Risikofaktoren auf das Ergebnis nach TAVI insbesondere auf das Kurz- und Langzeitüberleben?**

Patienten mit und ohne Anämie wiesen eine signifikante Verbesserung der NYHA-Funktion nach TAVI auf ( $p=0,001$  für beide Gruppen). Eine allgemeine Verbesserung der NYHA-Funktion durch einen Aortenklappenersatz mittels TAVI wird auch durch andere Autoren berichtet [56, 119]. So wird eine merkliche Verbesserung der NYHA-Funktion ( $p<0,001$ ) unter anderem in der brasilianischen Multicenter Studie (TAVI vs. chirurgischer AKE) von de Brito et al. [119] unter Einschluss von 416 Patienten bestätigt. In unserem Vergleich ließ sich jedoch vor TAVI kein Unterschied der NYHA-Klassifikationen darstellen (Anämie vs. keine Anämie,  $p=0,457$ ). In der 30-Tage Nachbeobachtung zeigte sich hingegen ein signifikant schlechteres Outcome der funktionellen NYHA-Klassen III und IV bei Patienten mit einer präoperativen Anämie (20,6% vs. 15,6%,  $p=0,006$ ). In der Untersuchung von Nuis et al. [95] und Hellhammer et al. [106] wird dieser Parameter in der Nachbeobachtung nicht erfasst.

Ein Schwerpunkt dieser Untersuchung war, die Auswirkung der Anämie auf die Mortalität zu untersuchen. In beiden Gruppen ließ sich bei Betrachtung der Kaplan Meier Überlebenskurve kein signifikanter Unterschied für die Überlebensdauer in den ersten 30 Tagen postinterventionell aufweisen ( $p=0,626$ ). Dies änderte sich in unserer Analyse nach etwa 50 Tagen mit einer Tendenz zur erhöhten Mortalität in der 1-Jahres Nachbeobachtung ( $p=0,051$ ). In der 3-Jahres Nachbeobachtung zeigte die Anämie Gruppe eine deutlich reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit (64,9% vs. 49,6% bei 3 Jahren,  $p=0,002$ ).

Unserem Wissen nach handelt es sich bei den vorgestellten Ergebnissen um die ersten ihrer Art, die eine Assoziation zwischen einer Anämie und der 3-Jahres Überlebensdauer aufzeigen. Insgesamt wiesen anämische Patienten einen schlechteren Allgemeinzustand vor und nach TAVI auf. Dies wurde durch mehrere Studien, die die negativen Auswirkungen von Blutarmut auf die Überlebensdauer untersucht haben, gezeigt [103, 104, 120].

In der Kurzzeit-Nachbeobachtung unter Einschluss von 376 Patienten gibt Hellhammer et al. [106] die Gesamtmortalität für die ersten 30 Tage mit 9,2% für die Anämie-Gruppe vs. 3,6% für die Patienten ohne Anämie an ( $p=0,045$ ). Dieses Ergebnis wird durch die Multicenter-Studie von Nuis et al. [95] in der 30-Tage Nachbeobachtung mit einer Verdopplung der Mortalität bestätigt (10% vs. 5%,  $p<0,001$ ). Keine erhöhte Mortalitätsrate konnte indes Van Mieghem et al. [109] in der 30-Tage Nachbeobachtung nachweisen bei einem im Vergleich relativ kleinen Patientenkollektiv ( $n=118$ ).

In der 1-Jahres Nachbeobachtung konnten die Untersuchungen von Nuis et al. [114] sowie auch Van Mieghem et al. [109] einen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate darstellen. Unter Einschluss von 3.472 Patienten in der Multicenter Studie von Arai et al. [108] konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen der präoperativen Anämie und Mortalität nachgewiesen werden. Hierbei wurde die

TAVI-Population mit einer Anämie in drei Schweregrade mit milder Anämie (12,0-12,99 g/dl bei Männern, 11,30-11,99 g/dl bei Frauen), moderater Anämie (10,80-11,99 g/dl bei Männern, 10,23-11,29 g/dl bei Frauen) und schwerer Anämie (<10,80 g/dl bei Männern, <10,23 g/dl bei Frauen) unterteilt. In der 1-Jahres Nachbeobachtung zeigte sich in dieser Untersuchung eine signifikante Zunahme der Mortalität bei zunehmender Schwere der Anämie ( $p < 0,01$ ). Die kumulative Mortalitätsrate lag mit milder Anämie bei 17%, mit moderater Anämie bei 19% und mit schwerer Anämie bei 24% [108].

In Zusammenschau dieser Ergebnisse muss beachtet werden, dass der Einfluss der Anämie auf die Mortalität zudem durch begleitende Bluttransfusion und dessen inflammatorische Nebenwirkungen auf Lunge, Niere und Immunsystem weiter verstärkt wird [86-88, 92].

Die Cox Regressionsanalyse der präoperativen Parameter identifizierte den Einfluss verschiedener Kovariablen für die 30-Tage Mortalität. Hierzu gehören der logistische Euro-SCORE, die NYHA Klassifikation >III, die peripheren Gefäßerkrankungen und das Vorhofflimmern, während eine vorangegangene koronare Bypass-Operation mit dem 30-Tage Überleben umgekehrt korrelierte.

In einer Untersuchung von Ludmann et al. [121] mit 3.980 Patienten bestätigte sich ebenfalls der logistische Euro-SCORE und pAVK als unabhängig assoziiert mit dem 30-Tage Überleben, während andere Parameter wie LVEF, COPD und ein Kreatinin >200  $\mu\text{mol/l}$  dieser Kategorie noch hinzugefügt wurden. In der gleichen Studie wurde als protektiver Faktor der transfemorale Zugang gesehen. Dieser Effekt ließ sich bis zum zweiten Jahr der Nachbeobachtung aufzeigen und deckt sich mit unserer Untersuchung [121]. Von Nuis et al. [95] sowie Hellhammer et al. [106] wurden zudem die Bluttransfusion (OR 1,25, CI 1,08–3,67), lebensbedrohliche Blutung ( $p < 0,001$ ), die akute Niereninsuffizienz ( $p = 0,002$ ) sowie eine

Erythrozytenverteilungsbreite  $>14\%$  ( $p=0,044$ ) als Risikofaktoren identifiziert.

Eine Anämie hingegen zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das 30-Tage Überleben (HR 1,50, CI 0,88–2,55,  $p=0,133$ ). In der Untersuchung an der Universität Düsseldorf [106] ließ sich hingegen eine Assoziation für die 30-Tage Mortalität aufweisen, jedoch erschien die Anämie hier nicht als signifikanter Prädiktor für die 1-Jahres Mortalität solange die Anämie gemäß der WHO definiert wurde. Im Kontrast hierzu zeigte die Erythrozytenverteilungsbreite  $>14\%$  einen deutlichen Einfluss auf ein reduziertes Kurz- sowie Langzeitüberleben [106]. Eine genauere Erläuterung erfolgt an anderer Stelle später im Text. Ebenfalls kein Prädiktor für die 30-Tages Mortalität war die Anämie in der Untersuchung von Nuis et al. (OR 1,72, CI 0,96–3,12,  $p=0,073$ ) [103].

