

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Prävalenz und prognostische Relevanz einer Anämie auf die
Ergebnisse nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI)
bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lisa Margarete Kahlstadt
2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Marc W. Merx

Zweitgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Axel Gödecke

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hellhammer K, Zeus T, Verde PE, Veulemanns V, Kahlstadt L, Wolff G, Erkens R, Westenfeld R, Navarese EP, Merx MW, Rassaf T, Kelm M. *Red cell distribution width in anemic patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. World J Cardiol. 2016 Feb 26;8(2):220-30. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.220.

Zusammenfassung

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI) ist eine seit 2002 für Hochrisiko-Patienten zur Verfügung stehende Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz und wird seit 2009 am Herzzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Die klinischen Endpunkte sowie Komplikationen werden anhand der Kriterien des *Valve Academic Research Consortium* (VARC) definiert. Aufgrund einer erhöhten Anämie-Prävalenz in TAVI-Kollektiven wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob das Auftreten intra- und postoperativer Komplikationen von einer präinterventionellen Anämie beeinflusst wird. Dazu wurden in dieser retrospektiven Studie in einem Kollektiv von 368 Patienten die Hämoglobin (Hb)-Konzentration und die Erythrozytenverteilungsbreite (EVB) vor einer TAVI betrachtet und der Effekt dieser Parameter auf das Ergebnis ausgewertet. Die Diagnose einer Anämie erfolgte anhand der Kriterien der *World Health Organisation* (WHO).

In den Analysen dominierten anämische Patienten mit einem Anteil von 64% das Studienkollektiv. Ein hohes Lebensalter und ein erhöhter Kreatininwert erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren einer Anämie. Eine präinterventionelle Anämie führte zu einer erhöhten Rate an akutem Nierenversagen und Sepsis sowie zu einem Anstieg der 30-Tages-Mortalität. Die 1-Jahres-Mortalität wurde erst ab einer Hb-Konzentration von $\leq 9,7$ g/dl signifikant beeinflusst. Eine Anämie gemäß WHO-Definition stellte sich nicht als unabhängiger Prädiktor der Mortalität dar. Dagegen konnte die EVB als prognostischer Marker hervorgehoben werden: nicht nur ging eine erhöhte EVB mit einem signifikanten Anstieg der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität einher, vielmehr konnte die EVB auch als unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität herausgestellt werden. Neben einer erhöhten EVB stellten sich lebensbedrohliche Blutungen und ein akutes Nierenversagen als weitere unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität dar.

Den Ergebnissen zufolge beeinflusst eine Anämie gemäß WHO-Definition zwar die Ergebnisse nach einer TAVI, jedoch besaß die EVB eine höhere Aussagekraft bezüglich des Effektes auf die Mortalitätsrate. Daher ist zu diskutieren, ob die EVB einen bedeutungsvolleren prognostischen Marker repräsentiert als eine Anämie. Inwiefern die Ergebnisse dieser Arbeit in größeren Studien reproduzierbar sind, bleibt zu untersuchen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
1.1 Aortenklappenstenose.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ursache.....	1
1.1.2 Pathophysiologische Vorgänge	2
1.1.3 Klinischer Verlauf und Prognose.....	2
1.1.4 Diagnostik.....	3
1.1.5 Klassifikation.....	4
1.1.6 Therapie	5
1.2 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation	6
1.2.1 Definition und Entwicklung.....	6
1.2.2 TAVI-Prozedere	7
1.2.3 Indikationen zur TAVI	7
1.2.4 Das <i>Valve Academic Research Consortium</i>	8
1.2.5 Resultate nach TAVI.....	8
1.3 Definition und Bedeutung einer Anämie	10
1.3.1 Definition der Anämie anhand des Hämoglobins	10
1.3.2 Definition der Anämie anhand der Erythrozytenverteilungsbreite	11
1.3.3 Anämie als prognoserelevanter Risikofaktor in der interventionellen Kardiologie	13
1.3.4 Risikofaktoren für eine Anämie bei älteren Patienten	14
2 Fragestellung und Ziele der Studie	16
3 Patienten und Methoden	17
3.1 Datenerhebung	17
3.2 Patientenkollektiv	17
3.3 Laborparameter.....	18
3.4 Laborchemische Verfahren	18
3.4.1 Hämoglobin	18
3.4.2 Erythrozytenverteilungsbreite	19
3.5 EuroSCORE.....	20
3.6 Durchführung der TAVI	21

3.7	Prothesen.....	22
3.8	Follow-up-Untersuchungen	23
3.9	Klinische Endpunkte des <i>Valve Academic Research Consortium</i>	24
3.10	Statistik.....	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Präprozedurale Daten: Patientencharakteristika	27
4.2	Periprozedurale Komplikationen nach VARC und weitere Komplikationen ..	33
4.3	Postprozedurale Daten: 1-Jahres-Mortalität.....	36
4.4	Prädiktoren der Anämie.....	40
4.5	Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität.....	41
4.6	Erythrozytenverteilungsbreite und Anämie.....	42
4.7	Erythrozytenverteilungsbreite und Mortalität	43
5	Diskussion.....	48
5.1	Welche Risikofaktoren für eine Anämie sind in einem TAVI-Kollektiv relevant?	48
5.2	Ist eine Anämie bei TAVI-Patienten in Bezug auf die Morbidität und die Mortalität ein relevanter Risikofaktor?.....	49
5.3	Ist die Anämie-Definition gemäß WHO präzise genug, um das Mortalitätsrisiko in einem TAVI-Kollektiv zu bestimmen?.....	51
5.4	Besitzt die EVB Mortalitätsrelevanz in einem TAVI-Kollektiv?.....	55
5.5	Schlussfolgerungen der Studie	57
5.6	Limitation der Studie.....	58
6	Literaturverzeichnis	59
7	Danksagung	73
8	Eidesstattliche Versicherung	74

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i> (Arterie)
Abb.	Abbildung
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AKE	Aortenklappenersatz
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
cAVK	zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CK-MB	Creatinkinase Isoenzym MB (M = <i>muscle</i> , B = <i>brain</i>)
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
EACTS	<i>European Association of Cardio-Thoracic Surgery</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
et al.	<i>et alii, et aliae</i> (und andere)
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EVB	Erythrozytenverteilungsbreite
G-6-PD	Glucose-6-Phosphatdehydrogenase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCV	<i>mean corpuscular volume</i> (mittleres korpuskuläres Volumen)
MDS	myelodysplastisches Syndrom
n	<i>number</i> (Anzahl)
n.s.	nicht signifikant

NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PARTNER	<i>Placement of AoRtic TraNscathetER Valves</i>
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i> (perkutane Koronarintervention)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SLS	Sodium-Lauryl-Sulfat
TAVI	<i>transcatheter aortic valve replacement</i>
TIA	transitorische ischämische Attacke
VARC	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Ätiologie der Aortenklappenstenose	1
Abb. 2. Zugangswege zur TAVI.....	7
Abb. 3. Veränderungen des MCV und der EVB mit Angabe möglicher Ursachen	12
Abb. 4. Edwards Sapien XT-Prothese.....	22
Abb. 5. Medtronic CoreValve-Prothese	23
Abb. 6. Histogramm der Hb-Werte.	31
Abb. 7. Histogramm der EVB-Werte.....	32
Abb. 8 Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Anämie-Definition gemäß WHO	37
Abb. 9 Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hämoglobin-Grenzwert = 11,9 g/dl	38
Abb. 10 Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hämoglobin-Grenzwert = 9,7 g/dl	39
Abb. 11. Prädiktoren einer präinterventionellen Anämie	40
Abb. 12. Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität.....	41
Abb. 13. Korrelation zwischen der EVB und der Hb-Konzentration.....	42
Abb. 14. Histogramm der EVB bei Patienten ohne und mit einer Anämie.....	43
Abb. 15. Einteilung des Patientenkollektivs anhand der EVB.....	44
Abb. 16. Balkendiagramm zum Vergleich der 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität.....	45
Abb. 17. Einfluss der EVB auf das Überleben innerhalb des ersten Jahres.....	46
Abb. 18 Einfluss der EVB auf die 1-Jahres-Mortalität bei anämischen Patienten	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassifikation der Aortenklappenstenose nach den ACC/AHA-Leitlinien	5
Tabelle 2. Hämoglobinwerte zur Diagnose einer Anämie.....	10
Tabelle 3. Prävalenz der Anämie in der US-Population ≥ 65 Jahre.....	14
Tabelle 4. Patientencharakteristika: Demographische Daten	27
Tabelle 5. Patientencharakteristika: Vorerkrankungen und Interventionen	28
Tabelle 6. Echokardiographische Daten und EuroSCORE	29
Tabelle 7. Laborchemische Parameter.....	30
Tabelle 8. TAVI-Zugangswege	33
Tabelle 9. Periprozedurale Komplikationen: Endpunkte nach VARC	35
Tabelle 10. Periprozedurale Komplikationen: Sonstige Komplikationen.....	36
Tabelle 11. Prävalenz der Anämie in TAVI-Kollektiven	52
Tabelle 12. Grenzwerte einer normalen Hämoglobinkonzentration.....	53

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie und Ursache

Die Aortenklappenstenose ist nach der arteriellen Hypertonie und der Atherosklerose die dritthäufigste lebensbedrohliche kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Welt (1) und der entsprechende Klappenersatz der zweithäufigste kardiochirurgische Eingriff (1, 2).

Die Ätiologie der Aortenklappenstenose ist in Abb. 1 dargestellt. Die häufigste Ursache einer Aortenklappenstenose stellt die Verkalkung der Klappe dar, wobei bikuspidale Klappen früher als trikuspidale Klappen betroffen sind. (3)

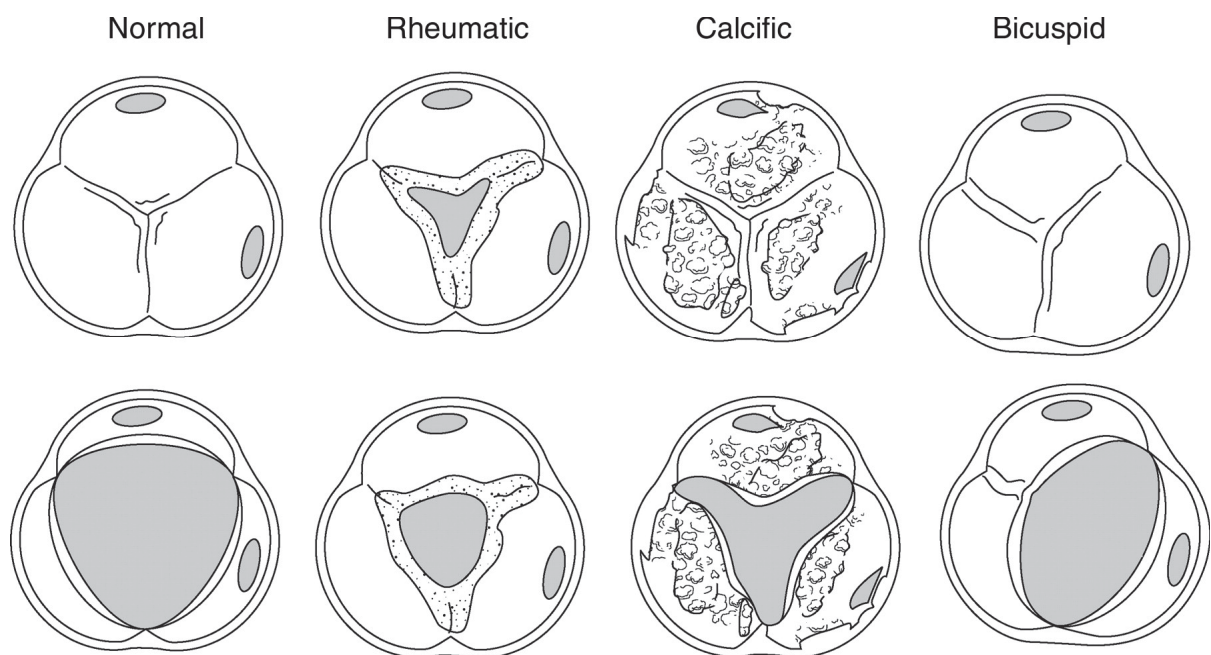


Abb. 1. Ätiologie der Aortenklappenstenose: Morphologie einer normalen, einer rheumatisch veränderten, einer verkalkten und einer bikuspiden Aortenklappe. Obere Reihe: Aortenklappe in geschlossenem Zustand; untere Reihe: Aortenklappe in geöffnetem Zustand. (Otto C., 2007) (4)

Einige Studien, darunter die *Helsinki Aging Study* (5) und die *Cardiovascular Health Study* (6), haben gezeigt, dass insbesondere ältere Menschen von verkalkten Aortenklappensegeln betroffen sind. Neben der Kalzifikation als Ursache der Aortenklappenstenose kann auch eine rheumatisch bedingte Stenose der Aortenklappe nach einer

Streptokokken-Infektion auftreten. Diese Form tritt jedoch heutzutage aufgrund der antibiotischen Therapie in der westlichen Welt nur noch sehr selten auf. Bei jüngeren Patienten kommt als Ursache einer Aortenklappenstenose eher eine kongenitale Malformation in Betracht. (3)

1.1.2 Pathophysiologische Vorgänge

Die Stenose der Aortenklappe führt zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels. Um dem erhöhten Druck entgegenzuwirken, reagiert die linksventrikuläre Wand häufig mit einer konzentrischen Hypertrophie, wodurch das Herz-Zeit-Volumen (HZV) zunächst aufrechterhalten werden kann. Während die systolische Ventrikelfunktion lange erhalten bleibt, kommt es zunächst zu einer diastolischen Dysfunktion mit konsekutivem Rückstau des Blutes in die Lunge. Dadurch können eine Leistungsminderung sowie eine Dyspnoe hervorgerufen werden. Bedingt durch die Linksherzhypertrophie steigen der myokardiale Sauerstoffbedarf und die Wandspannung. Der subendokardiale Blutfluss wird beeinträchtigt und führt zur Symptomatik einer Angina Pectoris. Eine zerebrale Minderperfusion, welche durch eine Fehlreaktion durch linksventrikuläre Barorezeptoren, Rhythmusstörungen und ein reduziertes HZV verursacht wird, führt zu Synkopen und Schwindel. (3)

1.1.3 Klinischer Verlauf und Prognose

Hat sich die Stenose der Aortenklappe einmal manifestiert, kommt es unweigerlich mit der Zeit zu einer Progredienz der Stenosierung. Im weiteren Verlauf entwickelt sich das typische Beschwerdebild einer Aortenklappenstenose: Angina Pectoris, Dyspnoe, Leistungsminderung, Schwindel und Synkopen. Das Auftreten der Symptomatik korreliert jedoch nicht zwangsläufig mit dem Schweregrad der Aortenklappenstenose. So gibt es Patienten, die bei schwerer Aortenklappenstenose frei von Beschwerden bleiben, während einige Patienten bereits bei moderater Aortenklappenstenose die ersten Symptome zeigen (7).

Wird die Aortenklappenstenose symptomatisch, kommt es zu einer Verkürzung der Überlebenszeit (8, 9). Herold und Mitarbeiter (3) beschreiben eine 2-Jahres-Überlebensrate von weniger als 50% bei symptomatischen Patienten, während asymptomatischen Patienten eine gute Prognose mit einem Risiko des plötzlichen Herztodes von weniger als 1% pro Jahr zugeschrieben wird.

1.1.4 Diagnostik

Eine ausführliche Befragung des Patienten bezüglich möglicher Symptome (Angina Pectoris, Dyspnoe, Schwindel, Synkope) ist für eine angemessene Patientenversorgung entscheidend (10). Neben der Anamnese gibt die Auskultation weitere richtungsführende Hinweise. Der typische Leitbefund einer Aortenklappenstenose ist ein spindelförmiges, raues Systolikum, welches sich vom ersten Herzton absetzt und das *Punctum maximum* über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal besitzt. Eine Fortleitung des Herzgeräusches in die Karotiden kommt in Betracht. Mögliche weitere Auskultationsbefunde sind ein frühsystolischer Ejektions-Klick, eine Abschwächung des Aortenanteils des zweiten Herztons und ein atemvariabel oder paradox gespalte-ner zweiter Herzton. (3)

Liegt ein systolisches Herzgeräusch vor, sollten weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. Bei Verdacht auf eine Aortenklappenstenose ist die Echokardiographie die Methode der Wahl. Mit Hilfe dieser können die Verdachtsdiagnose einer Aortenklappenstenose bestätigt und der Grad der Verkalkung, die linksventrikuläre Funktion, die Wanddicke, prognostische Informationen sowie das Vorliegen weiterer asso-ziierter Klappenerkrankungen oder Pathologien der Aorta untersucht werden. (10)

Zu weiteren möglichen diagnostischen Maßnahmen zählen die Anfertigung eines Elektrokardiogramms (EKG), eine Röntgen-Aufnahme des Thorax, Belastungstests, eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, eine Mehrschicht-Computertomographie sowie die Herzkatheteruntersuchung.

Sind Veränderungen im EKG ersichtlich, leiden die Patienten bereits an einer höher-gradigen Aortenklappenstenose. Das EKG kann jedoch selbst bei einer schweren Aor-tenklappenstenose unauffällig sein. Zu möglichen Abweichungen im EKG zählen ein

Sokolow-Lyon-Index $> 3,5$ mV als Zeichen einer Linksherzhypertrophie und T-Negativierungen. (3)

In der Röntgen-Aufnahme des Thorax ist im kompensierten Stadium der Aortenklappenstenose ein unauffälliger Befund zu sehen. Erst bei Dekompensation kommt es zur Linksherzverbreiterung und zur Lungenstauung. (3)

Die Belastungstests (z.B. Belastungs-EKG) dienen vor allem zur Auslösung belastungsinduzierter Symptomen und abnormer Blutdruckreaktionen bei asymptomatischen Patienten. Bei symptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose sind diese Untersuchungen kontraindiziert. (7, 11)

Mithilfe der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie und der Mehrschicht-Computertomographie können weitere Informationen über die Aorta ascendens gewonnen werden (10). Die Mehrschicht-Computertomographie kann als zusätzliches diagnostisches Instrument zur Darstellung der kalzifizierten Aortenklappen sowie zur Bestimmung des Schweregrades der Aortenklappenstenose zum Einsatz kommen (12).