Beim zusätzlichen Einbezug von periprozeduralen Parametern im Cox Regressionsmodell für die 30-Tage Mortalität zeigten sich in unserer Untersuchung indes in absteigender Reihenfolge der Hazard-Ratio, der Myokardinfarkt (periprozedural), das Nierenversagen im Stadium II/III (periprozedural), der schwere Schlaganfall (periprozedural), die Bluttransfusion (periprozedural), die NYHA Klassifikation  $>III$  (präinterventionell) sowie die pAVK (präinterventionell) als unabhängige Prädiktoren. Die unizentrische Untersuchung in Düsseldorf sieht zudem den Body Mass Index  $<20\text{kg/m}^2$  gegenüber normalgewichtigen Patienten ( $p=0,02$ ) als Risikofaktor für die 30-Tage Mortalität [106].

Der Einfluss der Anämie blieb bei der Berücksichtigung der periprozeduralen Variablen jedoch weiterhin nicht signifikant (HR 1,60, CI 0,43–5,99,  $p=0,484$ ). Ursächlich hierfür mag ein zu hoher negativer Effekt der erhobenen periprozeduralen Parameter gegenüber der Anämie sein. Dieses wird in einigen Punkten deutlich. Zum einen verbleiben im Vergleich mit dem Regressionsmodell nur unter Einbezug der präoperativen Parameter lediglich die NYHA Klassifikation  $>III$  so-

wie die pAVK als signifikante Risikofaktoren, während das Vorhofflimmern und der Logistic EuroSCORE nicht mehr als unabhängige Prädiktoren für die 30-Tage Mortalität identifiziert werden. Zum anderen wird der Einfluss auf die Mortalität durch den periprozeduralen Myokardinfarkts (HR 10,17, CI 4,99-20,75,  $p < 0,001$ ) im Vergleich mit der NYHA Klassifikation  $>III$  als größter Risikofaktor unter den präoperativen Parametern dominiert (HR 1,66, CI 1,06-2,60,  $p = 0,026$ ). Die starke Beeinträchtigung des Behandlungsergebnisses hielt in unserer Analyse bis zu 3 Jahre an. Der Einfluss periprozeduraler Parameter auf die Mortalität wie z.B. Blutungskomplikationen wurde auch in anderen Studien beschrieben [106, 122, 123].

Die Cox Regressionsanalyse der präoperativen Parameter identifizierte Vorhofflimmern, den logistischen EuroSCORE, NYHA Klassifikation  $>III$ , linksventrikuläre Ejektionsfraktion, chronische Lungenerkrankung und periphere Gefäßerkrankung als unabhängig assoziiert mit einer 3-Jahres Sterblichkeit.

Die Anämie gemäß der WHO-Definition war zudem ein signifikanter Prädiktor für die 3-Jahres Sterblichkeit (HR 1,43, CI 1,13–1,82,  $p = 0,003$ ). Das Ersetzen von Anämie mit dem Hämoglobinparameter in diesem logistischen Regressionsmodell zeigte, dass niedrigeres Hämoglobin ebenfalls unabhängig mit der 3-Jahres Sterblichkeit assoziiert ist (HR 0,88, CI 0,83–0,94,  $p < 0,001$ ).

Bei der Berücksichtigung von periprozeduralen Variablen im Cox Regressionsmodell ließen sich die folgenden unabhängigen Assoziationen für die 3-Jahres Mortalität feststellen: Herzinfarkt (periprozedural), schwerer Schlaganfall (periprozedural), akutes Nierenversagen Stadium 2 und 3 (periprozedural), Bluttransfusion (periprozedural), nicht-transfemorale Zugang, schwere oder lebensbedrohliche Blutungen (periprozedural) sowie Serumkreatinin, NYHA Klassifikation  $>III$  schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz, reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfrak-

tion und Vorhofflimmern.

Die Niereninsuffizienz gehört zu den Komorbiditäten, die in zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen vertreten ist, wobei eine gegenseitige negative Beeinflussung mit der Anämie beobachtet werden kann [95, 106, 108]. Die chronische Anämie gilt dabei beispielsweise als Risiko für die akute intraoperative Blutarmut mit Organversagen von Gehirn, Niere und Herz [102].

Die Anämie hatte in unserem Regressionsmodell jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die 3-Jahres Sterblichkeit nachdem periprozedurale Variablen dem Modell hinzugefügt wurden (HR 1,13, CI 0,79–1,61,  $p=0,504$ ). Auch hier scheint der zuvor erwähnte negative Einfluss der periprozeduralen Parameter den Einfluss der Anämie zu überwiegen.

### **Ist die WHO-Definition der Anämie ein passendes diagnostisches Kriterium für Hochrisikopatienten der TAVI-Population oder gibt es präzisere Alternativen?**

Die WHO-Definition der Anämie wurde im Jahr 1968 aus einem relativ jungen und gesunden Patientenkollektiv evaluiert. Sie erleichtert zwar den Vergleich mit anderen Studien, führt jedoch bei multimorbiden Patienten zu einer hohen Prävalenz [105]. Eine besonders hohe Prävalenz der Anämie mit meist  $>50\%$  der Patienten weist insbesondere die TAVI-Population auf [95, 106, 108, 109, 114, 115]. Unklar ist jedoch, ob bei derart multimorbiden Patienten die Anämie gemäß der WHO-Definition zur Detektion präzise genug ist.

Mehrere Untersuchungen haben die WHO-Definition der Anämie vor allem in der älteren Bevölkerung hinterfragt, mit unterschiedlichem Ergebnis [105, 106, 124–126].

In der Leiden 85-plus Study ( $n=755$ ) von Izaks et al. [125] wurde die WHO-Definition als zutreffendes Instrument zur Diagnose einer Anämie bei Patienten

≥85 Jahren erachtet. Beutler und Waalen [105] widersprachen hingegen der WHO-Definition für eine Anämie unter Berücksichtigung der NHANES-III sowie Scripps-Kaiser-Datenbank bei einem Durchschnittsalter von  $55,9 \pm 14,2$  Jahren. Hierbei wurden nach Unterteilung der Population in ältere (z.B. Männer ab 60 Jahren) und jüngere Gruppen (Männer von 20 bis 59 Jahren) andere Hämoglobingrenzwerte bestimmt als nach WHO-Definition. So lag dieser bei dunkelhäutigen Männern ab ≥60 Jahren bei 12,7 g/dl und bei hellhäutigen Männern bei 13,2 g/dl.

Hellhammer et al. [106] haben zudem nachgewiesen, dass Patienten mit Anämie eine durchschnittlich höhere EVB vorweisen als Patienten ohne Anämie. Nach einer partitionierten Regression mit einem Patientenkollektiv aus 376 Patienten lag der Grenzwert der EVB in dieser Studie bei >14% für anämische Patienten. Hiermit ließ sich die Aussagekraft der Anämie für Mortalität verstärken. So zeigten anämische Patienten nach WHO-Definition in dieser Untersuchung keinen signifikanten Unterschied für die 1-Jahres Mortalität, während unter Einbezug der EVB mit >14% diese signifikant für die 30-Tage sowie 1-Jahres Mortalität erhöht war [106]. Eine unabhängige Assoziation zwischen der Mortalitätsrate und einem EVB-Wert >14,4% ohne das Vorliegen einer Anämie nach WHO-Definition wurde durch Pascual-Figal et al. [127] bestätigt. Auch andere Untersuchungen weisen auf eine Verstärkung der prognostischen Vorhersagekraft unter Einbezug der EVB insbesondere bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz hin [128-132]. So konnte Patel et al. [133] in einer Meta-Analyse der älteren Bevölkerungsgruppe einen Anstieg des Mortalitätsrisikos um 14% pro Anstieg der EVB um jeweils 1% aufzeigen. Dai et al. [131] hat zudem bei 521 Patienten mit einer Herzinsuffizienz ermittelt, dass nicht ein erniedrigtes Hämoglobin jedoch eine erhöhte EVB allein unabhängig assoziiert mit der Mortalität ist.

Andere Hämoglobinwerte als nach der WHO definiert oder der Einbezug der EVB,

angepasst an multimorbide Patienten, die sich einer TAVI unterziehen, würde die prognostische Aussagekraft anämischer Patienten womöglich verstärken [105, 127, 131, 133, 134]. Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung kein zusätzliches Ergebnis aus einem niedrigeren Hämoglobin Cut-off Wert gezogen werden konnte, so scheint ein anderer Hb-Grenzwert oder der Einbezug der EVB aus klinischer Sicht relevanter zu sein [106, 127, 131, 133, 134].

Ob die EVB oder ein anderer Hb-Grenzwert im TAVI-Kollektiv ein besseres diagnostisches Kriterium der Anämie darstellt als die WHO-Definition, sollte abschließend in weiteren Studien untersucht werden.

### **Welche therapeutischen Konsequenzen können aus dieser Untersuchung gezogen werden?**

In unserer Untersuchung zeigte sich trotz intensivierter Bluttransfusion bei Patienten mit Anämie ein signifikant niedriger Hämoglobinwert als in der Vergleichsgruppe am Entlassungstag (9,8mg/dl vs. 11,0mg/dl,  $p < 0,001$ ). Diese Beobachtung wird in der Untersuchung von Nuis et. al bestätigt [95].

Eine Begründung hierfür liegt in der Tatsache, dass durch die reine Bluttransfusion die Ursache der Anämie häufig nicht kuriert werden kann. Oftmals ist eine Ergänzung oder gänzlich andere Therapie für eine langfristige Korrektur der Anämie z.B. mittels Folsäure, Eisen und Vit. B12 Substitution bei chronischen Mangelzuständen möglich [135, 136]. So ist ein Eisenmangel in 90% der Fälle der TAVI-Population ursächlich für eine Anämie [115] und ermöglicht somit einen einfachen Therapieansatz [85, 91, 137]. Während die Korrektur einer Anämie mittels Eisensubstitution unbedenklich erscheint [137], gibt es widersprüchliche Daten zum Benefit der Patienten bei einem Therapieansatz mittels Erythropoetin und Bluttransfusion. So kann die Verabreichung von Erythropoetin zu einer Steigerung der LVEF, Nierenfunktion und allgemeiner Leistungsfähigkeit führen [138-140] aber

auch das Risiko für Thrombose, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Mortalität erhöhen [141, 142].

Eine Bluttransfusion insbesondere bei älteren Patienten hat oftmals einen positiven Effekt auf das Outcome [143]. Sie ist jedoch zeitgleich mit einer höheren Rate an Schlaganfall, Nierenversagen, Myokardinfarkt und Mortalität verbunden [118, 144-147]. Morbidität und Mortalität werden durch einen additiven Effekt von Anämie und anschließender Bluttransfusion erhöht [95, 118, 144-147]. Eine sorgfältige Blutkonservierung während einer TAVI zur Vermeidung von Blutverlust und die optimierte sowie individualisierte Anti-Thrombozyten- oder Antikoagulationstherapie zum Ausschluss von späteren Blutungen scheinen zur Verhinderung einer Transfusionsindikation sinnvoll zu sein [112, 113]. Es existieren jedoch widersprüchliche Daten über Nutzen und Risiken von restriktiven vs. liberalen Transfusionsstrategien [8, 148]. Bei gegenwärtiger Datenlage wird ein restriktives Transfusions-Management zwar empfohlen, jedoch bedarf es weiterer Untersuchungen für eine endgültige Entscheidung [8, 91, 112].

Backer et al. [149] konnte ein Jahr nach TAVI nachweisen, dass sich fast die Hälfte der Patienten, insbesondere solche ohne Nierenfunktionsstörung oder stattgehabter Bluttransfusion, von der Anämie erholen. Dabei waren keine funktionellen Einbußen im Vergleich mit Patienten ohne präoperative Anämie nachweisbar [149]. Derartige Erfolgsaussichten unterstreichen den klinischen Wert und die Therapie dieser Komorbidität.

Die Optimierung des Therapiemanagements sowie die weitere Evolution eines passenden Hämoglobin Cut-Off Wertes oder eines alternativen Markers anstelle der WHO-Definition, sollten das Ziel für die Anämie bei Hochrisikopatienten einer TAVI-Population in multizentrischen prospektiven Studien sein. Des Weiteren könnten für eine bessere Patientenselektion die hieraus gewonnenen Erkenntnisse in den Algorithmus der Risikoscores implementiert werden.

---

**Folgende Limitationen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden:**

Da es sich hierbei um eine unizentrische retrospektive Analyse handelt, kann kein Rückschluss auf den Kausalzusammenhang zwischen Anämie und seinem beeinflussenden Ergebnis genommen werden. Es bedarf multizentrischer prospektiver Studien, um den Surrogatmarker Anämie für eine direkte oder indirekte kausale Wirkung auf eine Erkrankung nutzen zu können. Die Genese der Anämie ist vielfältig. Man sieht die Anämie oft als Marker von Komorbiditäten und allgemeiner Gebrechlichkeit (Frailty) oder nur als Ausdruck einer schweren Erkrankung, welche sich wiederum in erhöhten Komplikationsraten widerspiegelt. Aufgrund der hohen Bandbreite an möglichen Erkrankungen ist oftmals die Ursachensuche erschwert oder bleibt auch bei intensivierter Diagnostik ungeklärt. Es fehlten dieser Studie entsprechende Daten für die im Hintergrund stehende Ätiologie. Ein definitiver Vergleich dieser Gruppen bei bereits präinterventionell nicht erfassten Unterschieden ist daher nicht uneingeschränkt möglich.

Des Weiteren wurde der Effekt der Anämie durch die negativen Auswirkungen der periprozeduralen Komplikationen übertroffen. Diese Beeinträchtigungen der Behandlungsergebnisse hielten in unserer Analyse bis zu drei Jahre an. Auch wenn nach therapeutischen Leitlinien die Indikation zur Bluttransfusion bei einem Serum Hämoglobin  $<8\text{mg/dL}$  liegt, so erfolgte die Bluttransfusion schlussendlich nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. Korrigierte bzw. verfälschte Hämoglobinwerte könnten daher unbeabsichtigt in die Untersuchung eingeflossen sein. Zudem wurden andere Aspekte wie z.B. die Lebensqualität in der mittelfristigen Nachbeobachtung nicht evaluiert. Dieses blieb beschränkt auf das Gesamtüberleben. Es bedarf also in der Nachbeobachtung eines genaueren Assessments weiterer Parameter in zukünftigen Studien. Die Dauer der medianen Nachbeobachtungszeit betrug 294 Tage (Interquartilsabstand (IQR) 56-789 Tage). Die

---

Ergebnisse dienen daher nicht der Langzeitprognose.