Die Herzkatheteruntersuchung dient der Beschaffung weiterer Informationen bei ungenügender Aussagekraft der echokardiographischen Daten oder bei diskrepanten Ergebnissen zwischen den echokardiographischen Werten und dem klinischen Erscheinungsbild. Gleichermaßen wird die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie nur bei unzureichenden Untersuchungsergebnissen angewandt. (7, 10, 13)

1.1.5 Klassifikation

Das *American College of Cardiology* (ACC) und die *American Heart Association* (AHA) unterteilen die Aortenklappenstenose anhand der Strömungsgeschwindigkeit, des mittleren Druckgradienten und der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) in unterschiedliche Schweregrade (Tabelle 1).

Tabelle 1. Klassifikation der Aortenklappenstenose nach den ACC/AHA-Leitlinien 2006 (7)

Indikator	Leichte AS	Moderate AS	Schwere AS
Strömungsgeschwindigkeit [m/s]	< 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
Mittlerer Druckgradient [mmHg]	< 25	25 – 40	> 40
AÖF [cm ²]	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0

AS = Aortenklappenstenose

Die Einteilung listet die Kriterien der verschiedenen Schweregrade auf. Ausschlaggebend für die therapeutischen Entscheidungen ist jedoch nicht die Schwere der Aortenklappenstenose, sondern das klinische Beschwerdebild des Patienten (7).

1.1.6 Therapie

Aufgrund der raschen Progredienz der Aortenklappenstenose ist ein therapeutisches Eingreifen unerlässlich. Zurzeit gibt es drei Ansätze zur kausalen Behandlung einer Aortenklappenstenose: eine Ballonvalvuloplastie, ein konventioneller Aortenklappenersatz und einen kathetergestützten Aortenklappenersatz (*transcatheter aortic valve implantation* = TAVI).

Eine rein medikamentöse Therapie hat bisher keine Effekte auf den natürlichen Verlauf der Aortenklappenstenose gezeigt (7). Lediglich der Einfluss von Statinen ist im Hinblick auf die Krankheits-Progredienz umstritten. Während in einigen Studien ein verlangsamer Verlauf bei Einnahme von Statinen nachgewiesen wurde (14-17), konnten in anderen Studien kein Einfluss auf das Voranschreiten der Aortenklappenstenose festgestellt werden (18, 19).

Eine Ballonvalvuloplastie kann zur Überbrückung bis zum Aortenklappenersatz bei hämodynamisch instabilen Patienten mit hohem Operationsrisiko, zur palliativen Therapie sowie notfallmäßig vor großen, nicht-kardiochirurgischen Operationen erfolgen (7, 10). Eine Ballonvalvuloplastie stellt jedoch keine Alternative zum chirurgischen Aorten-

klappenersatz oder zur TAVI dar. Lediglich bei jungen Patienten, die unter einer Aortenklappenstenose leiden, die nicht durch eine Verkalkung bedingt ist, stellt die Ballonvalvuloplastie eine Alternative zum Aortenklappenersatz bzw. zur TAVI dar. (7)

Die Indikation zu einem chirurgischen Aortenklappenersatz ist abhängig von dem klinischen Beschwerdebild des Patienten, vom individuellen Risikoprofil sowie von den Befunden der zuvor durchlaufenen Diagnostik (10).

Die Indikationen zu einer TAVI sowie das ausführliche Prozedere werden in Kapitel 1.2 erläutert.

1.2 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation

1.2.1 Definition und Entwicklung

Eine TAVI ist eine minimal-invasive, kathetergestützte Implantation einer bioprothetischen Aortenklappe. Dieses Verfahren wird Patienten empfohlen, die aufgrund eines erhöhten operativen Risikos nicht konventionell mit einem chirurgischen Aortenklappenersatz behandelt werden können (20). Ein erhöhtes operatives Risiko ist bei Patienten gegeben, die neben der Aortenklappenstenose unter multiplen weiteren Erkrankungen leiden und / oder ein hohes Lebensalter aufweisen.

Die erste TAVI erfolgte 2002 bei einem 57-jährigen Patienten mit kardiogenem Schock nach einer Aortenklappen-Valvuloplastie. Der Zugang erfolgte venös. Innerhalb der ersten neun Wochen nach der Intervention zeigte sich ein erfolgreiches Kurzzeitergebnis: ein Abfall des mittleren transvalvulären Druckgradienten von initial 30 mmHg auf Werte zwischen 8 und 15 mmHg, eine Vergrößerung der AÖF von 0,6 cm² auf 1,5 – 1,6 cm², jedoch eine weiterhin reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zwischen 13 und 20%. (21)

Seither wurde der Einsatz der TAVI in der Praxis erprobt und stellt heute eine etablierte Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz für Hochrisiko-Patienten dar.

1.2.2 TAVI-Prozedere

Bei dem kathetergestützten Aortenklappenersatz erfolgt der Zugang vorrangig über die Femoralarterie (transfemorale) oder über die Herzspitze (transapikale) nach Eröffnung des linksseitigen Thorax mit einem kleinen Schnitt. Alternativ sind Zugänge über die Aorta, die *Arteria (A.) subclavia* oder die *A. axillaris* möglich. Abb. 2 stellt eine Auswahl der Zugänge dar. Über die Punktionsstelle wird ein Katheter eingeführt, welcher zur Aortenklappe vorgeschoben wird. Zunächst erfolgt eine Ballonvalvuloplastie. Anschließend wird die Klappenprothese eingeführt. Die detaillierte Beschreibung der Implantation verschiedener Prothesen erfolgt in Kapitel 3.7.

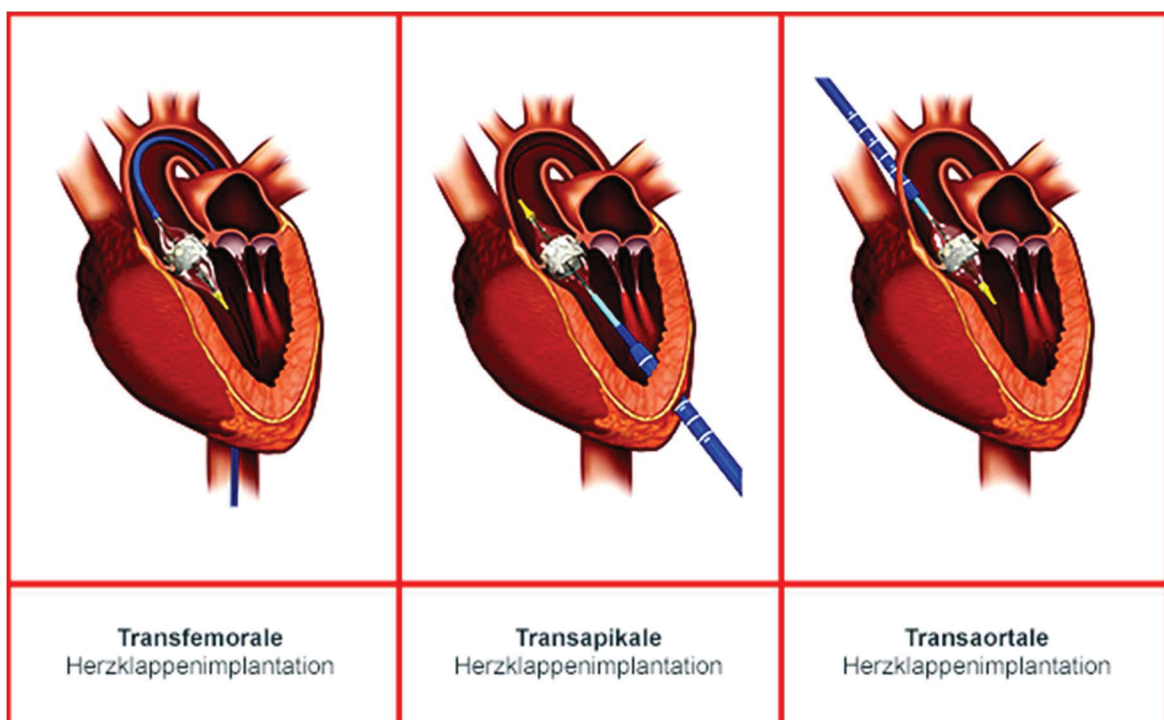


Abb. 2. Zugangswege zur TAVI. (Edwards Lifesciences Corporation) (22)

1.2.3 Indikationen zur TAVI

Die *European Society of Cardiology* (ESC) und die *European Association of Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) sprechen zur Durchführung einer TAVI folgende Empfehlungen aus (10):

- Eine TAVI sollte nur mit einem multidisziplinären Herz-Team durchgeführt werden, welches Kardiologen, Kardiochirurgen und, wenn nötig, weitere Spezialisten umfasst.

- Eine TAVI sollte nur an einer Klinik mit einer Kardiochirurgie praktiziert werden.
- Eine TAVI ist indiziert bei Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose, welche nach Ermessen des Herz-Teams für einen chirurgischen Aortenklappenersatz nicht infrage kommen, voraussichtlich eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren werden und unter Berücksichtigung ihrer Komorbiditäten eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr besitzen.
- Eine TAVI sollte bei Hochrisiko-Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose in Betracht gezogen werden, die zwar einen chirurgischen Aortenklappenersatz erhalten könnten, aber bei denen eine TAVI aufgrund des individuellen Risikoprofils sowie anatomischer Eignung bevorzugt wird.

1.2.4 **Das Valve Academic Research Consortium**

Das *Valve Academic Research Consortium* (VARC) wurde im Jahr 2009 zur Entwicklung klinischer Endpunkte für TAVI-Kollektive gegründet. Ziel war die Vereinigung unterschiedlicher Kompetenzen, darunter die Expertise der Chirurgen, der Interventionalisten, der Kardiologen, der klinischen Studienführer und weiterer Spezialisten. Das VARC strebte einen Konsens für a) die Auswahl geeigneter klinischer Endpunkte, welche das Gerät, die Prozedur und patientenbezogene Effektivität und Sicherheit spiegeln und b) die Standardisierung der Definitionen einzelner und gemeinsamer klinischer Endpunkte an. (23)

Im Jahr 2013 wurden diese Endpunktdefinitionen vom VARC revidiert und in dem VARC-2 Konsens zusammengefasst (24), welche in der vorliegenden Arbeit Anwendung fanden. Die einzelnen Endpunkte werden in Kapitel 3.9 erläutert.

1.2.5 **Resultate nach TAVI**

Es gibt zwei führende Studien, die in großem Umfang Ergebnisse nach einer TAVI beschrieben haben: die *Placement of AoRtic TraNscathetER Valves* (PARTNER) – Studie und das *US Pivotal Trial*.

Die PARTNER-Studie war eine multizentrische Studie mit zwei unabhängigen Kohorten (20):

- Kohorte A schloss Patienten ein, die trotz hohem Risiko (*Society of Thoracic Surgeons*-Score $\geq 10\%$ oder Komorbiditäten mit einer 30-Tages-Mortalität $\geq 15\%$) für einen konventionellen Aortenklappenersatz in Frage kamen.
- In Kohorte B befanden sich ausschließlich Patienten, die sich infolge von Komorbiditäten, die mit einer mindestens 50%igen 30-Tages-Mortalität oder einer mindestens 50%igen postoperativen Morbiditätsrate einher gingen, einem konventionellen Aortenklappenersatz nicht unterziehen konnten.

Anschließend wurde den Patienten beider Kohorten randomisiert eine der folgenden Therapieoptionen zugeordnet: eine Standardtherapie (medikamentöse Therapie) mit der Option einer Ballonvalvuloplastie oder die Durchführung einer TAVI mit einer Edwards SAPIEN – Prothese. 179 Patienten erhielten eine Standardtherapie, darunter 114 Patienten, bei welchen eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt wurde. Weitere 179 Patienten wurden der TAVI-Gruppe zugeordnet, von welchen sechs Patienten keine TAVI erhalten konnten, sodass insgesamt 173 Patienten eine Aortenklappe mittels kathetergestütztem Verfahren erhielten. (20)

In der PARTNER-Studie wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- TAVI-Patienten erfuhren eine signifikant erniedrigte 1-Jahres-Mortalität sowie eine geringere Hospitalisierungsrate.
- Das Auftreten eines schweren Schlaganfalls wurde bei TAVI-Patienten bedeutend seltener beschrieben.
- Bei Patienten, die eine TAVI erhielten, kam es signifikant häufiger zur Reduktion der Beschwerden bis hin zur Beschwerdefreiheit (evaluiert anhand des 6-Minuten-Gehtestes sowie der NYHA-Klassifikation).
- Die echokardiographischen Parameter (AÖF und mittlerer Druckgradient) nach 30 Tagen sowie einem Jahr waren bei TAVI-Patienten bedeutend besser. (20)

Das *US Pivotal Trial* war eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie, welche ebenfalls zwei unterschiedliche Patientenkollektive betrachtete. Es wurde zwischen Patienten mit hohem operativem Risiko und jenen mit extrem hohem Risiko unterschieden. Während Patienten mit hohem operativem Risiko randomisiert zwei Therapiegruppen (konventioneller Aortenklappenersatz oder TAVI) zugeteilt wurden, erhielten Patienten mit extrem hohem Risiko ausnahmslos eine TAVI. Der Aortenklappenersatz erfolgte mittels einer Medtronic CoreValve-Prothese. (25)

Im Vergleich der Patienten mit einem hohen operativen Risiko, welche randomisiert einen konventionellen Aortenklappenersatz oder eine TAVI erhielten, wurde eine signifikant reduzierte 30-Tages-Mortalität in der TAVI-Gruppe beschrieben. Ebenso wurden bedeutend weniger schwere Blutungen und neu auftretendes Vorhofflimmern beobachtet. Die Hospitalisierungszeit war bei TAVI-Patienten signifikant verkürzt und nach 30 Tagen wurde im Vergleich zur konventionellen Therapiegruppe eine bedeutende Beschwerdeverbesserung beschrieben. Die echokardiographischen Parameter (AÖF und mittlerer Druckgradient) stellten sich ebenfalls signifikant verbessert dar. Jedoch wiesen TAVI-Patienten vermehrt neurologische Ereignisse, z.B. einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), auf und zeigten häufiger eine paravalvuläre Insuffizienz. (26)

1.3 Definition und Bedeutung einer Anämie

1.3.1 Definition der Anämie anhand des Hämoglobins

Für die Definition einer Anämie wurden in der vorliegenden Arbeit die Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angewandt. Eine Anämie war demnach bei einem Hämoglobin (Hb) < 13 g/dl für Männer und < 12 g/dl für Frauen gegeben (27).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Hb-Grenzwerte und die weitere Einteilung einer Anämie. Die Grenzwerte beziehen sich auf nicht-schwangere Personen ab einem Lebensalter von 15 Jahren. (28)

Tabelle 2. Hämoglobinwerte zur Diagnose einer Anämie: Grenzwerte auf Meereshöhe, gültig für nicht-schwangere Personen ab einem Lebensalter von 15 Jahren (28)

Geschlecht	keine Anämie	milde Anämie	moderate Anämie	schwere Anämie
weiblich	≥ 12,0 g/dl	11,0 – 11,9 g/dl	8,0 – 10,9 g/dl	< 8,0 g/dl
männlich	≥ 13,0 g/dl	11,0 – 12,9 g/dl	8,0 – 10,9 g/dl	< 8,0 g/dl

Aufgrund des hohen Lebensalters des TAVI-Kollektivs sowie häufig zahlreichen Begleiterkrankungen, die einen Abfall der Hb-Konzentration und somit eine Anämie herbeiführen können, ist die Gültigkeit der WHO-Definition einer Anämie in einem TAVI-Kollektiv zu überprüfen.