Zur Klassifikation der Risikostratifizierung bediente man sich derselben Scores wie beim Management der AKE. Zum Einsatz kamen der STS-PROM Score sowie EuroSCORE. Die Validität dieser Scores wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. Beide Scoresysteme sind ursprünglich zur Einschätzung der 30-Tages Mortalität für den klassischen chirurgischen Eingriff entwickelt worden. Eine Vorhersage zur Langzeitprognose sowie TAVI-spezifischen Komplikationen blieben unzureichend beurteilbar. Auch werden wesentliche Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Thorax-Bestrahlung usw. nicht mit eingeschlossen [150].

Eine evidenzbasierte Weiterentwicklung unter Einschluss weiterer Kriterien sollte sich in einer insgesamt verbesserten Aussagekraft widerspiegeln. Auch wenn diese Studie aus einem relativ großen unizentrischen Patientenkollektiv mit 1.201 Patienten hervorgeht, blieben z.B. ethnische Unterschiede unberücksichtigt.

**Zusammenfassend sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung wie folgt zu beschreiben:**

Erstmals kann eine unabhängige Assoziation von präoperativer Anämie bei Hochrisikopatienten einer TAVI-Population mit Beeinträchtigung der 3-Jahres Überlebensdauer aufgezeigt werden (43% höheres Risiko). Dabei stellt die Anämie ein zentrales Charakteristikum der TAVI-Population dar (Prävalenz 59%). Der negative Einfluss von Blutarmut auf die Überlebensdauer in Kurzzeit-Nachbeobachtungen wurde durch mehrere Studien untermauert [103, 104, 120]. Weiterhin zeigt sich die Anämie als größter Prädiktor für eine Bluttransfusion nach TAVI wobei auch weitere unabhängige Prädiktoren für die Anämie und ihren Einfluss auf die Ergebnisse nach TAVI sowie Mortalität identifiziert und analysiert wurden [103]. Die Bluttransfusion ist wiederum mit einer erhöhten 1-Jahres Sterb-

lichkeit und schweren Komorbiditäten assoziiert [116-118]. In 90% der TAVI-Patienten ist die Blutarmut auf einen Eisenmangel zurückzuführen [115]. Dies ermöglicht nicht nur eine einfache Therapie [85, 91], sondern hat auch einen signifikanten Einfluss auf die Prognose [149].

Offen bleibt, ob die Definition der Anämie nach der WHO ein passendes Instrument für Hochrisikopatienten ist [105]. Eine Alternative kann die Evaluation eines passenderen Hämoglobin Cut-Off Wertes für Anämie sein, insbesondere für Hochrisikopatienten oder der Rückgriff auf die Erythrozytenverteilungsbreite (EVB) [128-132]. Eine Optimierung des Therapiemanagements sowie ggf. die Definition eines sensitiveren Markers für die Blutarmut anstelle der WHO-Definition sollten das Ziel multizentrischen prospektiven Studien sein. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten anschließend z.B. in Risikoscores und folglich bessere Patientenselektion einfließen.

## 6 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose zählt zum häufigsten Herzklappenvitium der Industrieländer, welche aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung auch in Zukunft einen erheblichen Einfluss auf das Gesundheitswesen haben wird. Für Patienten mit erhöhtem operativen Risiko stellt die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) eine Alternative zum operativen Aortenklappenersatz dar. Eine Anämie ist bei kardiovaskulär erkrankten Patienten häufig, der Einfluss auf die Ergebnisse nach TAVI allerdings noch unzureichend untersucht. Diese Fragestellung sollte anhand einer unizentrischen retrospektiven Analyse unter Berücksichtigung standardisierter Endpunkte des Valve Academic Research Consortium (VARC) bearbeitet werden.

In die vorliegende Untersuchung wurden 1.201 Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von März 2008 bis September 2014 am Universitären Herzzentrum eine TAVI erfolgte. Die Prävalenz einer Anämie nach WHO-Definition (Hämoglobin  $<12\text{g/dl}$  für Frauen,  $<13\text{g/dl}$  für Männer) lag bei 59%. Unabhängige präoperative Prädiktoren für eine Anämie waren ein erhöhtes Serumkreatinin (OR 3,95, CI 2,13-4,45,  $p<0,001$ ), vorausgegangene gastrointestinale Blutung (OR 3,53, CI 1,87-7,21,  $p<0,001$ ), eine schwere pulmonale Hypertonie (OR 2,01, CI 1,31-3,11,  $p=0,001$ ) und Diabetes Mellitus (OR 1,71, CI 1,23-2,39,  $p=0,002$ ). Das präoperativ kalkulierte Risiko war dabei signifikant höher, sofern eine Anämie vorlag (STS-PROM  $7,8\% \pm 5,7\%$  vs.  $6,2\% \pm 4,1\%$ ,  $p<0,001$ ). Zudem lag akutes Nierenversagen gehäuft bei Patienten mit Blutarmut vor ( $9,6\%$  vs.  $4,9\%$ ,  $p<0,003$ ). Trotz einer schlechteren NYHA Funktion bei gleichzeitig bestehender Anämie (NYHA III/IV:  $20,6\%$  vs.  $15,6\%$ ,  $p=0,006$ ) wiesen beide Gruppen postinterventionell ähnliche Resultate für das 30-Tage Überleben auf ( $90,5\%$  vs.  $91,2\%$ ,  $p=0,626$ ). Unabhängige periprozedurale Komplikationen für die 30-Tage Sterblichkeit waren ein Herzinfarkt (HR 10,17, CI 4,99–20,75,  $p<0,001$ ), akutes Nieren-

versagen Stadium 2/3 (HR 4,34, CI 2,73-6,90,  $p<0,001$ ), schwerer Schlaganfall (HR 3,49, CI 1,98-5,14,  $p<0,001$ ), pAVK (HR 1,79, CI 1,17-2,73,  $p=0,007$ ), peri-prozedurale Bluttransfusion (HR 3,19, CI 1,98-5,14,  $p<0,001$ ) und NYHA >III (HR 1,92, CI 1,19-3,07,  $p=0,007$ ). Mit einer 3-Jahres Sterblichkeit waren zudem eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $<45\%$  (HR 1,73, CI 1,33–2,25,  $p<0,001$ ), Vorhofflimmern (HR 1,51, CI 1,19-1,92,  $p<0,001$ ), nicht-transfemorale Zugang (HR 1,45, CI 1,13–1,85,  $p=0,003$ ), erhöhtes Serumkreatinin (HR 1,37, CI 1,10–1,71,  $p<0,006$ ), trikuspidale Regurgitation (HR 1,77, CI 1,16–2,70,  $p=0,008$ ) sowie eine lebensbedrohliche Blutung gemäß VARC (HR 1,47, CI 1,06–2,03,  $p=0,019$ ) assoziiert. Das Mortalitätsrisiko in der 3-Jahres Nachbeobachtung zeigte sich bei Vorliegen einer Anämie signifikant erhöht (HR 1,43, CI 1,13–1,82,  $p=0,003$ ). Der Effekt der Anämie wurde jedoch bei Berücksichtigung periprozeduraler Komplikationen übertroffen und konnte daher nur unter Ausschluss dieser Parameter mit der Sterblichkeit assoziiert werden.

Limitierend auf die Ergebnisse wirken die üblichen Einschränkungen einer retrospektiven und unizentrischen Untersuchung, so dass auf keinen eindeutigen kausalen Zusammenhang geschlossen werden kann, sondern die Ergebnisse als Hypothesen-generierend gewertet werden müssen.

Als Schlussfolgerung dieser Untersuchung wird die Anämie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität nach TAVI assoziiert. Die Optimierung des Therapiemanagements sowie die weitere Evaluation eines passenden Cut-Off Wertes oder eines alternativen Markers (z.B. die Erythrozytenverteilungsbreite) anstelle der WHO-Definition für Anämie bei Hochrisikopatienten sollten das Ziel weiterer Untersuchungen sein. So könnte die Berücksichtigung dieser Aspekte die prognostische Vorhersagekraft der Anämie verstärken und zur besseren Risikoabschätzung vor TAVI verwendet werden.

## 7 Abstract

The aortic valve stenosis is one of the most common heart valve diseases of industrialized countries which will continue to have a significant impact on health care in the future due to the current demographic development. For patients at increased operative risk, catheter-assisted aortic valve implantation (TAVI) is an alternative to surgical aortic valve replacement. Anemia is common in patients with cardiovascular disease but the impact on TAVI results is still poorly understood. This research question was to be addressed by means of a unicentric retrospective analysis taking standardized endpoints of the Valve Academic Research Consortium (VARC) into account.

The present study included 1.201 patients who underwent TAVI at the University Heart Center from March 2008 to September 2014. The prevalence of WHO-defined anemia (hemoglobin <12g/dl for women, <13g/dl for men) was 59%. Independent preoperative predictors of anemia were increased serum creatinine (OR 3.95, CI 2.13-4.45,  $p<0.001$ ), previous gastrointestinal bleeding (OR 3.53, CI 1.87-7.21,  $p<0.001$ ), severe pulmonary hypertension (OR 2.01, CI 1.31-3.11,  $p=0.001$ ) and diabetes mellitus (OR 1.71, CI 1.23-2.39,  $p=0.002$ ). The preoperatively calculated risk was significantly higher if anemia was present (STS-PROM  $7.8\% \pm 5.7\%$  vs.  $6.2\% \pm 4.1\%$ ,  $p<0.001$ ). In addition, acute renal failure was more common in patients with anemia (9.6% vs. 4.9%,  $p<0.003$ ). Despite a poorer NYHA function with concomitant anemia (NYHA III/IV: 20.6% vs. 15.6%,  $p=0.006$ ), both groups postinterventionally showed similar results for 30-day survival (90.5% vs. 91.2%,  $p=0.626$ ). In the regression model for 30-day mortality, cardiac infarction (HR 10.17, CI 4.99-20.75,  $p<0.001$ ), acute renal failure stage 2/3 (HR 4.34, CI 2.73-6.90,  $p<0.001$ ), severe stroke (HR 3.49, CI 1.98-5.14,  $p<0.001$ ), pre-existing peripheral vascular disease (HR 1.79, CI 1.17-2.73,  $p=0.007$ ), periprocedural blood transfusion (HR 3.19, CI 1.98-5.14,  $p<0.001$ ) and NYHA grade>III (HR 1.92,

CI 1.19-3.07,  $p=0.007$ ) were identified as independent periprocedural complications. In addition, left ventricular ejection fraction  $<45\%$  (HR 1.73, CI 1.33-2.25,  $p<0.001$ ), atrial fibrillation (HR 1.51, CI 1.19-1.92,  $p<0.001$ ), a non-transfemoral approach (HR 1.45, CI 1.13-1.85,  $p=0.003$ ), increased serum creatinine (HR 1.37, CI 1.10-1.71,  $p<0.006$ ), tricuspid regurgitation (HR 1.77, CI 1.16-2.70,  $p=0.008$ ) and life-threatening bleeding according to VARC (HR 1.47, CI 1.06–2.03,  $p=0.019$ ) were also associated with a 3-year mortality.

The mortality risk in the 3-year follow-up was significantly increased in the presence of anemia (HR 1.43, CI 1.13-1.82,  $p=0.003$ ). The effect of anemia was however surpassed by the influence of periprocedural complications and could therefore only be presented through the exclusion of these parameters.

In conclusion, anemia is associated with an increased morbidity and mortality rate. The optimization of therapy management and the further evaluation of a suitable cut-off value or an alternative marker such as the red cell distribution width instead of the WHO definition for anemia in high-risk patients should be the target of further investigations. Thus, taking into account the EVB, the prognostic predictive power of anemia can be increased. The influence of anemia and more precise markers can be implemented in the algorithm of risk scores. More sensitive risk scores with higher weighting of anemia to the outcome after TAVI would result in better patient selection and targeted treatment of anemia.

The results listed are limited by the limitations of a retrospective and unicentric examination, so that no clear causal relationship can be concluded. The reproducibility of the results requires complementary, prospective, multicenter studies.

## **8 Abkürzungsverzeichnis**

Akutes Nierenversagen (ANV)  
Angina Pectoris (AP)  
Angiotensin-Convertase-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer)  
Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)  
Aortenklappe (AK)  
Aortenklappenersatz (AKE)  
Aortenklappenstenose (AKS)  
Aortokoronare Bypass-Operation (ACB)  
Arterielle Hypertonie (art. HT)  
BARC (Bleeding Academic Research Consortium)  
Erythropoetin (EPO)  
European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)  
Hämoglobin (Hb)  
Interquartilsabstand (IQR)  
Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)  
Klappenöffnungsfläche (KÖF)  
Koronare Herzkrankheit (KHK)  
Linker Ventrikel (LV)  
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)  
Modifizierte Ranking-Skala (mRS)  
New York Heart Association (NYHA)  
Niereninsuffizienz (NI)  
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)  
Perkutane transluminale Angioplastie (PTA),  
Placement of Transcatheter Aortic Valves Partner Trial (PARTNER)  
Renin-Angiotensin-System (RAS)  
Risikofaktoren (RF)  
Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality score (STS-PROM)  
Transitorische ischämische Attacke (TIA)  
Valve Academic Research Consortium (VARC)  
Vorhofflimmern (VHF)  
World Health Organisation (WHO)