1.3.2 Definition der Anämie anhand der Erythrozytenverteilungsbreite

Die Erythrozytenverteilungsbreite (EVb) ist ein qualitativer Marker einer Anämie und stellt ein Maß für die Variabilität der Erythrozytengröße dar. Unter Zunahme des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) der Erythrozyten ist eine weitere Klassifizierung der Anämien möglich. Abb. 3 gibt einen Überblick unterschiedlicher Veränderungen der EVb und des MCV mit der Angabe möglicher Ursachen. Eine normwertige EVb steht dabei für eine Isozytose oder eine nur geringe Anisozytose, während eine erhöhte EVb eine Anisozytose impliziert. (29)

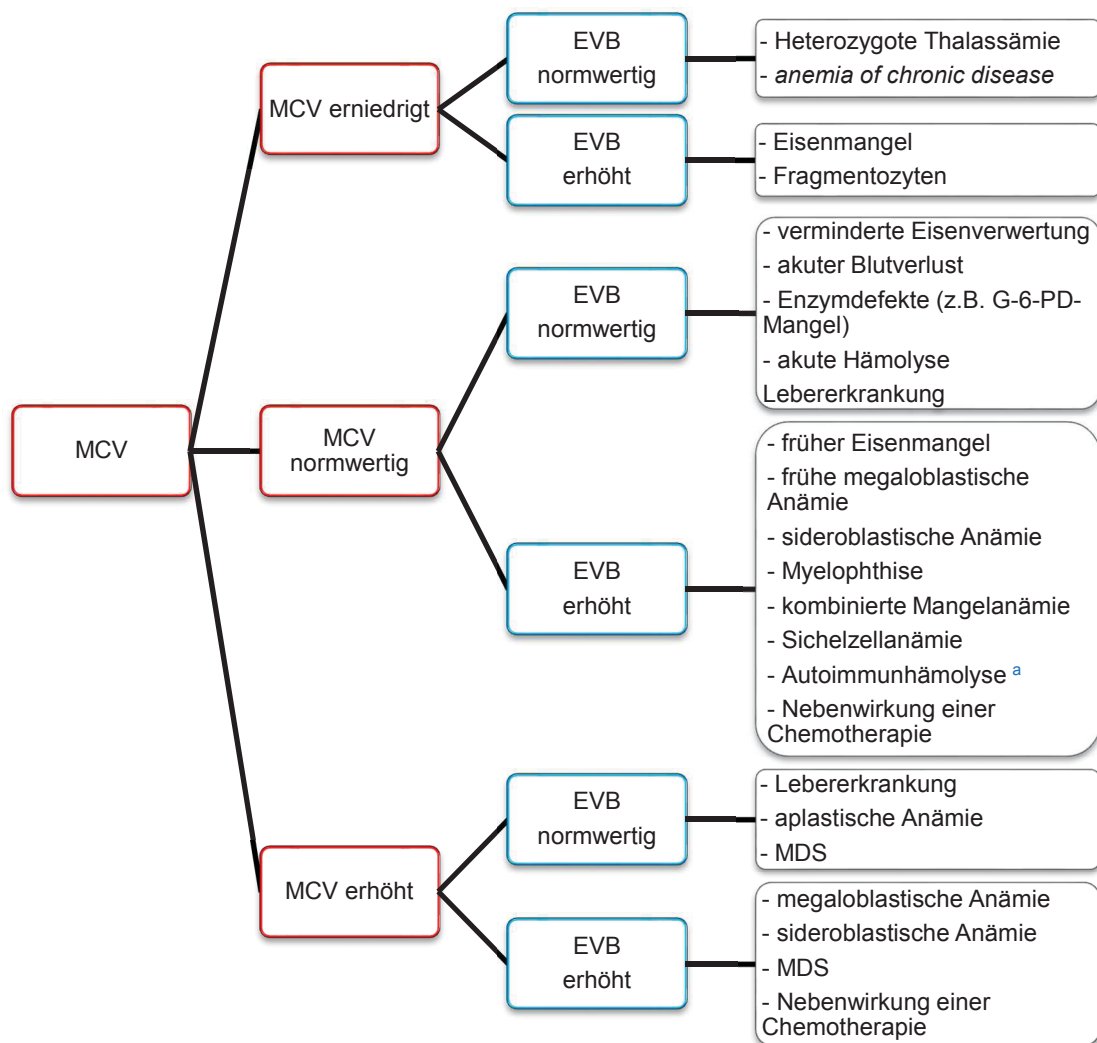


Abb. 3. Veränderungen des MCV und der EVB mit Angabe möglicher Ursachen (29): ^a Das MCV kann durch Zellagglutination falsch erhöht sein (vorwiegend bei Kälteagglutinininen). *G-6-PD* = *Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase*; *MDS* = *myelodysplastisches Syndrom*

Aufgrund der qualitativen Eigenschaft der EVB im Vergleich zur quantitativen Aussagekraft des Hämoglobins ist die Frage nach dem Effekt auf die Morbidität und Mortalität gerade in einem TAVI-Kollektiv mit Patienten in hohem Lebensalter und mit multiplen Vorerkrankungen von großem Interesse.

1.3.3 Anämie als prognoserelevanter Risikofaktor in der interventionellen Kardiologie

Mehrere Studien haben bereits belegen können, dass eine präinterventionelle Anämie einen prognoserelevanten Risikofaktor in der interventionellen Kardiologie darstellt.

Bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) wurde ein erhöhtes Risiko eines schweren kardiovaskulären Ereignisses (*major adverse cardiovascular event*) nachgewiesen und eine zuvor bestehende Anämie als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalitätsrate beschrieben (30, 31). Catakoglu *et alii* (*et al.*) (32) bezeichneten eine bereits vor einer PCI bestehende Anämie als Risikofaktor für nicht schwerwiegende kardiale Ereignisse. Dazu zählten folgende Vorfälle innerhalb des ersten Jahres nach PCI: der nicht tödlich verlaufende Myokardinfarkt, die Notwendigkeit der Implantation eines koronararteriellen Bypasses oder die Erfordernis einer erneuten PCI.

Im Rahmen einer Implantation eines koronararteriellen Bypasses legten Kulier *et al.* einen Hb-Wert von 11 g/dl oder weniger als unabhängigen Prädiktor für nicht-kardiale Ereignisse dar. Diese umfassten zerebrale, renale, gastrointestinale und sonstige Komplikationen. Zusätzlich wurde der erniedrigte Hb-Wert mit einer verlängerten Dauer des Klinikaufenthaltes assoziiert: Die mittlere Liegezeit betrug einen Tag länger als bei Patienten mit einem Hb-Wert größer 11 g/dl. (33)

Weiterhin zeigten sich Assoziationen zwischen einer schweren Anämie und dem Auftreten eines Myokardinfarktes, einer erhöhten Gesamtmortalität sowie einer erhöhten kardialer Mortalität bei Patienten, die einen medikamentenbeschichteten Stent erhielten (34).

Seit Einführung der TAVI im Jahr 2002 gab es zahlreiche Studien, die Faktoren analysiert haben, welche die Prognose des Patienten nach einer TAVI beeinflussen. Darunter zeigten sich einige immer wiederkehrende Risikofaktoren, die Einfluss auf die Morbidität oder die Mortalität nahmen:

- akutes Nierenversagen (35, 36),
- chronische Nierenerkrankung (37-39),
- periprothetische Aortenklappeninsuffizienz (39-41),
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (37, 38),
- pulmonale Hypertonie (37-39).

Neben den genannten Faktoren konnte auch eine präinterventionelle Anämie in mehreren Arbeiten als ein die Prognose beeinflussender Risikofaktor in einem TAVI-Kollektiv identifiziert werden (35, 42-46).

1.3.4 Risikofaktoren für eine Anämie bei älteren Patienten

Die Prävalenz einer Anämie in der älteren Bevölkerung ist hoch. Eine große Anzahl an Studien hat die Prävalenz der Anämie in unterschiedlichen Studienpopulationen untersucht. Tabelle 3 zeigt Daten aus dem *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) – III von Guralnik *et al.* (47) und aus der *Cardiovascular Health Study* von Zakai *et al.* (48).

Der NHANES erhob Daten über die Gesundheit und die Ernährung der US-Bevölkerung und wurde 1971 mit dem NHANES-I erstmalig in die Wege geleitet (49). Der NHANES-III war die dritte Version und enthielt Daten der US-Population von 1988 bis 1994 (50).

Die *Cardiovascular Health Study* war eine prospektive Beobachtungsstudie über Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie daraus folgende Konsequenzen mit 5888 Teilnehmern im Alter von mindestens 65 Jahren (51).

Tabelle 3. Prävalenz der Anämie in der US-Population ≥ 65 Jahre

Studie	Anzahl der Teilnehmer	Alter	Grenzwerte Anämie	Anteil der Patienten mit einer Anämie
NHANES III (47)	4199	≥ 65 J.	WHO	10,6%
<i>Cardiovascular Health Study</i> (48)	5888	≥ 65 J.	WHO	8,5%

J. = Jahre

Aufgrund der hohen Prävalenz der Anämie ist das Erkennen von Risikofaktoren dieser essentiell.

Beutler und Waalen (52) wiesen eine signifikante Assoziation zwischen einem Serum-Kreatininwert $> 1,4$ mg/dl und erniedrigten Hb-Werten in der älteren US-Population nach, definiert als Männer ab 60 Jahren und Frauen ab 50 Jahren.

Pilgrim *et al.* (34) zeigten in einer Kohorte von 6528 Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention mit Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents unterzogen, eine Assoziation der Prävalenz einer Anämie mit dem Alter, einem Diabetes mellitus sowie einer chronischen Nierenerkrankung. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug $63,9 \pm 11,7$ Jahre und eine Anämie wurde anhand der WHO-Kriterien diagnostiziert. Kulier *et al.* (33) führten eine multizentrische Studie mit 5065 Patienten mit einem mittleren Alter von: $64,0 \pm 9,8$ Jahren durch, die einen Koronararterienbypass erhielten und beschrieben ebenfalls unter anderem Alter, Diabetes mellitus und Nierenversagen in der Vorgeschichte als signifikante Prädiktoren einer niedrigen präoperativen Hb-Konzentration, definiert durch Hb-Werte < 11 g/dl.

Die Frage nach relevanten Risikofaktoren für eine Anämie in einem TAVI-Kollektiv ist bisher nur rudimentär untersucht worden. Aufgrund des hohen Lebensalters und des erhöhten Risikoprofils eines TAVI-Patienten ist das Kennen von Risikofaktoren jedoch von großer Bedeutung. Denn durch die Reduktion der Risikofaktoren könnte die Prävalenz der Anämie verringert werden und mögliche Folgekomplikationen vermindert werden.

2 Fragestellung und Ziele der Studie

Zahlreiche Risikofaktoren bestimmen das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nach einer TAVI. Der Stellenwert einer präinterventionellen Anämie wurde bisher nur in einigen wenigen Studien beschrieben (35, 42-46). In diesen Arbeiten wurde die Hb-Konzentration als Grundlage der Anämie-Definition verwendet. Inwiefern die EVB Einfluss auf das Ergebnis nach einer TAVI nimmt, ist nach bisherigem Kenntnisstand noch nicht untersucht worden.

Der vorliegenden Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass eine präinterventionelle Anämie und / oder eine verminderte EVB die Prognose nach TAVI negativ beeinflussen.

Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt daher auf folgenden Fragen:

1. Welche Risikofaktoren für eine Anämie sind in einem TAVI-Kollektiv relevant?
2. Ist eine Anämie bei TAVI-Patienten in Bezug auf die Morbidität und die Mortalität ein relevanter Risikofaktor?
3. Ist die WHO-basierte Anämie-Definition präzise genug, um das Mortalitätsrisiko in einem TAVI-Kollektiv zu bestimmen?
4. Besitzt die EVB Mortalitätsrelevanz in einem TAVI-Kollektiv?

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive, monozentrische Studie. Die für diese Studie benötigten Daten wurden aus dem Krankenhaus-Informationssystem *medico* (Siemens AG, München) entnommen und durch archivierte Daten des Universitätsklinikums Düsseldorf ergänzt. Todesfälle wurden über folgende Quellen erfasst:

- Eintragungen aus dem Informationssystem *medico* (Siemens AG, München) des Universitätsklinikums Düsseldorf,
- persönliche Nachfragen bei Patienten, Angehörigen, behandelnden Ärzten,
- Sterberegister des Landes Nordrhein-Westfalen.

Alle Daten wurden manuell in die Datenbank-Software *FileMaker Pro* (FileMaker Inc., Santa Clara, CA) übertragen und anschließend in *Excel* (Microsoft Corporation, Redmond, WA) importiert.

3.2 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von August 2009 bis August 2013 eine TAVI erhalten haben. Es liegt ein Gesamtkollektiv von 376 Patienten vor. Ein Patient wurde zuvor aufgrund hämolysierter Blutproben vor der TAVI und somit fehlendem Hb-Wert aus der Studie ausgeschlossen.

Alle Patienten wurden vor der Aufnahme in das TAVI-Programm einem detaillierten Screening-Verfahren unterzogen, welches aus folgenden Untersuchungen bestand: Anamnese, Auskultation, EKG, Lungenfunktionsprüfung, transthorakale und transösophageale Echokardiographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie des Herzens sowie einer Herzkatheteruntersuchung. Anschließend wurde jeder Fall in einer Konferenz von Kardiologen und Kardiochirurgen diskutiert und auf Eignung für eine TAVI überprüft.

Der Eingriff erfolgte über einen transfemorale oder transapikale Zugang, einmalig auch über die *A. subclavia*. In dieser Studie kamen ausschließlich die Medtronic

CoreValve-Prothese (Medtronic Inc., Minneapolis, MN) und die Edwards SapienXT-Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) zum Einsatz.

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Dokumentation und Auswertung ihrer Daten. Die Studie wurde mit Einverständnis der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt (NCT01805739).

3.3 Laborparameter

Im Rahmen dieser Studie wurden die Hb-Konzentration, die EVB, das Serum-Kreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie das C-reaktive Protein (CRP) betrachtet. Alle genannten Parameter wurden im Rahmen der Routinediagnostik erhoben und im Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf analysiert.

Die Hb-Konzentration und die EVB waren von besonderer Bedeutung. Sie dienten sowohl zur Anämie-Diagnostik als auch zur Evaluation der Assoziation einer Anämie mit der Morbidität und der Mortalität nach einer TAVI. Auf die laborchemischen Verfahren zur Bestimmung des Hämoglobins und der EVB wird in Kapitel 3.4 eingegangen.

Zur Analyse der Laborparameter wurden zum einen die spät möglichst vor TAVI bestimmten Blutwerte und zum anderen die ungefähr 72 Stunden nach Intervention erhobenen Blutwerte verwendet.

3.4 Laborchemische Verfahren

3.4.1 Hämoglobin

Die Bestimmung des Hämoglobins erfolgte mithilfe des *XE-5000 Case Manager* (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt). Dieses System kombiniert eine Fluoreszenz-Durchflusszytometrie mit einer Mehrkanalmesstechnologie und spezifischen Reagenzien. (53)

Im Hämoglobin-Kanal wird das spezifische Reagenz *SULFOLYSER* verwendet, welches unter anderem Sodium-Lauryl-Sulfat (SLS) enthält. Zunächst wird das angesaugte Blut mit dem Verdünnungsreagenz *CELLPACK* in einem Verhältnis von 1:500 verdünnt. Das SLS führt zur Lösung der Lipoproteine in der Zellmembran und setzt auf diesem Wege das Hämoglobin aus den Erythrozyten frei. Eine anschließende Bindung hydrophober Gruppen des SLS an den Globinanteil des Hämoglobins bewirkt eine Konformitätsänderung im Hämoglobinmolekül, welche im nächsten Schritt zur Entstehung von Methämoglobin durch eine Oxidation des zweiwertigen Eisens führt. Im Anschluss binden die hydrophilen Gruppen des SLS das nun dreiwertige Eisen des Methämoglobins und bilden somit einen stabilen Farbkomplex (SLS-Hb), welcher photometrisch mit einem Absorptionsmaximum von 555 nm analysiert wird. (53)

3.4.2 Erythrozytenverteilungsbreite

Die Erythrozytenanalyse erfolgte ebenfalls mit dem *XE-5000 Case Manager* (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt).

Gemeinsam mit den Thrombozyten werden die Erythrozyten in einer Messkammer mit dem Verdünnungsreagenz *CELLPACK* zunächst in einem Verhältnis von 1:500 verdünnt und anschließend analysiert. Aufgrund physiologischer Größenunterschiede der genannten Zelllinien lassen sich die Ergebnisse eindeutig voneinander trennen und die Zellverteilungen in unterschiedlichen Histogrammen darstellen. (53)

Die EVB kann als Standardabweichung (EVB-SD) und als Variationskoeffizient der Erythrozytengröße (EVB-CV) angegeben werden und wird aus dem Erythrozytenhistogramm berechnet. In der vorliegenden Studie wurde die EVB als Variationskoeffizient verwendet, welche sich aus der Standardabweichung des MCV und dem mittleren MCV wie folgt berechnet (54):

$$EVB \% = \frac{\text{Standardabweichung des MCV}}{MCV} \times 100$$

3.5 EuroSCORE

Das **European System for Cardiac Operative Risk Evaluation** (der EuroSCORE) ist ein System zur Evaluation des operativen Mortalitätsrisikos von Patienten, die einen kardiochirurgischen Eingriff erhalten und wurde im Jahr 1999 erstmalig vorgestellt (55). Die ermittelten Risikofaktoren wurden in drei Gruppen unterteilt: Patienten-bezogene, kardiale und Operation-bezogene Risikofaktoren (56).

Die Entwicklung des EuroSCORE basiert auf einer europaweit angelegten Studie mit insgesamt 132 Zentren in acht europäischen Ländern mit einem Gesamtkollektiv von 20.014 Patienten. Nach Fehlerkorrektur wurden letztendlich Daten von 19.030 Patienten aus 128 Zentren analysiert. Nach multipler logistischer Regressionsanalyse stellten sich folgende Variablen als Determinanten der operativen Mortalität dar:

- Alter,
- Geschlecht,
- Serum-Kreatinin > 200 µmol/l,
- extrakardiale Arterienerkrankung,
- pulmonale Erkrankung,
- neurologische Dysfunktion,
- stattgehabter kardiochirurgischer Eingriff,
- kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt,
- LVEF (sowohl < 30% als auch 30 – 50%),
- chronische kongestive Herzinsuffizienz,
- systolischer pulmonaler Blutdruck > 60 mmHg,
- aktive Endokarditis,
- instabile Angina Pectoris,
- dringender Eingriff,
- notfallmäßiger Eingriff,
- kritischer präoperativer Zustand,
- Ventrikelseptumruptur,
- nicht-koronare Eingriffe,
- Operation der thorakalen Aorta. (55)

Um den Eingang des EuroSCORE in den klinischen Alltag zu fördern, wurde zunächst von der Anwendung der differenzierten logistische Berechnung abgesehen und lediglich der vereinfachte additive EuroSCORE eingeführt, welcher sich durch die Addition der Punktzahlen existenter Risikofaktoren eines Patienten berechnete (56). Aufgrund des Fortschritts in der Informationstechnologie sowie dem Wunsch nach einem präziseren Modell wurde der logistische EuroSCORE in den klinischen Alltag integriert. Dabei berechnet sich der logistische EuroSCORE aus folgender Formel:

$$\text{prognostizierte Mortalität} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

Dabei stellt β_0 die Konstante der logistischen Regressionsgleichung und β_i den Koeffizienten der Variablen X_i der operativen Mortalitätsdeterminanten dar. (57)

Im Jahr 2011 wurde der logistische EuroSCORE durch den logistischen EuroSCORE II (58) ersetzt. Zum einen wurden neue Determinanten hinzugefügt (Kreatinin-Clearance, eingeschränkte Mobilität, insulinabhängiger Diabetes, *New York Heart Association* (NYHA) – Klasse, *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) – Grad und Gewichtung der Intervention), zum anderen fanden einige Determinanten aus dem logistischen EuroSCORE nun keine Berücksichtigung mehr (neurologische Dysfunktion, chronische kongestive Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, Ventrikelseptumruptur und nicht-koronare Eingriffe).