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verlauf der Aortenklappenstenose (AKS) ohne Aortenklappenersatz (AKE) .....	4
Abb. 2: Therapiemanagement der AKS nach den ESC/EACTS Leitlinien 2017 .....	7
Abb. 3: Indikationen für eine Intervention bei symptomatischer Aortenklappenstenose nach Empfehlungs- und Evidenzgrad gemäß den ESC/EACTS Leitlinien 2017 .....	9
Abb. 4: Übersicht über die zu berücksichtigenden Merkmale hinsichtlich der Entscheidung zwischen AKE und TAVI .....	12
Abb. 5: Diagnostik und Therapiemanagement bei präoperativer Anämie nach den NATA Richtlinien 2010.....	13
Abb. 6: Anämie vor TAVI. A: Hämoglobinspiegel in weiblichen und männlichen Patienten .....	29
Abb. 7: Anämie vor TAVI. B: Hämoglobinspiegel in weiblichen Patienten.....	30
Abb. 8: Anämie vor TAVI. C: Hämoglobinspiegel in männlichen Patienten.....	30
Abb. 9: Logistische Regressionsanalyse zur Identifizierung unabhängiger präoperativer Prädiktoren für Anämie .....	34
Abb. 10: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen Prädiktoren für die 30-Tage Gesamtmortalität .....	38
Abb. 11: Kaplan Meier 30-Tage Überlebenskurve in Patienten mit und ohne Anämie.....	39
Abb. 12: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen sowie periprozeduralen Prädiktoren für die 30-Tage Gesamtmortalität .	40
Abb. 13: NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) mit signifikanter Statusverbesserung nach TAVI und schlechterem Ergebnis bei Patienten mit präoperativer Anämie.....	41
Abb. 14: Kaplan Meier 1-Jahres Überlebenskurve bei Patienten mit und ohne Anämie.....	43
Abb. 15: Kaplan Meier 3-Jahres Überlebenskurve bei Patienten mit und ohne Anämie.....	44
Abb. 16: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen Prädiktoren für die 3-Jahres Gesamtmortalität .....	46
Abb. 17: Cox Regressionsanalyse mit unabhängigen präoperativen sowie periprozeduralen Prädiktoren für die 3-Jahres Gesamtmortalität.	48

---

**10 Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose.....	5
Tab. 2: Kardiovaskuläre sowie nicht-kardiovaskuläre Mortalität nach VARC ...	22
Tab. 3: Definition des Myokardinfarkts nach VARC.....	23
Tab. 4: Definition des Schlaganfalls nach VARC.....	24
Tab. 5: Definition der Blutungskomplikation bei TAVI nach VARC .....	25
Tab. 6: Definition des akuten Nierenversagens nach VARC .....	26
Tab. 7: Definition der Zugangswegassoziierten Komplikationen nach VARC...	27
Tab. 8: Definition des Implantationserfolgs der Klappenprothese nach VARC.	28
Tab. 9: Präoperative Basisparameter der TAVI-Population.....	32
Tab. 10: Periprozedurale Parameter und Komplikationen bei TAVI mit und ohne Anämie.....	36

## 11 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Patrick Diemert dafür, dass ich dieses Thema unter seiner Leitung bearbeiten durfte.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Seiffert, ohne seine jahrelange Betreuung, Geduld und ausgesprochene Hilfsbereitschaft wäre die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

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

## 12 Lebenslauf

„Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt“

### **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:**

*Andreas Gutwiler*

## 14 Literaturverzeichnis

1. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. European heart journal, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
2. Dweck, M.R., et al., *Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis*. Circulation, 2012. **125**(1): p. 76-86.
3. Le Quang, K., et al., *Early development of calcific aortic valve disease and left ventricular hypertrophy in a mouse model of combined dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(10): p. 2283-91.
4. Thanassoulis, G., et al., *Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis*. N Engl J Med, 2013. **368**(6): p. 503-12.
5. Elmariah, S. and E.R. Mohler, 3rd, *The Pathogenesis and treatment of the valvulopathy of aortic stenosis: Beyond the SEAS*. Curr Cardiol Rep, 2010. **12**(2): p. 125-32.
6. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
7. Bonow, R.O., *Improving outlook for elderly patients with aortic stenosis*. JAMA, 2013. **310**(19): p. 2045-7.
8. Maganti, K., et al., *Valvular heart disease: diagnosis and management*. Mayo Clin Proc, 2010. **85**(5): p. 483-500.
9. Ross Jr, J. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. **38**(1s5): p. V-61-V-67.
10. Pellikka, P.A., et al., *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3290-5.
11. Auer, J., *Clinical Shortcuts: Diagnose und Therapie von Herzklappenerkrankungen*. Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology, 2014. **21**(5): p. 154-160.
12. Popescu, B.A., et al., *European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2009. **10**(8): p. 893-905.
13. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2008.
14. Minners, J., et al., *Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis*. European heart journal, 2008. **29**(8): p. 1043-1048.
15. Redfors, B., et al., *Stress Testing in Asymptomatic Aortic Stenosis*. Circulation, 2017. **135**(20): p. 1956-1976.
16. Picano, E., et al., *The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(24): p. 2251-2260.
17. Rosenhek, R., et al., *Natural history of very severe aortic stenosis*. Circulation, 2010. **121**(1): p. 151-156.
18. Rosenhek, R., et al., *Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(9): p. 611-617.

19. Jander, N., et al., *Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction*. *Circulation*, 2011. **123**(8): p. 887-895.
20. Rossebø, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(13): p. 1343-1356.
21. Ponikowski, P., et al., *Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur J Heart Fail*, 2016. **18**(8): p. 891-975.
22. Kuck, K.-H., et al., *Quality criteria for the implementation of transcatheter aortic valve implantation*. *Der Kardiologe*, 2016. **10**(5): p. 282-300.
23. Bonow, R.O., et al., *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*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. **48**(3): p. e1-e148.
24. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease*. *European heart journal*, 2007. **28**(2): p. 230-268.
25. Bakaeen, F.G., et al., *Severe aortic stenosis in a veteran population: treatment considerations and survival*. *The Annals of thoracic surgery*, 2010. **89**(2): p. 453-458.
26. Rafique, A.M., et al., *Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis*. *The American journal of cardiology*, 2009. **104**(7): p. 972-977.
27. El-Hamamsy, I., et al., *Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2010. **376**(9740): p. 524-531.
28. *Online STS risk calculator*. <http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/de.aspx>. Accessed August 2012.
29. Ambler, G., et al., *Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery*. *Circulation*, 2005. **112**(2): p. 224-231.
30. *EuroSCORE online risk calculator*. <http://www.euroscore.org/calc.html>. Accessed August 2012.
31. Ashikhmina, E.A., et al., *Aortic valve replacement in the elderly determinants of late outcome*. *Circulation*, 2011. **124**(9): p. 1070-1078.
32. Vahanian, A., et al., *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, . Valvular heart disease*, 2009. **2nd edn.**: p. 625–70.
33. Dewey, T.M., et al., *Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement*. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2008. **135**(1): p. 180-187.
34. Osswald, B.R., et al., *Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement*. *European heart journal*, 2008.
35. Brown, J.M., et al., *Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database*. *The*

- Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2009. **137**(1): p. 82-90.
36. ElBardissi, A.W., et al., *Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2011. **141**(2): p. 328-335.
  37. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(23): p. 2187-2198.
  38. Goodney, P.P., et al., *Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement?* The Annals of thoracic surgery, 2003. **76**(4): p. 1131-1137.
  39. Lee, R., et al., *Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America*. The Annals of thoracic surgery, 2011. **91**(3): p. 677-684.
  40. Chukwuemeka, A., et al., *Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results*. The Journal of heart valve disease, 2006. **15**(2): p. 191-6; discussion 196.
  41. van Geldorp, M.W., et al., *Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement?* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2009. **35**(6): p. 953-957.
  42. Pellikka, P.A., et al., *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3290-3295.
  43. Lindman, B.R., R.O. Bonow, and C.M. Otto, *Current management of calcific aortic stenosis*. Circ Res, 2013. **113**(2): p. 223-37.
  44. Bach, D.S., N. Cimino, and G.M. Deeb, *Unoperated patients with severe aortic stenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **50**(20): p. 2018-2019.
  45. Adams, D.H., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(19): p. 1790-1798.
  46. Deeb, G.M., et al., *3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **67**(22): p. 2565-2574.
  47. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(17): p. 1597-1607.
  48. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients*. N Engl J Med, 2016. **2016**(374): p. 1609-1620.
  49. Mack, M.J., et al., *5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2477-2484.
  50. Reardon, M.J., et al., *Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(14): p. 1321-1331.
  51. Siontis, G.C., et al., *Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials*. European heart journal, 2016. **37**(47): p. 3503-3512.
  52. Thyregod, H.G.H., et al., *Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **65**(20): p. 2184-2194.
  53. Popma, J.J., et al., *Transcatheter aortic valve replacement using a self-*

- expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery.* Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(19): p. 1972-1981.
54. Webb, J.G., et al., *A randomized evaluation of the SAPIEN XT transcatheter heart valve system in patients with aortic stenosis who are not candidates for surgery.* JACC: Cardiovascular Interventions, 2015. **8**(14): p. 1797-1806.
55. Athappan, G., et al., *Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature.* Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(20): p. 2101-2110.
56. Kodali, S.K., et al., *Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement.* New England Journal of Medicine, 2012. **366**(18): p. 1686-1695.
57. Thomas, M., et al., *Thirty-day results of the sapien aortic bioprosthesis european outcome (source) registry a european registry of transcatheter aortic valve implantation using the edwards sapien valve.* Circulation, 2010. **122**(1): p. 62-69.
58. Piazza, N., et al., *Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval.* EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, 2008. **4**(2): p. 242-249.
59. Thomas, M., et al., *One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve.* Circulation, 2011. **124**(4): p. 425-433.
60. Zahn, R., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry.* European heart journal, 2011. **32**(2): p. 198-204.
61. Eltchaninoff, H., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry.* European heart journal, 2011. **32**(2): p. 191-197.
62. Rodés-Cabau, J., et al., *Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience.* Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(11): p. 1080-1090.
63. Bourantas, C.V., et al., *Transcatheter aortic valve update 2013.* Euro Intervention, 2013. **9**(Suppl): p. 84S-S90.
64. Bax, J.J., et al., *Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation.* Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2639-54.
65. Bax, J.J., et al., *Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation.* Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2627-38.
66. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(22): p. e57-e185.
67. Vahanian, A., et al., *Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology*

- (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2008. **34**(1): p. 1-8.
68. STS National Database Risk Calculator. <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/riskcalculator> (December 2013). .
69. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients*. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 1999. **15**(6): p. 816-823.
70. Seiffert, M., et al., *Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation*. *Clinical Research in Cardiology*, 2014. **103**(8): p. 631-640.
71. Leon, M.B., et al., *Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. **57**(3): p. 253-269.
72. Organization, W.H., *Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]*. 1968.
73. Patel, K.V. *Epidemiology of anemia in older adults*. in *Seminars in hematology*. 2008. Elsevier.
74. Zadrazil, J. and P. Horak, *Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015. **159**(2): p. 197-202.
75. Guralnik, J.M., et al., *Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia*. *Blood*, 2004. **104**(8): p. 2263-2268.
76. Saleh, E., et al., *Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions*. *British journal of anaesthesia*, 2007. **99**(6): p. 801-808.
77. Ragoonanan, T.E., et al., *Metoprolol reduces cerebral tissue oxygen tension after acute hemodilution in rats*. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2009. **111**(5): p. 988-1000.
78. Tsui, A.K., et al., *Reassessing the risk of hemodilutional anemia: some new pieces to an old puzzle*. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2010. **57**(8): p. 779-791.
79. Karkouti, K., et al., *Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study*. *Circulation*, 2008. **117**(4): p. 478-84.
80. Kulier, A., et al., *Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery*. *Circulation*, 2007. **116**(5): p. 471-479.
81. Johansen, K.L., et al., *Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2010. **55**(3): p. 535-548.
82. Patel, M.S. and J.L. Carson, *Anemia in the preoperative patient*. *Med Clin North Am*, 2009. **93**(5): p. 1095-104.
83. Goodnough, L.T., et al., *Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines*. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 2011. **106**(1): p. 13-22.
84. Beattie, W.S., et al., *Risk Associated with Preoperative Anemia in Noncardiac Surgery A Single-center Cohort Study*. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2009. **110**(3): p. 574-581.
85. Pasricha, S.-R., et al., *Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update*. *Med J Aust*, 2010. **193**(9): p. 525-32.

86. Koch, C.G., et al., *Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting*. Critical care medicine, 2006. **34**(6): p. 1608-1678.
87. Koch, C.G., et al., *Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(12): p. 1229-1239.
88. Rao, S.V., et al., *Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes*. Journal-American Medical Association, 2004. **292**: p. 1555-1562.
89. de Andrade, J.R., D. Frei, and M. Guilfoyle, *Integrated analysis of thrombotic/vascular event occurrence in epoetin alfa-treated patients undergoing major, elective orthopedic surgery*. Orthopedics, 1999. **22**(1): p. S113-S118.
90. Feagan, B.G., et al., *Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty: a randomized, controlled trial*. Annals of internal medicine, 2000. **133**(11): p. 845-854.
91. Hare, G.M., J.E. Baker, and K. Pavenski, *Assessment and treatment of preoperative anemia: continuing professional development*. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2011. **58**(6): p. 569-581.
92. Corwin, H.L. and J.L. Carson, *Blood transfusion-when is more really less?* New England Journal of Medicine, 2007. **356**(16): p. 1667.
93. Nuis, R.-J., et al., *Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short-and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2013. **6**(6): p. 625-634.
94. Van Mieghem, N.M., et al., *Incidence, timing, and predictors of valve dislodgment during TAVI with the Medtronic Corevalve System*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2012. **79**(5): p. 726-732.
95. Nuis, R.J., et al., *Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short- and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Circ Cardiovasc Interv, 2013. **6**(6): p. 625-34.
96. Miceli, A., et al., *Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery*. Journal of cardiothoracic surgery, 2014. **9**(1): p. 1.
97. Ohno, Y., et al., *Impact of periprocedural bleeding on incidence of contrast-induced acute kidney injury in patients treated with percutaneous coronary intervention*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(14): p. 1260-1266.
98. Higgins, T.L., et al., *Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: a clinical severity score*. Jama, 1992. **267**(17): p. 2344-2348.
99. Magovern, J.A., et al., *A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery*. Journal of the American College of Cardiology, 1996. **28**(5): p. 1147-1153.
100. Nilsson, J., et al., *Risk factor identification and mortality prediction in cardiac surgery using artificial neural networks*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2006. **132**(1): p. 12-19. e1.
101. Kappetein, A.P., et al., *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. European heart journal, 2012. **33**(19): p. 2403-2418.
102. Beris, P., et al., *Perioperative anaemia management: consensus statement*