In der vorliegenden Arbeit kam die erste Version des logistischen EuroSCORE zum Einsatz, da bei einem gewissen Anteil der Patienten die operative Risikobewertung bereits vor Einführung des logistischen EuroSCORE II erfolgte.

3.6 Durchführung der TAVI

Die detaillierte Durchführung der TAVI wurde bereits in Kapitel 1.2.2 beschrieben. Kurz vor dem Eingriff wurde allen Patienten eine Antibiotika-Prophylaxe verabreicht. Zur Durchführung einer transfemorale TAVI erhielten die Patienten eine Analgosedierung, während die transapikale oder transsubklaviale Intervention unter Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde.

Nach der Intervention wurden die Patienten zunächst auf der Intensivstation überwacht. Die Patienten erhielten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin 100 mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag für die Dauer von drei Monaten, gefolgt von einer lebenslangen Mono-Therapie mit Aspirin 100 mg/Tag. Patienten, die bereits vor der TAVI ein orales Antikoagulans einnahmen, setzen die Einnahme dieses fort und erhielten zusätzlich für drei Monate Clopidogrel 75 mg/Tag.

3.7 Prothesen

In der vorliegenden Arbeit kamen Edwards SAPIEN XT – und Medtronic CoreValve – Prothesen zum Einsatz.

Die Edwards SAPIEN XT-Prothese (Abb. 4) besteht aus Rinderperikard und besitzt einen Kobalt-Chrom-Rahmen mit hoher radialer Stärke, um eine gleichmäßige Koaptation der Klappensegel zu gewährleisten (59). Je nach Größe des ursprünglichen Aortenklappenrings wurden Prothesen mit einer Ringgröße von 23 mm, 26 mm oder 29 mm mit entsprechenden Einführschleusen in Größen von 16 bis 19 French (F) verwendet. Die Edwards SAPIEN XT-Prothese wurde kontrolliert durch Fluoroskopie, Angiographie und transösophagealer Echokardiographie positioniert und unter schnellem *Pacing* (Erhöhung der Herzfrequenz auf 180-220 Schläge/min) Ballon-expandiert. Durch ein *Pacing* wird das Schlagvolumen des Herzens herabgesetzt und eine Embolisation vermieden.

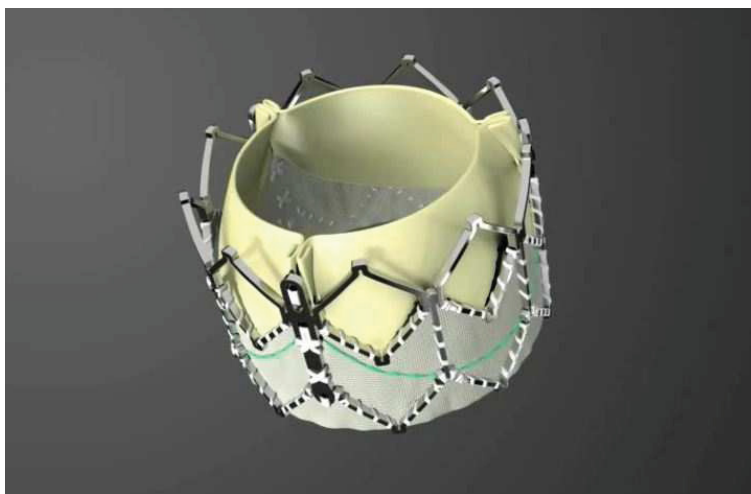


Abb. 4. Edwards Sapien XT-Prothese. (Edwards Lifesciences Corporation) (60)

Die Medtronic CoreValve-Prothese (Abb. 5), aus Schweineperikard bestehend, verfügt über einen selbstexpandierenden Nitinol-Rahmen und ist in den Größen 23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm verfügbar (61). Zur Implantation wurde für alle Größen eine 18 F-Schleuse verwendet. Die Prothese wurde unter Fluoroskopie und Angiographie positioniert und durch Zurückziehen der äußeren Schleuse des Katheters freigesetzt. Ein *Pacing* war nicht erforderlich.

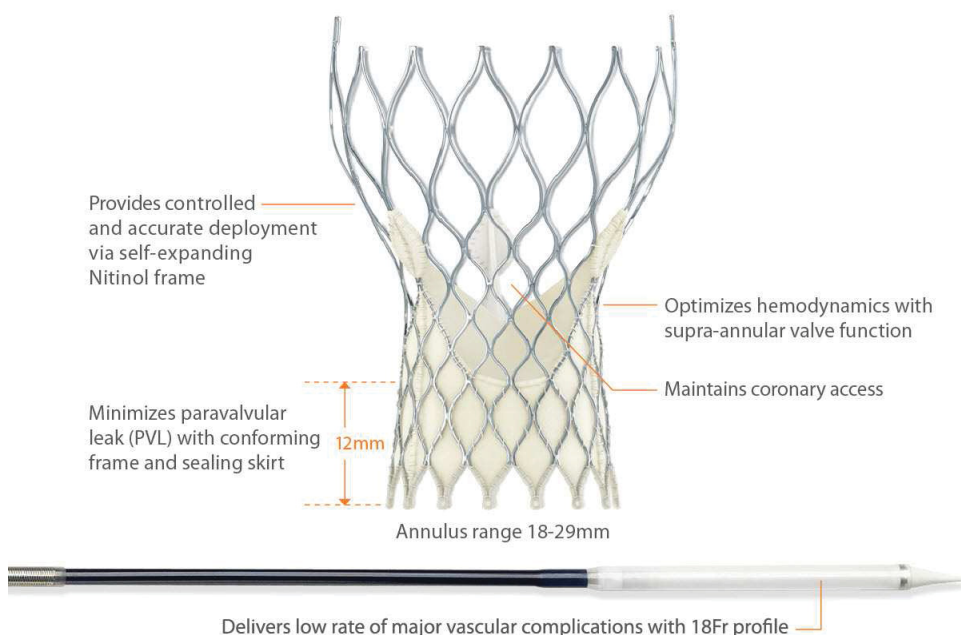


Abb. 5. Medtronic CoreValve-Prothese. (Medtronic) (61)

3.8 Follow-up-Untersuchungen

Die Follow-up-Untersuchungen erfolgten nach 30 Tagen sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten in der Aortenklappen-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf. In der vorliegenden Arbeit standen der Morbiditäts- und der Mortalitäts-Status nach 30 Tagen und nach zwölf Monaten im Vordergrund.

Durch die vorherige schriftliche Einwilligung der Patienten zur Erfassung ihrer Daten im Deutschen Aortenklappenregister konnte die Dokumentation etwaiger Befunde sichergestellt werden. Bei Nicht-Erscheinen der Patienten zur Nachsorgeuntersuchung und somit fehlendem Überlebensstatus wurde ein telefonischer Kontakt zu dem Patienten oder den behandelnden Ärzten hergestellt, um Informationen bezüglich des aktuellen Status einzuholen.

3.9 Klinische Endpunkte des *Valve Academic Research Consortium*

Zur Evaluation der Komplikationen nach einer TAVI wurden in der vorliegenden Arbeit die im VARC-2-Konsens (24) vorgeschlagenen klinischen Endpunkte verwendet, welche im Folgenden erläutert werden.

Mortalität: Die Einteilung zur Erfassung der Mortalität erfolgt zum einen nach zeitlichen Kriterien (innerhalb von 72 Stunden, innerhalb von 30 Tagen oder während des postprozeduralen Aufenthaltes in der Klinik, sollte dieser mehr als 30 Tage betragen) und zum anderen nach der Todesursache (gesamt, kardiovaskulär, nicht-kardiovaskulär).

Myokardinfarkt: Die Diagnose eines Myokardinfarktes wird anhand klinischer Kriterien sowie des Troponins und der Creatinkinase Isoenzym MB (CK-MB) gestellt. Biomarker werden sowohl vor TAVI als auch innerhalb von 12 – 24 Stunden, nach weiteren 24 Stunden sowie nach 72 Stunden postprozedural oder bei Entlassung bestimmt. Bei fehlender Normalisierung erfolgt die tägliche Bestimmung bis zum Abfall der Werte. Das Auftreten eines Myokardinfarkts nach mehr als 72 Stunden postprozedural wird als spontan bezeichnet.

Schlaganfall und TIA: Beim Ereignis eines Schlaganfalls oder einer TIA wird eine Klassifikation anhand der Ursache (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannt) vorgenommen. Der klinischen Symptomatik entsprechend kann zusätzlich die Definition eines Schlaganfalls oder einer TIA mit *versus* ohne Behinderung erfolgen.

Blutungskomplikationen: Das *Bleeding Academic Research Consortium* hat bereits standardisierte Definitionen für Blutungsereignisse bei kardiovaskulären klinischen Studien etabliert (62). Unter Einhaltung dieser Kriterien werden die Blutungen anhand der VARC-Kriterien zusätzlich zu den folgenden Gruppen zugeordnet: lebensbedrohliche Blutung, schwere Blutung und leichte Blutung.

Akute Nierenschädigung: Die Einteilung der akuten Nierenschädigung erfolgt anhand der *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) – Klassifikation in drei Stadien. Dazu werden der Kreatinin-Wert sowie die Urinausfuhr innerhalb vorgegebener Zeiträume bestimmt. (63)

Vaskuläre Komplikationen: Neben schweren und leichten vaskulären Komplikationen werden zusätzlich Komplikationen bezüglich der perkutanen Verschlussvorrichtung beschrieben. Des Weiteren ist die Unterscheidung zwischen Komplikationen, die in Zusammenhang mit dem vaskulären Zugang im Rahmen der TAVI stehen, und jenen, die außerhalb des vaskulären Zugangs entstehen, essentiell.

Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien: Innerhalb der ersten 72 Stunden postprozedural wird eine kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus empfohlen, um mögliche neu auftretende Ereignisse (z.B. Vorhofflimmern, AV-Blockierungen) schnellstmöglich zu erfassen.

Weitere TAVI-assoziierte Komplikationen: Die folgenden Komplikationen sollten dokumentiert werden, besitzen jedoch noch keine vom *VARC* ausgegebene detaillierte Endpunkt-Definitionen:

- Konversion zu einem offenen Aortenklappenersatz,
- ungeplanter Einsatz eines kardiopulmonaren Bypasses,
- Obstruktion der Koronargefäße,
- Perforation des Ventrikelseptums,
- Beschädigung oder Dysfunktion des Mitralklappenapparates,
- Herzbeuteltamponade,
- Endokarditis,
- Klappenthrombose,
- Fehlplatzierung der Klappenprothese durch Migration, Embolisation oder ekto-
pem Einsatz der Prothese außerhalb der Aortenwurzel,
- Implantation einer Transkatheter-Aortenklappen-Prothese in einer bereits zuvor
implantierten Transkatheter-Aortenklappen-Prothese aufgrund mangelnder
Funktion und / oder suboptimaler Position.

3.10 Statistik

Die statistische Datenanalyse und die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgten durch Herrn Dr. Pablo E. Verde am Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Universität Düsseldorf. Die Analysen wurden mit *R Version 3.1.0* (64), *SPSS Statistics Version 22* (IBM®) und *GraphPad* (Prism®) durchgeführt.

Die Beschreibung kontinuierlicher Variablen erfolgte als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD). Zur Ermittlung von Assoziationen wurden die Korrelationen bivariat nach Pearson berechnet und mittels eines Streudiagramms dargestellt. Für kategoriale Daten wurden die Häufigkeiten berechnet und als Histogramme abgebildet. Die Überlebensdaten wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Zur Beschreibung von Beziehungen zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Mittels rekursiver partitionierter Regression wurden Assoziationen zwischen potentiellen Risikofaktoren und Zielvariablen ermittelt, basierend auf einer von Hothorn *et al.* beschriebenen Methode (65). Multiple Prüfverfahren fanden Anwendung, um signifikante Assoziationen zwischen den Variablen zu benennen. Die resultierenden partitionierten Regressionsanalysen wurden graphisch mithilfe eines Klassifikationsbaums abgebildet. Die partitionierenden Knoten wurden sowohl durch einen optimalen Grenzwert für kontinuierliche Variablen als auch durch eine Aufteilung in Klassen für kategoriale Variablen dargestellt. Jede Knotenunterteilung wurde mit einem p-Wert bewertet, welcher zuvor durch einen Permutationstest berechnet wurde. Zusätzlich wurden Regressionsanalysen für binäre Ergebnisse mittels klassischer logistischer Regression und für die Ereigniszeitanalyse mit Hilfe der Cox-Regression durchgeführt. Die Analysen beinhalteten die Ergebnisse aller Kovariablen sowie die durch stufenweise Regressionsanalysen selektierten Kovariablen. Zur graphischen Darstellung der Regressionsanalysen dienten Waldzeichnungen (*Forest plots*) mit Angabe des Quotenverhältnisses (*Odds Ratio*) und des 95%-Konfidenzintervalls einer jeden Variablen.

4 Ergebnisse

4.1 Präprozedurale Daten: Patientencharakteristika

Im Zeitraum von August 2009 bis August 2013 wurden am Herzzentrum Düsseldorf 376 Patienten erfasst, bei welchen eine TAVI durchgeführt wurde.

Zunächst wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Anämie *versus* keine Anämie. Von den erfassten 376 Patienten litten gemäß WHO-Definition 239 Patienten (63,6%) unter einer Anämie.

Die demographischen Variablen Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht erwiesen sich unabhängig von der Präsenz einer Anämie. Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 dargestellt. Das Lebensalter des gesamten Patientenkollektivs betrug $81 \pm 6,1$ Jahre. Patienten mit einer Anämie waren mit einem mittleren Alter von $82 \pm 6,2$ Jahren durchschnittlich älter als Patienten ohne eine Anämie ($81 \pm 5,9$ Jahre). Insgesamt gab es weniger männliche (44,4%) als weibliche Patienten.

Tabelle 4. Patientencharakteristika: Demographische Daten

Variablen	Patienten- kollektiv (n = 376)	Patienten mit Anämie (n = 239)	Patienten ohne Anämie (n = 137)	p-Wert
Alter [Jahre] $\pm$ SD	$81 \pm 6,1$	$82 \pm 6,2$	$81 \pm 5,9$	0,101
männlich, n (%)	167 (44,4)	112 (46,9)	55 (40,1)	0,207
Gewicht [kg] $\pm$ SD	$74 \pm 14,4$	$73 \pm 14,2$	$75 \pm 15,0$	0,351
Größe [cm] $\pm$ SD	$168 \pm 8,8$	$168 \pm 8,7$	$168 \pm 9,1$	0,685

n = Anzahl

Bei Betrachtung der Vorerkrankungen und der zuvor stattgefundenen Interventionen (siehe Tabelle 5) konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei folgenden Variablen nachgewiesen werden: vorheriger Myokardinfarkt (Anämie: 13,0% *versus* keine Anämie: 5,8%; $p = 0,029$), chronische Niereninsuffizienz (Anämie: 60,3% *versus* keine Anämie: 43,1%; $p = 0,001$) und Dialyseabhängigkeit (Anämie:

7,9% versus keine Anämie: 1,5%; $p = 0,009$). Die weiteren aufgelisteten Ko-Morbiditäten und Interventionen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Anämie.

Tabelle 5. Patientencharakteristika: Vorerkrankungen und Interventionen

Variablen	Patienten- kollektiv (n = 376)	Patienten mit Anämie (n = 239)	Patienten ohne Anämie (n = 137)	p-Wert
NYHA Stadium III oder IV, n (%)	288 (76,6)	187 (78,6)	101 (73,7)	0,284
KHK, n (%)	263 (69,9)	170 (71,1)	93 (67,9)	0,209
Myokardinfarkt, n (%)	39 (10,4)	31 (13,0)	8 (5,8)	0,029
Vorherige perkutane Intervention, n (%)	168 (44,7)	113 (47,3)	55 (40,1)	0,181
Vorheriger Koronararterien-Bypass, n (%)	89 (23,7)	55 (23,1)	34 (24,8)	0,708
Vorherige Klappenimplantation, n (%)	8 (2,1)	5 (2,1)	3 (2,2)	0,954
Schlaganfall, n (%)	34 (9,0)	23 (9,6)	11 (8,0)	0,604
Diabetes mellitus, n (%)	93 (24,7)	59 (24,7)	34 (28,4)	0,977
Arterielle Hypertonie, n (%)	355 (94,4)	224 (93,7)	131 (95,6)	0,441
pAVK, n (%)	115 (30,6)	75 (31,4)	40 (29,2)	0,658
cAVK, n (%)	81 (21,5)	56 (23,4)	25 (18,2)	0,239
COPD, n (%)	72 (19,1)	46 (19,2)	26 (19,0)	0,949
Vorhofflimmern, n (%)	87 (23,1)	52 (21,8)	35 (25,5)	0,414
Permanenter Herzschrittmacher, n (%)	64 (17,0)	43 (18,1)	21 (15,3)	0,497
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	203 (54,0)	144 (60,3)	59 (43,1)	0,001
Dialyse, n (%)	21 (5,6)	19 (7,9)	2 (1,5)	0,009
Mitralklappeninsuffizienz $\geq$ Grad II, n (%)	114 (30,3)	73 (32,2)	41 (31,5)	0,904

KHK = koronare Herzkrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK = zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 6 beschreibt die echokardiographischen Befunde sowie den EuroSCORE. Bei Betrachtung der AÖF und der LVEF fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die durchschnittliche AÖF lag bei $0,73 \pm 0,2 \text{ cm}^2$. Patienten mit einer Anämie hatten im Mittel eine kleinere AÖF im Vergleich zu Patienten ohne eine Anämie (Anämie: $0,71 \pm 0,19 \text{ cm}^2$ versus keine Anämie: $0,75 \pm 0,22 \text{ cm}^2$). Bei 63,6% der Patienten wurde eine LVEF von mehr als 55% beschrieben. 5,3% des Patientenkollektivs wiesen eine LVEF von weniger als 30% auf, wobei anämische Patienten tendenziell häufiger betroffen waren (Anämie: 6,7% versus keine Anämie: 2,9%).

Der EuroSCORE war tendenziell bei Patienten mit einer Anämie erhöht, wies jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf (Anämie: $20,5 \pm 13,1 \%$ versus keine Anämie: $18,4 \pm 12,5 \%$).

Tabelle 6. Echokardiographische Daten und EuroSCORE

Variablen	Patienten- kollektiv (n = 376)	Patienten mit Anämie (n = 239)	Patienten ohne Anämie (n = 137)	p-Wert
AÖF [cm^2] $\pm$ SD	$0,73 \pm 0,2$	$0,71 \pm 0,19$	$0,75 \pm 0,22$	0,094
LVEF < 30%, n (%)	20 (5,3)	16 (6,7)	4 (2,9)	0,253
LVEF 30 – 44%, n (%)	68 (18,1)	47 (19,7)	21 (15,3)	0,292
LVEF 45 – 55%, n (%)	49 (13,0)	29 (12,1)	20 (14,6)	0,493
LVEF > 55%, n (%)	239 (63,6)	147 (61,5)	92 (67,2)	0,273
Logistischer Euro- SCORE [%] $\pm$ SD	$19,7 \pm 12,9$	$20,5 \pm 13,1$	$18,4 \pm 12,5$	0,133

In Tabelle 7 werden die Ergebnisse der vor TAVI erhobenen Laborparameter beschrieben. Diese umfassen das Hämoglobin, die EVB, das Kreatinin, die GFR sowie das CRP.

Tabelle 7. Laborchemische Parameter

Variablen	Patienten- kollektiv (n = 376)	Patienten mit Anämie (n = 239)	Patienten ohne Anämie (n = 137)	p-Wert
Hämoglobin [g/dl] ± SD	11,9 ± 1,7	11,0 ± 1,1	13,6 ± 1,1	< 0,001
EVB [%] ± SD	15,0 ± 1,8	15,4 ± 1,8	14,4 ± 1,6	< 0,001
Kreatinin im Serum [mg/dL] ± SD	1,3 ± 1,1	1,5 ± 1,2	1,0 ± 0,5	< 0,001
GFR [ml/min] ± SD	58,7 ± 23,7	54,5 ± 23,6	65,9 ± 22,2	< 0,001
CRP [mg/dl] ± SD	1,2 ± 1,8	1,4 ± 2,0	0,8 ± 1,1	< 0,001

Die mittlere Hb-Konzentration war im Vergleich der beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Bei Patienten mit einer Anämie lag die Hb-Konzentration bei $11,0 \pm 1,1$ g/dl, während Patienten ohne eine Anämie eine Hb-Konzentration von $13,6 \pm 1,1$ g/dl lag aufwiesen ($p < 0,001$). In Abb. 6 ist ein Histogramm zur sehen, welches die Verteilung der Hb-Werte über das gesamte Kollektiv darstellt. Der große Anteil anämischer Patienten, insbesondere mit einer Hb-Konzentration < 12 g/dl, ist deutlich zu erkennen.

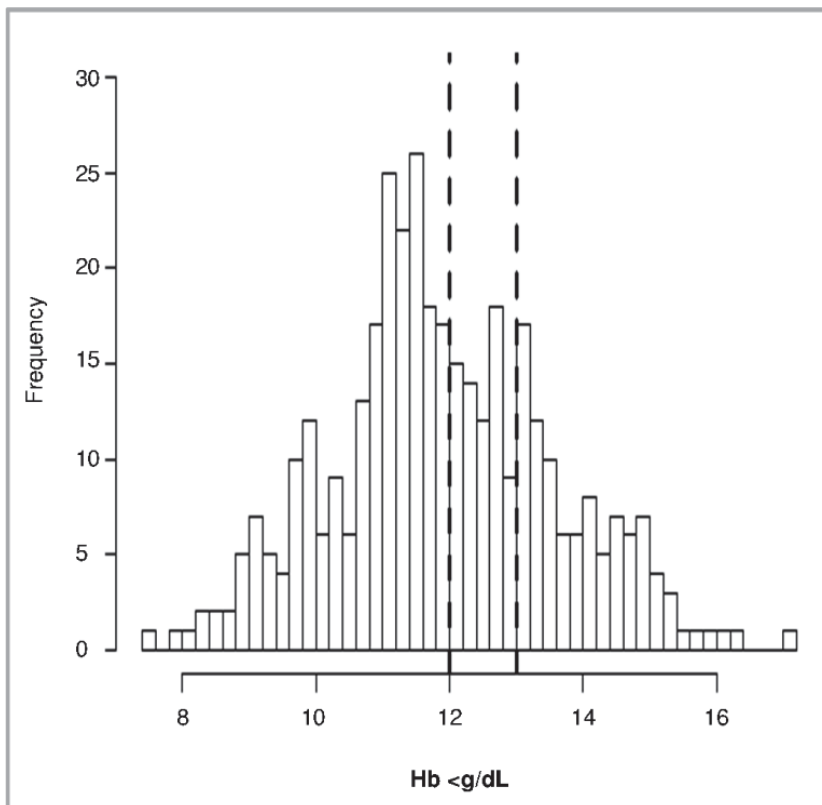


Abb. 6. Histogramm der Hb-Werte: Die senkrechten Kennlinien markieren die Grenzwerte zur Definition einer Anämie gemäß WHO: Hb < 12 g/dl bei weiblichen Patienten und Hb < 13 g/dl bei männlichen Patienten.

Die durchschnittliche EVB des Gesamtkollektivs lag bei $15,0 \pm 1,8\%$ und war bei Patienten mit einer Anämie signifikant erhöht (Anämie: $15,4 \pm 1,8\%$ *versus* keine Anämie: $14,4 \pm 1,6\%$). Mittels eines Histogramms wird in Abb. 7 die Verteilung der EVB über das gesamte Patientenkollektiv veranschaulicht.

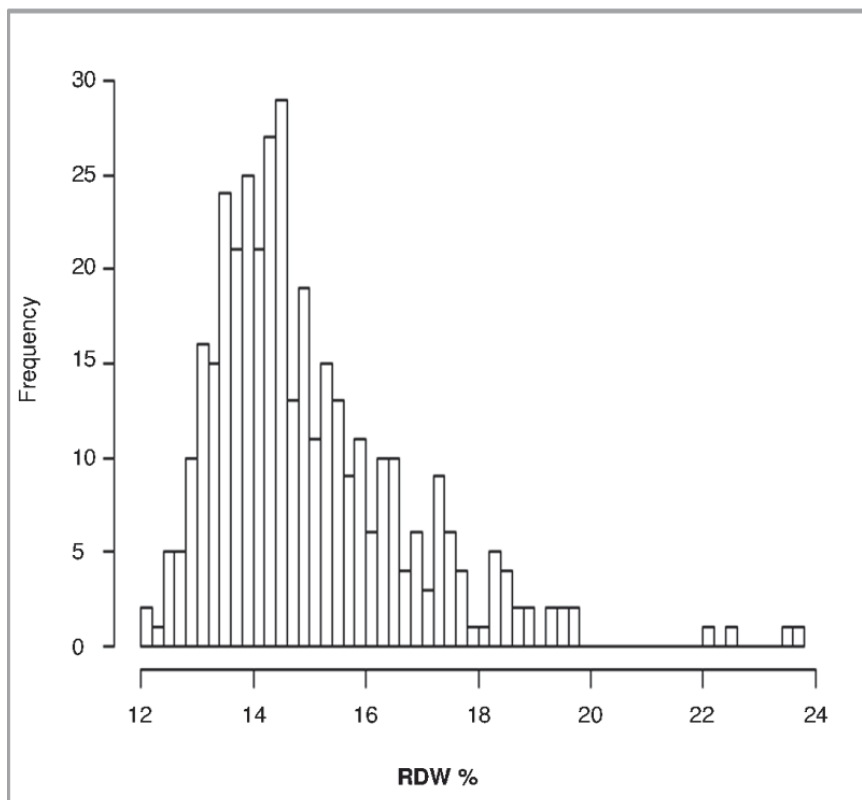


Abb. 7. Histogramm der EVB-Werte: *Frequency = Häufigkeit, RDW % = EVB in %*

Weitere signifikante Unterschiede bei den erhobenen Laborparametern fanden sich beim Serum-Kreatinin (Anämie: $1,5 \pm 1,2$ mg/dl *versus* keine Anämie: $1,0 \pm 0,5$ mg/dl; $p < 0,001$), der GFR (Anämie: $54,5 \pm 23,6$ ml/min *versus* keine Anämie: $65,9 \pm 22,2$ ml/min; $p < 0,001$) sowie dem CRP (Anämie: $1,4 \pm 2,0$ mg/dl *versus* keine Anämie: $0,8 \pm 1,1$ mg/dl; $p < 0,001$).

Tabelle 8 listet die Zugangswege auf, welche in dem TAVI-Kollektiv verwendet wurden. Bei 71,8% der Patienten erfolgte der Zugang transfemoral, bei 27,9% der Patienten wurde ein transapikaler Zugang gewählt und bei nur einem Patienten (0,3%) erfolgte der Zugang über die A. subclavia. Bei Betrachtung der Zugangswege fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten ohne und mit einer Anämie.

Tabelle 8. TAVI-Zugangswege

Variablen	Patienten- kollektiv (n = 376)	Patienten mit Anämie (n = 239)	Patienten ohne Anämie (n = 137)	p-Wert
Transfemoraler Zugang, n (%)	270 (71,8)	172 (72,0)	98 (71,5)	0,742
Transapikaler Zugang, n (%)	105 (27,9)	66 (27,6)	39 (28,5)	0,862
Transsubklavialer Zu- gang, n (%)	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,637

4.2 Periprozedurale Komplikationen nach VARC und weitere Komplikationen

Ein Vergleich der periprozedural aufgetretenen Komplikationen zwischen Patienten mit *versus* ohne Anämie ist in Tabelle 9 abgebildet.

Bei Betrachtung der klinischen Endpunkte nach VARC zeigte sich eine 30-Tages-Mortalität von 7,2%. Die Mortalität war in der Anämie-Gruppe signifikant erhöht (Anämie: 9,2% *versus* keine Anämie: 3,6%, $p = 0,045$).

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens (unabhängig vom Stadium) war bei anämischen Patienten ebenfalls signifikant erhöht (Anämie: 25,1% *versus* keine Anämie: 10,9%, $p = 0,001$). Bei Betrachtung der einzelnen Stadien des akuten Nierenversagens konnte lediglich im Stadium III ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Anämie: 10,9% *versus* keine Anämie: 4,2%, $p = 0,007$).

Bei der Überprüfung der Gefäßkomplikationen konnten keine wesentlichen Abweichungen festgestellt werden. Eine Tendenz zu gehäufterem Vorkommen bei Patienten mit einer Anämie war jedoch gegeben (Anämie: 10,0% *versus* keine Anämie: 7,3%, $p = 0,016$).

Bei der Analyse der Blutungskomplikationen ergaben sich zwar ebenfalls keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, jedoch war bei Betrachtung der

gesamten, leichten und lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen eine Tendenz zum vermehrten Auftreten bei Patienten ohne Anämie zu erkennen.

Ein signifikant vermehrtes Auftreten eines Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalls konnte nicht beobachtet werden.

Eine Konversion zum offenen Aortenklappenersatz erfolgte bei 2,1% des Gesamt-Patientenkollektivs. Eine Endokarditis nach einer TAVI trat bei keinem Patienten auf.

Tabelle 9. Periprozedurale Komplikationen: Endpunkte nach VARC

Variablen	Patienten- kollektiv (n = 376)	Patienten mit Anämie (n = 239)	Patienten ohne Anämie (n = 137)	p-Wert
Definierte Endpunkte nach VARC				
30-Tages-Mortalität, n (%)	27 (7,2)	22 (9,2)	5 (3,6)	0,045
Akutes Nierenversagen, n (%)	75 (31,4)	60 (25,1)	15 (10,9)	0,001
Stadium I, n (%)	44 (11,7)	33 (13,8)	11 (8,0)	0,093
Stadium II, n (%)	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,636
Stadium III, n (%)	30 (8,0)	26 (10,9)	4 (2,9)	0,007
Gefäßkomplikationen				
gesamt, n (%)	34 (9,0)	24 (10,0)	10 (7,3)	0,372
leicht, n (%)	20 (5,3)	14 (5,9)	6 (4,4)	0,639
schwer, n (%)	4 (1,1)	3 (1,3)	1 (0,7)	0,633
Versagen der Verschlussvor- richtung, n (%)	10 (2,7)	7 (2,9)	3 (2,2)	0,668
Blutungskomplikationen				
gesamt, n (%)	45 (12,0)	27 (11,3)	18 (13,1)	0,596
leicht, n (%)	21 (5,6)	12 (5,0)	9 (6,6)	0,529
schwer, n (%)	4 (1,1)	3 (1,3)	1 (0,7)	0,633
lebensbedrohlich, n (%)	20 (5,3)	12 (5,0)	8 (5,8)	0,732
Myokardinfarkt, n (%)	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,448
Schlaganfall, n (%)	10 (2,7)	7 (2,9)	3 (2,2)	0,668
Weitere Endpunkte nach VARC				
Konversion zum offenen AKE, n (%)	8 (2,1)	6 (2,5)	2 (1,5)	0,497
Endokarditis, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

AKE = Aortenklappenersatz

In Tabelle 10 werden weitere, nicht VARC-definierte Komplikationen beschrieben. Eine Sepsis trat bei 6,1% der Patienten auf. Patienten mit einer Anämie waren signifikant häufiger von einer Sepsis betroffen (Anämie: 8,4% *versus* keine Anämie: 2,2%, $p = 0,016$). Die Implantation eines permanenten Schrittmachers erfolgte bei 20,5% der Patienten und war unabhängig vom Vorliegen einer Anämie.

Tabelle 10. Periprozedurale Komplikationen: Sonstige Komplikationen

Variablen	Patienten- kollektiv (n = 376)	Patienten mit Anämie (n = 239)	Patienten ohne Anämie (n = 137)	p-Wert
Sepsis, n (%)	23 (6,1)	20 (8,4)	3 (2,2)	0,016
Implantation eines per- manenten Schrittmach- ers, n (%)	77 (20,5)	51 (63,6)	83 (60,6)	0,561

4.3 Postprozedurale Daten: 1-Jahres-Mortalität

Die Vollständigkeit des 1-Jahres-Follow-ups lag bei 100% ($n = 376$). Abb. 8-10 zeigen die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für unterschiedliche Hb-Grenzwerte zur Einteilung des Kollektivs in zwei Gruppen (Patienten mit *versus* ohne Anämie).

Zunächst wurde die Anämie-Definition gemäß WHO verwendet (Abb. 8). Es zeigte sich zwar eine klare Tendenz zu kürzeren Überlebenszeiten bei Patienten mit einer Anämie, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant ($p = 0,0594$).

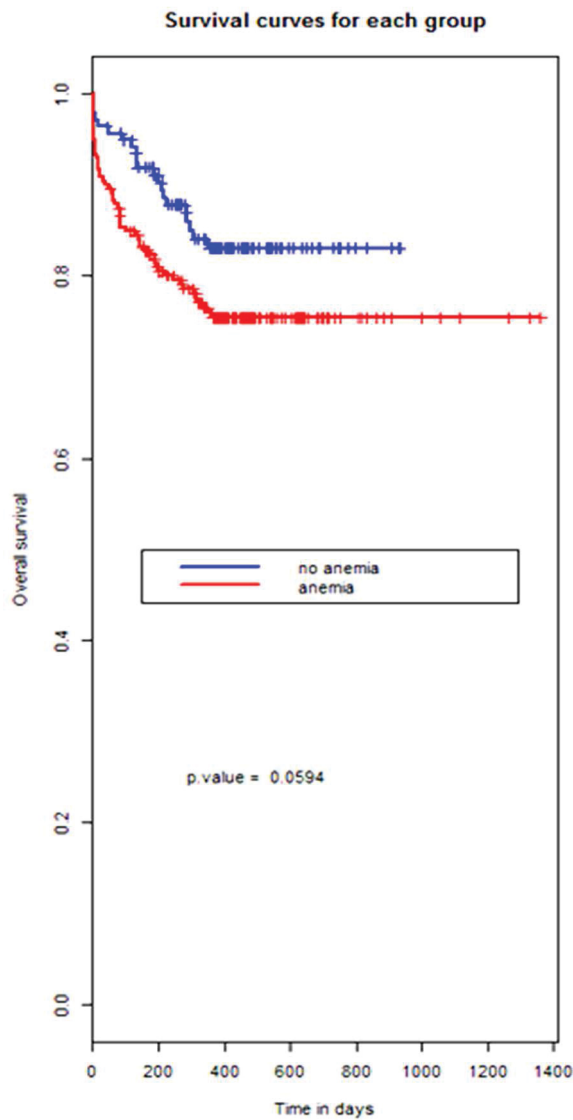


Abb. 8 Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Anämie-Definition gemäß WHO

In Abb. 9 wird das Überleben bei einem Hb-Grenzwert von 11,9 g/dl, für beide Geschlechter geltend, dargestellt. Trotz einer tendenziell verringerten Überlebenszeit bei anämischen Patienten war das Überleben ebenfalls nicht signifikant verkürzt ($p = 0,623$).