- on the role of intravenous iron. *British journal of anaesthesia*, 2008. **100**(5): p. 599-604.
103. Nuis, R.-J., et al., *Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short-and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2013: p. CIRCINTERVENTIONS. 113.000409.
104. Van Mieghem, N.M., et al., *Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 2011. **7**(2): p. 184-191.
105. Beutler, E. and J. Waalen, *The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?* *Blood*, 2006. **107**(5): p. 1747-1750.
106. Hellhammer, K., et al., *Red cell distribution width in anemic patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *World journal of cardiology*, 2016. **8**(2): p. 220.
107. Cladellas, M., et al., *Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement?* *European heart journal*, 2006. **27**(9): p. 1093-1099.
108. Arai, T., et al., *Impact of pre- and post-procedural anemia on the incidence of acute kidney injury and 1-year mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (from the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 [FRANCE 2] Registry)*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015. **85**(7): p. 1231-9.
109. Van Mieghem, N.M., et al., *Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *EuroIntervention*, 2011. **7**(2): p. 184-91.
110. Silverberg, D.S., et al., *The interaction between heart failure, renal failure and anemia—the cardio-renal anemia syndrome*. *Blood purification*, 2004. **22**(3): p. 277-284.
111. Yamamoto, M., et al., *Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(10): p. 869-877.
112. Seiffert, M., et al., *Blood transfusion is associated with impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2015. **85**(3): p. 460-467.
113. Terstesse, A.C., *Systematische Untersuchung des Einflusses von Bluttransfusionen auf das Ergebnis nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation*. 2015.
114. Nuis, R.J., et al., *Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012. **5**(5): p. 680-8.
115. DeLarochelière, H., et al., *Effect on outcomes and exercise performance of anemia in patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement*. *The American journal of cardiology*, 2015. **115**(4): p. 472-479.
116. Nuis, R.-J., et al., *Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2012. **5**(5): p. 680-688.
117. Tchetche, D., et al., *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*. American heart journal, 2012. **164**(3): p. 402-409.
118. Sherwood, M.W., et al., *Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. Jama, 2014. **311**(8): p. 836-843.
119. de Brito, F.S., et al., *Outcomes and predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: results of the Brazilian registry*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2015. **85**(5).
120. Arai, T., et al., *Impact of pre-and post-procedural anemia on the incidence of acute kidney injury and 1-year mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (from the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 [FRANCE 2] Registry)*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2015. **85**(7): p. 1231-1239.
121. Ludman, P.F., et al., *Transcatheter aortic valve implantation in the UK: temporal trends, predictors of outcome and 6 year follow up: a report from the UK TAVI Registry 2007 to 2012*. Circulation, 2015: p. CIRCULATIONAHA.114.013947.
122. Seiffert, M., et al., *Predictors and outcomes after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the valve academic research consortium definitions*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2013. **82**(4): p. 640-652.
123. Tamburino, C., et al., *Incidence and Predictors of Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients With Severe Aortic Stenosis*Clinical Perspective. Circulation, 2011. **123**(3): p. 299-308.
124. Zakai, N.A., et al., *A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study*. Archives of internal medicine, 2005. **165**(19): p. 2214-2220.
125. Izaks, G.J., R.G. Westendorp, and D.L. Knook, *The definition of anemia in older persons*. Jama, 1999. **281**(18): p. 1714-1717.
126. Chaves, P.H., et al., *Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated?* Journal of the American Geriatrics Society, 2002. **50**(7): p. 1257-1264.
127. Pascual-Figal, D.A., et al., *Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients*. European journal of heart failure, 2009. **11**(9): p. 840-846.
128. Patel, K.V., et al., *Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults*. Archives of internal medicine, 2009. **169**(5): p. 515-523.
129. Aung, N., et al., *Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure*. International journal of cardiology, 2013. **168**(3): p. 1997-2002.
130. Patel, K.V., et al., *Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2009: p. glp163.
131. Dai, Y., et al., *Red cell distribution width predicts short-and long-term outcomes of acute congestive heart failure more effectively than hemoglobin*. Experimental and therapeutic medicine, 2014. **8**(2): p. 600-606.
132. Kimmenade, R.R., et al., *Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure*. European journal of heart failure, 2010. **12**(2): p. 129-136.
133. Patel, K.V., et al., *Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis*. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and

- Medical Sciences, 2009. **65**(3): p. 258-265.
134. Förhécz, Z., et al., *Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state*. American heart journal, 2009. **158**(4): p. 659-666.
  135. Auerbach, M., H. Ballard, and J. Glaspy, *Clinical update: intravenous iron for anaemia*. The Lancet, 2007. **369**(9572): p. 1502-1504.
  136. Shander, A., R.K. Spence, and M. Auerbach, *CONFERENCE REPORT: Can intravenous iron therapy meet the unmet needs created by the new restrictions on erythropoietic stimulating agents?* Transfusion, 2010. **50**(3): p. 719-732.
  137. Bolger, A.P., et al., *Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **48**(6): p. 1225-1227.
  138. Silverberg, D.S., et al., *The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(7): p. 1737-1744.
  139. Silverberg, D.S., et al., *The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(7): p. 1775-1780.
  140. Mancini, D.M., et al., *Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure*. Circulation, 2003. **107**(2): p. 294-299.
  141. Singh, A.K., et al., *Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(20): p. 2085-2098.
  142. Churchill, D.N., et al., *Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin*. Journal of the American Society of Nephrology, 1994. **4**(10): p. 1809-1813.
  143. Dejam, A., et al., *The effect of age and clinical circumstances on the outcome of red blood cell transfusion in critically ill patients*. Critical care, 2014. **18**(4): p. 487.
  144. Horvath, K.A., et al., *Blood transfusion and infection after cardiac surgery*. The Annals of thoracic surgery, 2013. **95**(6): p. 2194-2201.
  145. Murphy, G., B. Reeves, and C. Rogers, *Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery*. Journal of Vascular Surgery, 2008. **47**(4): p. 894.
  146. Koch, C.G., et al., *Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting*. Critical care medicine, 2006. **34**(6): p. 1608-1616.
  147. Shishebor, M.H., et al., *Impact of blood transfusion on short-and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. Jacc: Cardiovascular Interventions, 2009. **2**(1): p. 46-53.
  148. Murphy, G.J., et al., *Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(11): p. 997-1008.
  149. De Backer, O., et al., *Recovery from Anemia in Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation—Prevalence, Predictors and Clinical Outcome*. PloS one, 2014. **9**(12): p. e114038.
  150. Rogers, T., et al., *Society of Thoracic Surgeons score variance results in risk reclassification of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. Jama cardiology, 2017. **2**(4): p. 455-456.