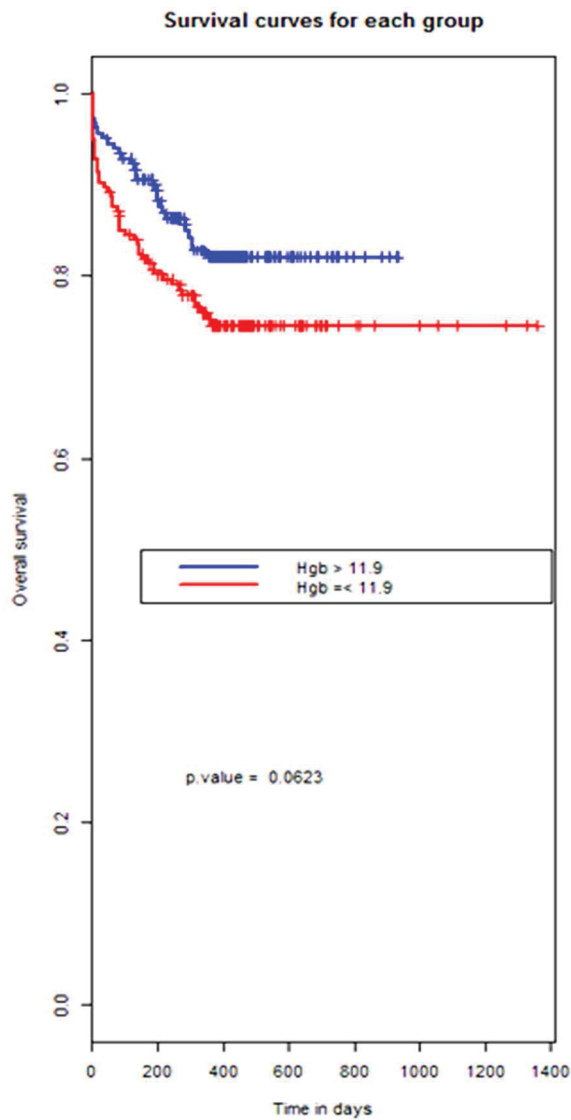


Abb. 9 Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hämoglobin-Grenzwert = 11,9 g/dl für männliche und weibliche Patienten

Ein bedeutender Unterschied in der Überlebenszeit fand sich erst bei einer Verlagerung des Hb-Grenzwertes auf 9,7 g/dl für beide Geschlechter. Bei dem Patientenkollektiv mit einer Hb-Konzentration $\leq 9,7$ g/dl war das Überleben im Vergleich zur Patientengruppe mit einer Hb-Konzentration $> 9,7$ g/dl signifikant verkürzt ($p = 0,0125$). Das Ergebnis wird in Abb. 10 dargestellt.

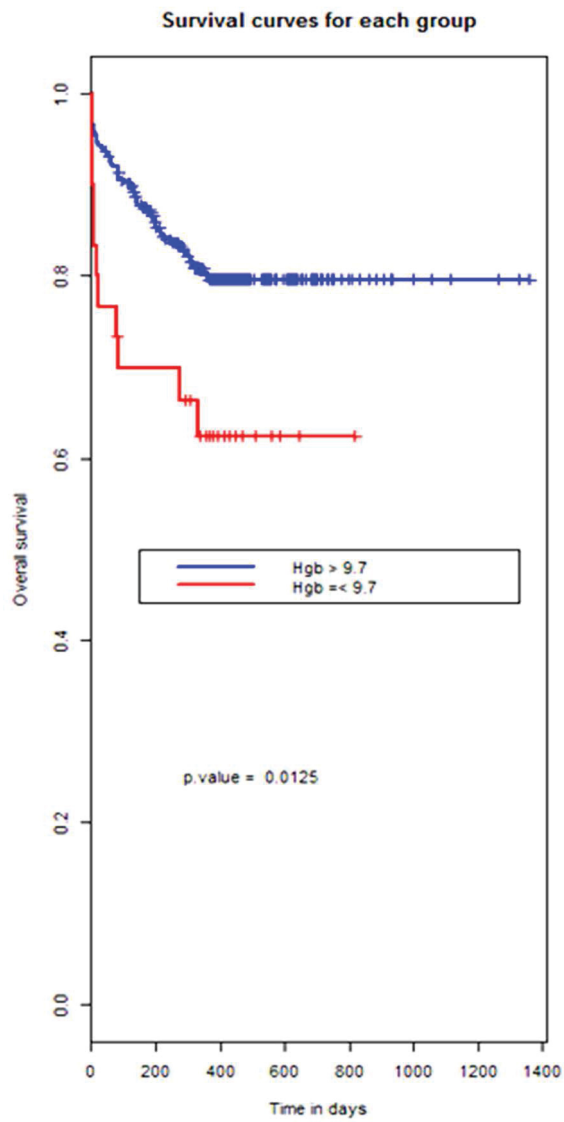


Abb. 10 Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Hämoglobin-Grenzwert = 9,7 g/dl für männliche und weibliche Patienten

4.4 Prädiktoren der Anämie

Die Ergebnisse der Analysen der Prädiktoren einer Anämie werden in den Abb. 11 A-C dargestellt. Kreatininwerte $> 1,1$ mg/dl ($p < 0,001$) und ein Lebensalter > 83 Jahre ($p = 0,027$) stellten sich als unabhängige Prädiktoren einer Anämie dar. Der erhöhte Kreatininwert imponierte als wichtigster unabhängiger Prädiktor einer Anämie, während sich ein hohes Alter als unabhängiger Prädiktor bei einem Kreatininwert von 1,1 mg/dl oder weniger erwies. Dieses Ergebnis wird durch einen Klassifikationsbaum in Abb. 11 A veranschaulicht. Die Prädiktoren wurden mittels univariater Analyse (siehe Abb. 11 B) ermittelt und durch multiple Regressionsanalyse (siehe Abb. 11 C) bestätigt. Dialyse vor TAVI, eine LVEF von weniger als 55%, Diabetes mellitus sowie eine chronische Nierenerkrankung stellten keine unabhängigen Prädiktoren der Anämie dar.

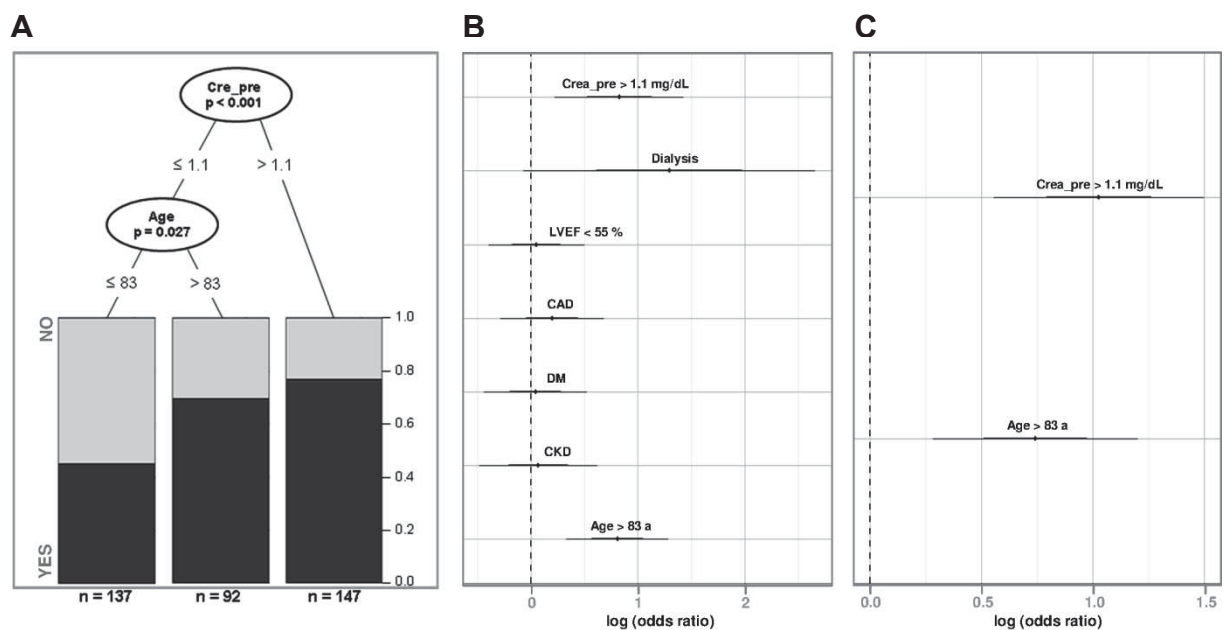


Abb. 11 A-C. Prädiktoren einer präinterventionellen Anämie: Klassifikationsbaum mit Balkendiagramm – schwarzer Balken-Anteil (YES) = Anämie und grauer Balken-Anteil (NO) = keine Anämie (A), Forest Plots nach univariater Analyse (B) und multipler Regressionsanalyse (C); *Krea_pre* = Kreatininwert vor TAVI, *Age* = Alter (> 83 Jahre), *Dialysis* = Dialyse, *CAD* = KHK, *DM* = Diabetes mellitus, *CKD* = chronische Nierenerkrankung

4.5 Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität

Die 30-Tages-Mortalität lag in dieser Studie bei 7,2%. Lebensbedrohliche Blutungen erwiesen sich als wichtigster unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität ($p < 0,001$), während bei Patienten, die keine lebensbedrohliche Blutungen erlitten, ein akutes Nierenversagen der wichtigste unabhängige Prädiktor darstellte ($p = 0,002$). In Abb. 12 A wird dieses Ergebnis graphisch mittels Klassifikationsbaum dargestellt. Die vorangegangenen Ergebnisse wurden mittels univariater und multipler Regressionsanalyse ermittelt und graphisch in Abb. 12 B und C dargestellt. Neben lebensbedrohlichen Blutungen und akutem Nierenversagen wurde die EVB ebenfalls als unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität nachgewiesen.

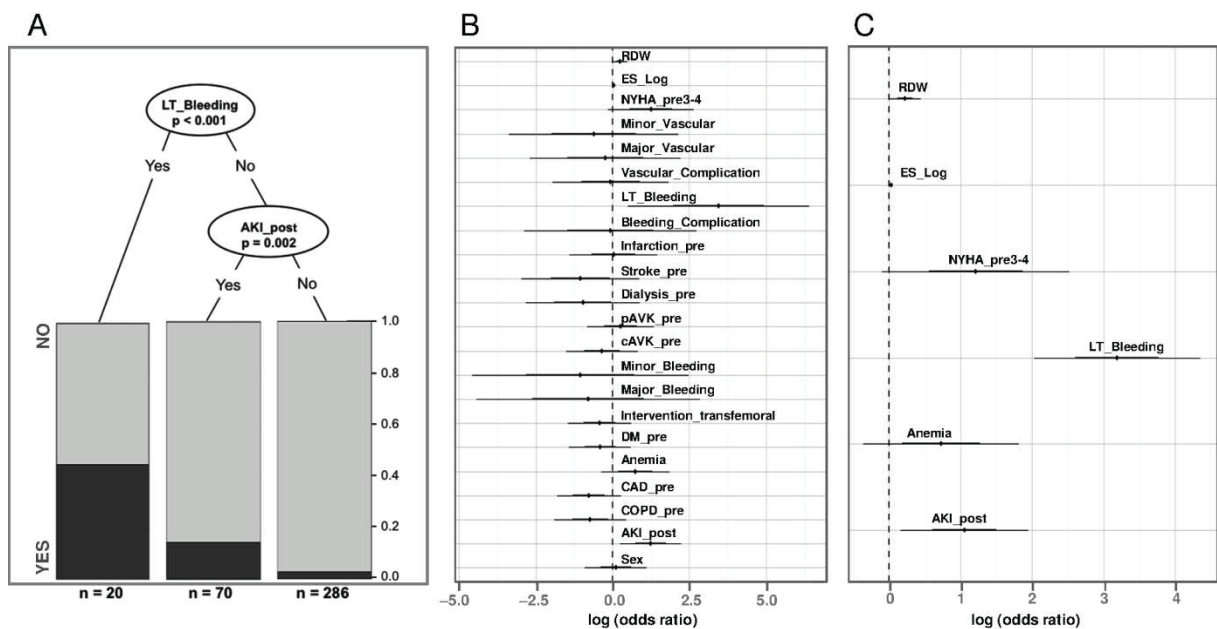


Abb. 12 A-C. Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität: Klassifikationsbaum mit Balkendiagramm – schwarzer Balken-Anteil (YES)= Anämie und grauer Balken-Anteil (NO) = keine Anämie (A), Forest Plots nach univariater Analyse (B) und multipler Regressionsanalyse (C); *LT_Bleeding* = lebensbedrohliche Blutung, *AKI_post* = akutes Nierenversagen nach TAVI, *RDW* = EVB, *ES_Log* = logistischer EuroSCORE, *NYHA_pre3-4* = NYHA Grad 3-4 vor TAVI, *Minor_vascular* = leichte vaskuläre Komplikationen, *Major_vascular* = schwere vaskuläre Komplikationen, *Vascular_Complication* = vaskuläre Komplikation, *Bleeding_Complication* = Blutungskomplikation, *Infarction_pre* = Myokardinfarkt vor TAVI, *Stroke_pre* = Schlaganfall vor TAVI, *Dialysis_pre* = Dialyse vor TAVI, *pAVK_pre* = bekannte pAVK vor TAVI, *cAVK_pre* = bekannte cAVK, *Minor_Bleeding* = leichte Blutung, *Major_Bleeding* = schwere Blutung, *DM_pre* = bekannter Diabetes mellitus vor TAVI, *Anemia* = Anämie, *CAD_pre* = bekannte KHK vor TAVI, *COPD_pre* = bekannte COPD vor TAVI

4.6 Erythrozytenverteilungsbreite und Anämie

In Kapitel 1.3.2 wurde bereits eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen der EVB und einer durch das MCV definierten Anämie gegeben. Eine Korrelationsanalyse ergab eine negative Korrelation zwischen der EVB und der Hb-Konzentration ($-0,36$; 95 KI: $-0,45$, $-0,27$; $p < 0,001$) als Ausdruck einer ansteigenden EVB bei abfallender Hb-Konzentration und somit zunehmend ausgeprägter Anämie (siehe Abb. 13).

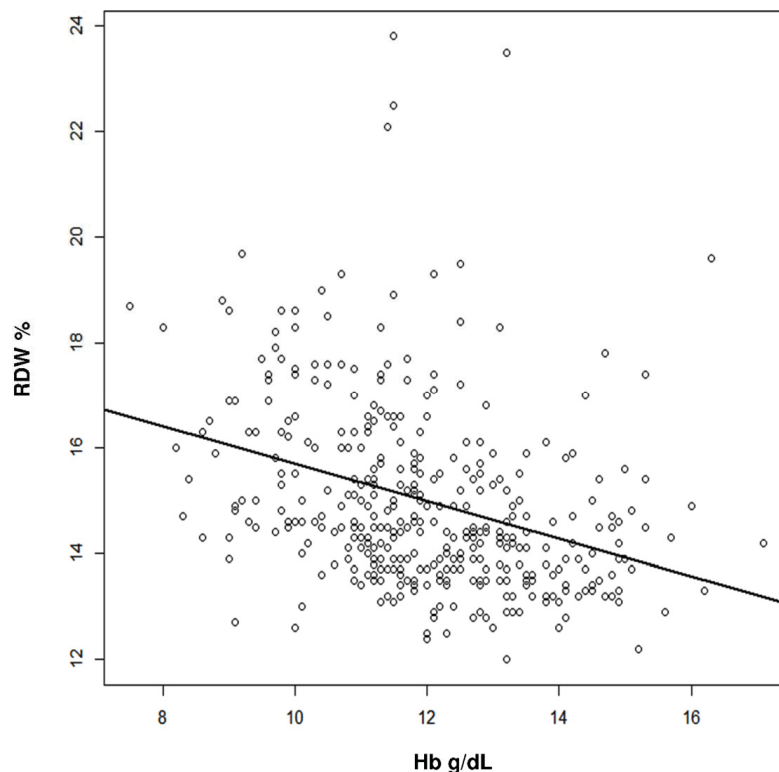


Abb. 13. Korrelation zwischen der EVB und der Hb-Konzentration: Die Punktwolke stellt eine negative Korrelation dar.

Die Verteilung der EVB bei Patienten mit und ohne Anämie wird in Abb. 14 A + B dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die EVB der Patienten ohne eine Anämie durchschnittlich niedriger ist als bei Patienten mit einer Anämie, welche häufig eine hohe EVB aufweisen.

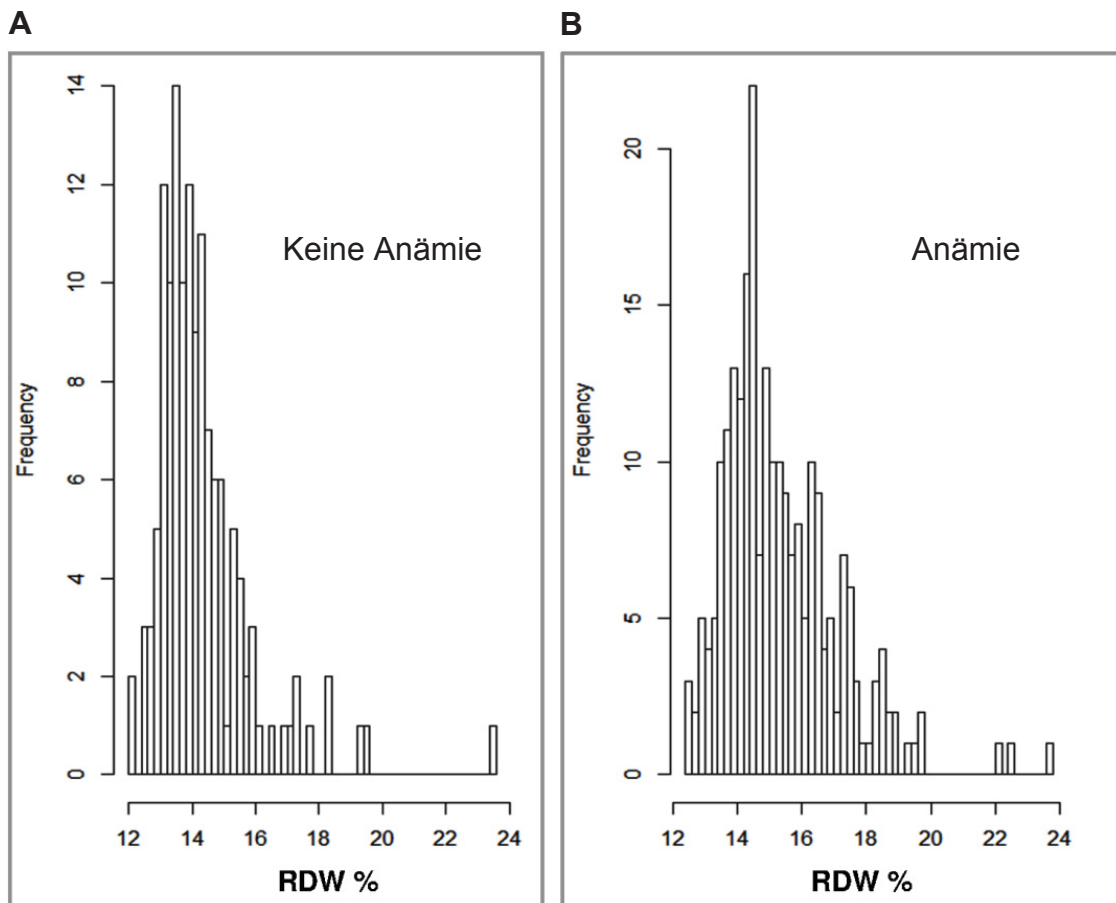


Abb. 14 A + B. Histogramm der EVB bei Patienten ohne und mit einer Anämie: *Frequency = Häufigkeit*

4.7 Erythrozytenverteilungsbreite und Mortalität

In Kapitel 4.5 wurde die EVB bereits als ein unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität beschrieben. Mittels partitionierter Regression wurde ein optimaler Grenzwert der EVB von 14% ermittelt, um die 30-Tages-Mortalität mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität zu prognostizieren. In Abb. 15 ist das Resultat mittels eines Klassifikationsbaum graphisch dargestellt. Bei 252 Patienten konnte eine EVB > 14% nachgewiesen werden, während lediglich 124 Patienten eine EVB von 14% oder weniger hatten.

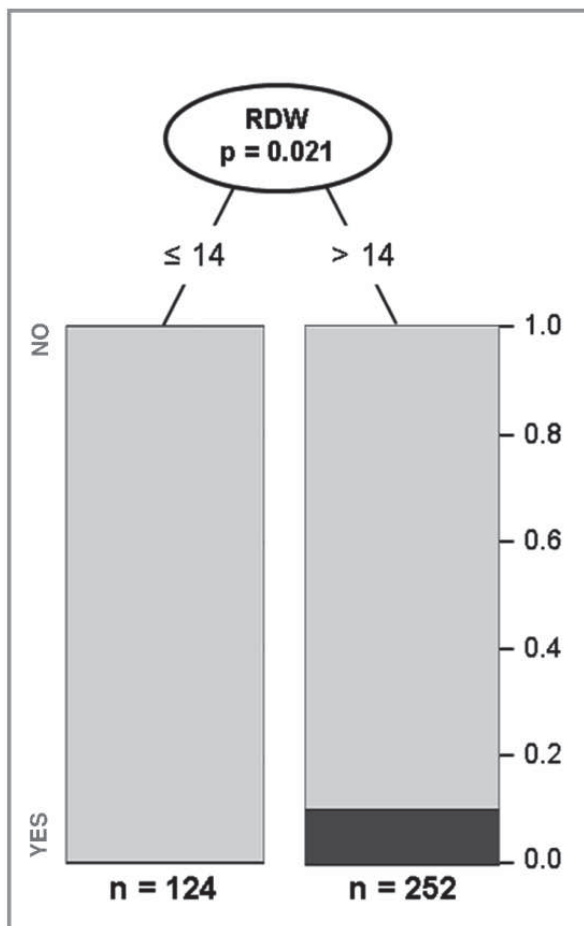


Abb. 15. Einteilung des Patientenkollektivs anhand der EVB: Klassifikationsbaum; schwarzer Balken-Anteil (YES) = verstorben und grauer Balken-Anteil (NO) = nicht verstorben

Im nächsten Schritt wurde das Patientenkollektiv anhand dieses Grenzwertes bezüglich der Mortalität verglichen (siehe Abb. 16). Sowohl bei der 30-Tages-Mortalität ($p = 0,044$) als auch bei der 1-Jahres-Mortalität ($p = 0,001$) zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Mortalitätsrate bei Patienten mit einer EVB > 14%.

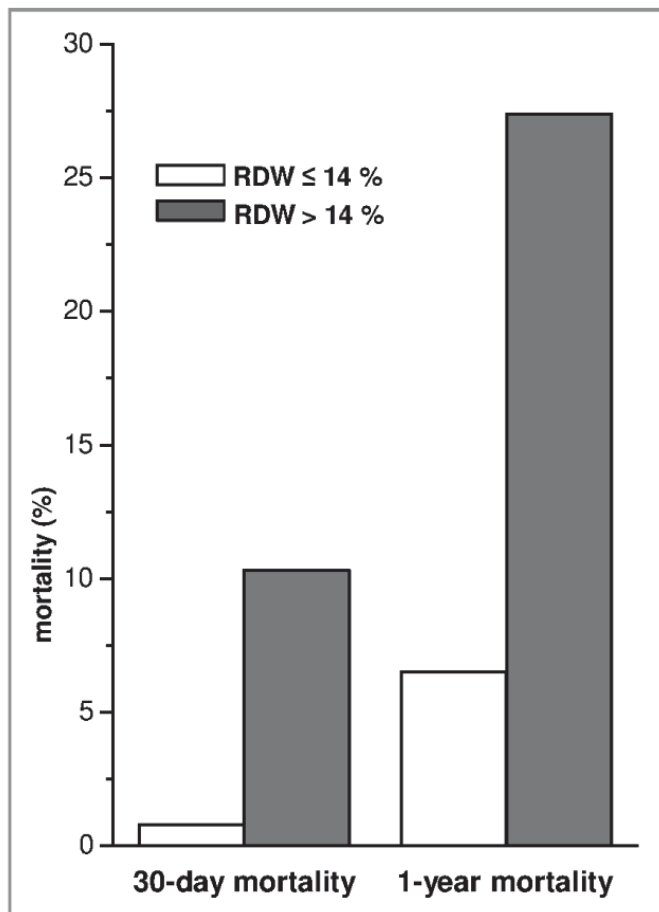


Abb. 16. Balkendiagramm zum Vergleich der 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität

Das Überleben innerhalb des ersten Jahres nach TAVI wird in Abb. 17 mit Hilfe einer Überlebenskurve nach Kaplan-Meier veranschaulicht. Es wurde der vorab genannte optimale Grenzwert der EVB von 14% verwendet. Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven demonstrieren den zuvor beschriebenen Befund eines signifikant verkürzten Überlebens innerhalb des ersten Jahres nach einer TAVI bei Patienten mit einer EVB > 14% ($p = 0,001$).

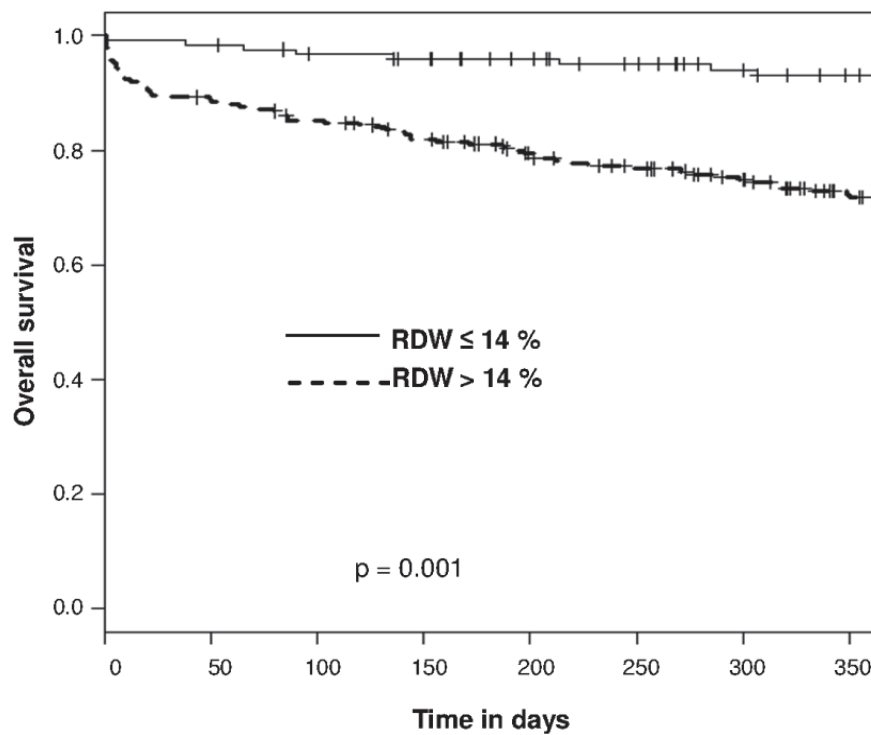


Abb. 17. Einfluss der EVB auf das Überleben innerhalb des ersten Jahres

Zur weiteren Spezifikation der in Abb. 17 gezeigten Überlebenskurve wurde im Anschluss der Einfluss einer erhöhten EVB auf das Überleben in der Anämie-Gruppe analysiert. Die resultierende Kaplan-Meier-Überlebenskurve, dargestellt in Abb. 18, zeigt eine signifikant erhöhte 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einer Anämie und einer EVB > 14% ($p = 0,013$).

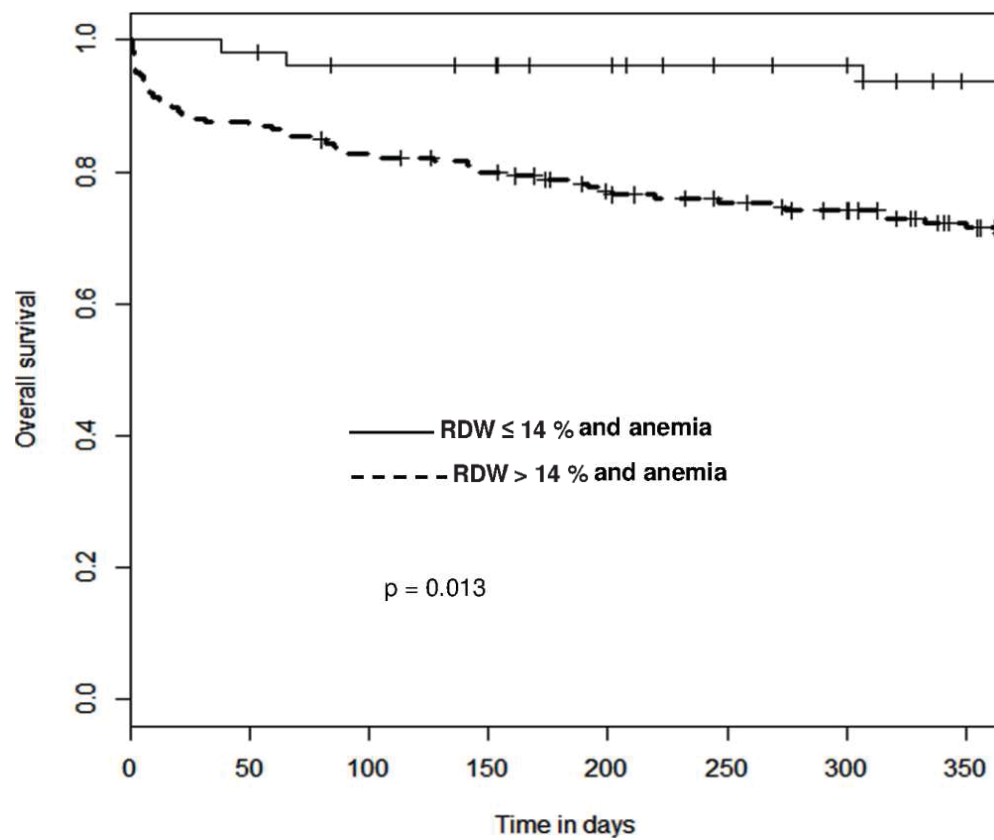


Abb. 18 Einfluss der EVB auf die 1-Jahres-Mortalität bei anämischen Patienten

5 Diskussion

5.1 Welche Risikofaktoren für eine Anämie sind in einem TAVI-Kollektiv relevant?

Die Frage nach relevanten Risikofaktoren für eine Anämie in einem TAVI-Kollektiv ist bisher lediglich in einer Studie beantwortet worden. In der *Multicenter*-Studie von Nuis *et al.* (42) wurden Daten von 1.696 Patienten analysiert. Folgende Faktoren wurden in dem Patientenkollektiv mit einer präoperativen Anämie assoziiert:

- im Rahmen der Anämie verabreichte Medikamente ($p < 0,001$),
- Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte ($p < 0,001$),
- männliches Geschlecht ($p < 0,001$),
- präoperative Mitralklappeninsuffizienz $\geq$ Grad III ($p = 0,005$),
- Malignom in der Vorgeschichte ($p = 0,033$),
- pAVK ($p = 0,023$),
- erhöhter logistischer EuroSCORE ($p = 0,017$),
- erhöhte präoperative Kreatinin-Clearance ($p = 0,001$),
- erhöhte präoperative Leukozytenzahl ($p = 0,034$).

In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich Kreatininwerte $> 1,1$ mg/dl ($p < 0,001$) und ein Lebensalter von 83 Jahren und mehr ($p = 0,027$) als unabhängige Prädiktoren einer Anämie, wobei sich das signifikante Ergebnis des erhöhten Lebensalters lediglich auf Patienten mit Kreatininwerten von 1,1 mg/dl oder weniger bezog. Weitere von Nuis *et al.* beschriebenen Anämie-assoziierten Faktoren konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht als Risikofaktoren identifiziert werden.

Die Kenntnis über Risikofaktoren einer Anämie ist jedoch essentiell, nicht nur um die Prävalenz einer Anämie zu reduzieren, sondern auch um Folgekomplikationen einer Anämie zu verringern und somit die Resultate nach einer TAVI zu optimieren.

5.2 Ist eine Anämie bei TAVI-Patienten in Bezug auf die Morbidität und die Mortalität ein relevanter Risikofaktor?

Der Einfluss einer präinterventionellen Anämie auf die Morbidität und Mortalität in einem TAVI-Kollektiv ist bis zu diesem Zeitpunkt nur in wenigen Studien untersucht worden.

Arai *et al.* (43) stellten eine präinterventionelle Anämie als Prädiktor eines akuten Nierenversagens nach einer TAVI ($p < 0,01$) dar. In zwei Studien von Czerwińska-Jelonkiewicz *et al.* wurden eine Anämie in der Vorgeschichte oder ein Hb-Wert < 12 g/dl am Tag vor TAVI als Prädiktoren früher Blutungskomplikationen ($p = 0,01$) (45) und früher Gefäßkomplikationen ($p = 0,006$) (44) nachgewiesen. Dabei wurde die Bezeichnung „früh“ als ein Auftreten der Komplikation innerhalb der ersten 30 Tage nach der TAVI definiert.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Anämie ebenfalls als Prädiktor der Morbidität hervorgehoben werden. So führte eine Anämie vor TAVI zu einer signifikant erhöhten Rate an postprozeduralem akutem Nierenversagen ($p = 0,001$), wobei ein signifikanter Unterschied besonders im Stadium III auffiel ($p = 0,007$). Ebenso konnte ein signifikant gehäuftes Auftreten einer Sepsis nach einer TAVI ($p = 0,016$) beobachtet werden. Ein bedeutend erhöhtes Vorkommen von Blutungs- oder Gefäßkomplikationen in der anämischen Patientengruppe wurde jedoch nicht beobachtet.

Einige weitere Studien konnten zudem den Einfluss einer präinterventionellen Anämie auf die Mortalität belegen. So veröffentlichten Van Mieghem *et al.* (35) im Jahr 2011 eine Studie über 118 Patienten, welchen am Thorax-Zentrum in Rotterdam eine Medtronic CoreValve-Prothese im Rahmen einer TAVI implantiert wurde. Die Diagnose einer Anämie wurde gemäß WHO-Definition gestellt. Insgesamt wiesen 49% (58 Patienten) eine Anämie auf. Zwischen der anämischen und nicht-anämischen Gruppe zeigte sich eine signifikant erhöhte 1-Jahres-Mortalität ($p = 0,006$). Ein akutes Nierenversagen ($p = 0,004$) sowie eine präinterventionelle Anämie ($p = 0,034$) wurden als unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität nachgewiesen. Ein signifikanter Unterschied in der 30-Tages-Mortalität wurde nicht beschrieben. Eine größer angelegte, multizentrische Studie von Nuis *et al.* (42) umfasste 1.696 Patienten, darunter

57% (969 Patienten) mit einer Anämie. Die Diagnose der Anämie wurde ebenfalls gemäß der WHO-Definition gestellt. Die Analysen zeigten neben einer signifikant erhöhten 1-Jahres-Mortalität ($p < 0,001$) eine signifikant gesteigerte 30-Tages-Mortalität ($p < 0,001$). Bezüglich der 1-Jahres-Mortalität konnte eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der präinterventionellen Anämie und der Mortalität festgestellt werden. Dieses Ergebnis traf im Besonderen auf Patienten mit einem Hb-Wert < 10 g/dl zu. Arai *et al.* (43) konnten eine präprozedurale Anämie ebenfalls als Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität nachweisen und Nuis *et al.* (46) beschrieben in einer weiteren Studie das Vorliegen einer Anämie als unabhängigen Prädiktor der späten Mortalität.

In der vorliegenden Studie konnte bei Betrachtung der Mortalität zwar eine signifikant erhöhte 30-Tages-Mortalität in der Anämie-Gruppe festgestellt werden ($p = 0,045$), dennoch wurde eine präinterventionelle Anämie nicht als ein unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität nachgewiesen. Das Überleben innerhalb des ersten Jahres nach TAVI zeigte in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven zwischen den beiden Gruppen bei Einhaltung der WHO-Kriterien keinen signifikanten Unterschied. Erst bei Verschiebung des Hb-Grenzwertes auf 9,7 g/dl für beide Geschlechter konnte ein signifikant reduziertes Überleben bei anämischen Patienten festgestellt werden ($p = 0,0125$).

In Zusammenschau der Ergebnisse wird die entscheidende Rolle einer präinterventionellen Anämie als relevanter Risikofaktor für die Morbidität und die Mortalität in TAVI-Kollektiven deutlich. Inwiefern eine mögliche Korrektur der Anämie die Morbidität und die Mortalität nach einer TAVI beeinflusst, ist noch nicht geklärt.

Der Effekt einer Anämie-Korrektur im Rahmen anderer kardiologischer oder kardiochirurgischer Krankheitsbilder (z.B. Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom) wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Im Folgenden werden die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse dieser Studien aufgelistet:

- Ältere Patienten profitieren von EK-Transfusionen (66)
- EK-Transfusionen führen zu negativen Effekte auf die Morbidität (Infektionen, neurologische Komplikationen, Nierenversagen, Schlaganfall und Myokardinfarkt) (67-71) und die Mortalität (68-71) in kardiologischen oder kardiochirurgischen Patientenkollektiven.

- Die Verabreichung von Erythropoetin (EPO) (72-74) oder Eisen (75-77) führt bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit.
- Durch die kombinierte Gabe von EPO und Eisen kann bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz eine Verbesserung der NYHA-Klasse, der LVEF und der Nierenfunktion (gemessen an der GFR), eine Reduktion der Furosemid-Dosierung sowie der Hospitalisationsdauer, eine größere Distanz im 6-Minuten-Gehtest, eine verbesserte Sauerstoffaufnahme und eine Erhöhung der Lebensqualität erzielt werden (78-80).
- EPO verursacht steigende Blutdruckwerte mit folglich erhöhtem Bedarf antihypertensiver Medikation (72, 81), ein gehäuftes Vorkommen kombinierter Endpunkte (Mortalität, Myokardinfarkt, Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz und Schlaganfall) (82) und ein erhöhtes Thromboserisiko eines Gefäßtransplantats bei Dialysepatienten (83).

Die Auswirkungen einer zuvor therapierten Anämie auf die Morbidität und die Mortalität nach einem Herzklappenersatz haben Cladellas *et al.* (84) untersucht. Die Patienten erhielten vor dem Eingriff Epoetin-Beta intravenös (i.v.) und Eisensucrose i.v. bis die Hb-Konzentration Normwerte erreichte. Die Auswertungen ergaben einen signifikanten Abfall schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse, einen signifikant verkürzten Krankenhausaufenthalt und eine unabhängige Assoziation mit vermindertem postoperativem Nierenversagen. Aufgrund dieser positiven Ergebnisse sollten die Auswirkungen einer präinterventionellen Anämiekorrektur auf ein TAVI-Kollektiv in zukünftigen Studien überprüft werden.

5.3 Ist die Anämie-Definition gemäß WHO präzise genug, um das Mortalitätsrisiko in einem TAVI-Kollektiv zu bestimmen?

Ein TAVI-Kollektiv bietet eine Konstellation aus einem durchschnittlich hohem Lebensalter und multipler Vorerkrankungen. Aufgrund dieser besonderen Risikokonstellation stellt sich naturgemäß die Frage, ob die Definition einer Anämie gemäß WHO-Kriterien bei einem derartigen Patientenkollektiv anwendbar und bedeutend genug ist, um das Mortalitätsrisiko zu bestimmen.

Die Prävalenz einer Anämie in der älteren Bevölkerung ≥ 65 Jahren wurde in der *Cardiovascular Health Study* mit 8,5% (48) und in dem NHANES-III mit 10,6% (47) angegeben. Beide Studien orientierten sich an der Anämie-Definition der WHO.

Bei Patienten, welche einen konventionellen Aortenklappenersatz erhielten, diagnostizierten Cladellas *et al.* (85) in einer Studie mit 201 Patienten und einem mittleren Alter von $65 \pm 10,6$ Jahren eine Prävalenz der Anämie von 20,9% vor der Intervention. Zur Definition der Anämie wurde mittels Bootstrap-Methode ein Grenzwert von 12 g/dl ermittelt und somit alle Patienten mit einer Hb-Konzentration von weniger als 12 g/dl der anämischen Gruppe zugeteilt.

In TAVI-Kollektiven wurde in mehreren Studien ein verhältnismäßig hoher Anteil anämischer Patienten festgestellt. Einen Überblick der Anämie-Prävalenz ausgewählter Studien gibt Tabelle 11.

Tabelle 11. Prävalenz der Anämie in TAVI-Kollektiven

Studie	Anzahl der Teilnehmer	mittleres Alter	Grenzwerte Anämie	Anteil der Patienten mit einer Anämie
DeLarochellière <i>et al.</i> , 2015 (86)	438	79 ± 8	WHO	64,4%
Czerwinska-Jelonkiewicz <i>et al.</i> , 2013 (45)	83	$81,1 \pm 7,2$	< 12 g/dl	51,8%
Nuis <i>et al.</i> , 2013 (42)	1696	81 ± 7	WHO	57%
Nuis <i>et al.</i> , 2012 (46)	995	82	WHO	57,0%
Van Mieghem <i>et al.</i> , 2011 (35)	118	82	WHO	49%

Zunächst ist zu sehen, dass sich nicht alle Studien an der Anämie-Definition der WHO orientieren. Zwei der oben genannten Studien verwenden einen Hb-Grenzwert von 12 g/dl für beide Geschlechter (45, 85). Zudem wird ersichtlich, dass die Prävalenz der Anämie in TAVI-Kollektiven sowohl im Vergleich zur US-Population ≥ 65 Jahre als auch gegenüber Patienten, welche einen konventionellen Aortenklappenersatz erhalten, deutlich erhöht ist.

Die Gültigkeit der WHO-Definition wurde bezüglich der Anwendbarkeit bei Patienten in hohem Lebensalter schon mehrfach diskutiert. Beutler und Waalen (52) nahmen im Jahr 2006 die NHANES-III-Datenbank und die Scripps-Kaiser-Datenbank als Grundlage, um anhand der durchschnittlichen Hämoglobinkonzentration die Anämie-Definition der WHO zu hinterfragen und alternative Grenzwerte zu suggerieren. Die Scripps-Kaiser-Datenbank enthält Informationen von 41.812 erwachsenen Personen mit einem mittleren Alter von $55,9 \pm 14,2$ Jahren, welche an einem dreijährigen Screening-Programm für Mutationen des *High Iron Fe*-Gens in San Diego, Kalifornien teilnahmen (87). Anhand der mittleren Hb-Konzentrationen unterschiedlicher Altersgruppen haben Beutler und Waalen die Studienteilnehmer in eine jüngere Gruppe (Frauen im Alter von 20 bis 49 Jahren und Männer im Alter von 20 bis 59 Jahren) und eine ältere Gruppe (Frauen ab 50 Jahren und Männer ab 60 Jahren) unterteilt. Die vorgeschlagenen Hb-Konzentrationen (siehe Tabelle 12) für die ältere hellhäutige Population liegen knapp oberhalb der von der WHO festgelegten Grenzwerte, während die Hb-Konzentrationen für ältere dunkelhäutige Patienten unterhalb der WHO-Grenzwerte liegen.

Tabelle 12. Grenzwerte einer normalen Hämoglobinkonzentration bei hell- und dunkelhäutigen Erwachsenen (52)

Gruppe	Hb-Wert [g/dl]
Hellhäutige Männer	
20 – 59 Jahre	13,7
≥ 60 Jahre	13,2
Hellhäutige Frauen	
20 – 49 Jahre	12,2
≥ 50 Jahre	12,2
Dunkelhäutige Männer	
20 – 59 Jahre	12,9
≥ 60 Jahre	12,7
Dunkelhäutige Frauen	
20 – 49 Jahre	11,5
≥ 50 Jahre	11,5

In der *Cardiovascular Health Study* wurde der Einfluss einer Anämie auf die Mortalität gemäß WHO-Definition sowie anhand von Quintilen der Hb-Konzentration analysiert. Sowohl die Anämie als auch die kleinste Quintile (Hb-Konzentration $< 13,7$ g/dl bei

Männern und $< 12,6$ g/dl bei Frauen) waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Jedoch war die Anzahl der Teilnehmer in der kleinsten Quintile der Hb-Konzentration wesentlich höher (1.205 Personen in der kleinsten Quintile *versus* 498 Personen in der anämischen Gruppe gemäß WHO-Definition), sodass folglich mittels der kleinsten Quintile das Mortalitätsrisiko besser zu ermitteln war als anhand der WHO-Kriterien. (48)

Chaves *et al.* (88) publizierten die *Women's Health and Aging Study*, eine Studie über die Assoziation der Hb-Konzentration mit der Beweglichkeitsfunktion bei 633 Teilnehmerinnen im Alter von 70 bis 80 Jahren. Die Autoren kritisierten die Anämie-Definition der WHO hinsichtlich der alleinigen Anwendung einer statistischen Verteilung zur Definition der Grenzwerte, ohne den Zusammenhang zwischen der Hb-Konzentration und den klinischen Folgen zu berücksichtigen. Die Studie zeigte ein signifikant selteneres Auftreten von Bewegungsstörungen bei Hb-Konzentrationen zwischen 13 g/dl und 14 g/dl, während ein Wert von 12 g/dl häufiger zu Bewegungsschwierigkeiten führte. Daher stellten Chaves *et al.* zwei Hypothesen auf:

- 1) Bereits leicht erniedrigte und niedrig-normale Hb-Konzentrationen gemäß WHO-Definition könnten einen negativen Effekt auf die Mobilität in einem älteren Patientenkollektiv haben.
- 2) Eine Hb-Konzentration von 12 g/dl könnte ein suboptimaler Grenzwert zur Definition einer Anämie bei älteren Frauen sein, zumindest hinsichtlich der Mobilität.

Zu einem andersartigen Ergebnis kamen Izaks *et al.* (89): Sie nutzten Hb-Konzentrationen und Mortalitätsdaten von 755 Personen aus der *Leiden 85-plus Study*, um die Anwendbarkeit der WHO-Definition einer Anämie auf ein Kollektiv mit einem Alter von 85 Jahren und mehr zu überprüfen. Die *Leiden 85-plus Study* war eine niederländische Bevölkerungsstudie mit Bewohnern der Stadt Leiden, die zwischen 1912 und 1914 geboren wurden und das 85. Lebensjahr erreichten (90). Eine Anämie lag bei 17% der weiblichen Teilnehmer und 28% der männlichen Teilnehmer vor. Am höchsten war das Mortalitätsrisiko sowohl unter den weiblichen als auch männlichen Teilnehmern bei 10,47 g/dl. Jedoch stieg das Mortalitätsrisiko bei Frauen bereits ab einer Hb-Konzentration $< 12,89$ g/dl und bei Männern ab einer Hb-Konzentration von $< 13,7$ g/dl an. Izaks *et al.* folgerten daraus, dass die WHO-Kriterien zur Diagnose einer Anämie auch

für Personen mit einem Lebensalter von 85 oder mehr anwendbar sind und eine Anpassung der Definition nicht notwendig ist. (89)

Die Analysen der vorliegenden Arbeit zeigten erst bei einer Hb-Konzentration von $\leq 9,7$ g/dl eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos. Sowohl bei Einhaltung der WHO-Definition der Anämie als auch bei einem niedrigeren Grenzwert von 11,9 g/dl für beide Geschlechter wurden nur nicht-signifikante Tendenzen zu einem verkürzten Überleben nachgewiesen.

Die Gültigkeit der WHO-Definition in einem TAVI-Kollektiv ist zurzeit noch unzureichend geklärt und bedarf weiterer groß angelegter Studien, um eine Empfehlung zu entsprechenden Grenzwerten der Hb-Konzentration aussprechen zu können.

5.4 Besitzt die EVB Mortalitätsrelevanz in einem TAVI-Kollektiv?

Einige Studien haben bereits einen die Mortalität beeinflussenden Effekt der EVB belegen können. In einem Kollektiv von 8175 Personen mit einem Lebensalter von 45 Jahren und mehr aus dem NHANES-III stellten Patel *et al.* (91) einen Anstieg des Mortalitätsrisikos um 22% pro Prozentpunkt Anstieg der EVB fest. Aung *et al.* (92) kamen in einem Patientenkollektiv von 274 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz zu dem gleichen Ergebnis. In einer Meta-Analyse von sieben Studien mit Kohorten aus der älteren Bevölkerungsgruppe ermittelten Patel *et al.* (93) pro 1% Anstieg der EVB eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 14%. Die EVB wurde ebenfalls in einem Patientenkollektiv mit akutem Myokardinfarkt mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (94) und bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler arterieller Hypertonie als unabhängiger Prädiktor des Überlebens beschrieben (95). Ebenso stellte eine erhöhte EVB in einer Reihe an Studien ein Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz dar (92, 96-100).

Den Einfluss der EVB auf die Mortalität in Patientenkollektiven ohne eine Anämie, gemessen an der Hb-Konzentration, konnte bereits in einigen Studien belegt werden. Es hat sich herausgestellt, dass die EVB auch in diesen Patientenkollektiven als unabhängiger Prädiktor der Mortalität hervorgehoben werden konnte. So stellten Dai *et al.* (100) in einer Studiengruppe von 521 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz fest,

dass lediglich eine erhöhte EVB, nicht aber erniedrigte Hämoglobin-Werte einen unabhängigen Prädiktor der Mortalität darstellen. Ebenso beschrieben Pascual-Figal *et al.* (101) zwar eine signifikant erhöhte EVB bei Patienten mit einer Anämie, jedoch zeigten sie zusätzlich eine Assoziation zwischen EVB-Werten $> 14,4\%$ und einer reduzierten Überlebensrate unabhängig vom Vorliegen einer Anämie. Cavusoglu *et al.* (102) konnten in einer Kohorte männlicher Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Indikationen eine Koronarangiographie erhielten, die EVB für Patienten ohne Anämie als unabhängigen Prädiktor der Mortalität innerhalb der ersten 24 Monate darlegen. Felker *et al.* (97) gingen noch einen Schritt weiter: sie beschrieben die EVB nicht nur als einen hochsignifikanten unabhängigen Prädiktor eines negativen Resultates und als einen stärkeren Prädiktor der gemeinsamen Endpunkte im Vergleich zum Hämoglobin, sondern sie präsentierten die EVB als neuen prognostischen Marker einer Herzinsuffizienz. Die prognostische Bedeutung der EVB im Rahmen einer Herzinsuffizienz wurde bereits in weiteren Studien belegt (99, 103, 104) und auch bei pulmonaler Hypertension (105), pAVK (106), schwerer Sepsis und septischem Schock (107) beschrieben.

Der Einfluss einer erhöhten EVB auf die Mortalität eines TAVI-Kollektivs wurde bisher noch nicht untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, dass eine EVB $> 14\%$ nicht nur in der Anämie-Gruppe zu einem verkürzten Überleben führte, sondern auch bei nicht-anämischen Patienten mit einer signifikanten Erhöhung sowohl der 30-Tages- als auch der 1-Jahres-Mortalität einherging. Die EVB nimmt also eine zentrale Rolle als ein die Prognose beeinflussender Risikofaktor ein.

Hinsichtlich der kennzeichnenden Rolle der EVB stellen sich demnach zwei weitere Fragen:

1. Ist die EVB als qualitativer Marker einer Anämie in einem TAVI-Kollektiv ein exakterer prognostischer Marker als die Hämoglobin-Konzentration, welche in der vorliegenden Arbeit zur Diagnose einer Anämie verwendet wurde?
2. Kann eine Ursachenbeseitigung der erhöhten EVB zu einer Reduktion der Mortalitätsrate führen?

Die Beantwortung dieser Fragen ist von großem Interesse, um vor allem die Mortalität in einem TAVI-Kollektiv akkurater prognostizieren und durch entsprechende Beseitigung der Ursachen die Mortalitätsrate reduzieren zu können.

5.5 Schlussfolgerungen der Studie

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind die folgenden:

1. Das Patientenkollektiv weist ein mittleres Alter von $81 \pm 6,1$ Jahren auf. Bei einer mittleren Hb-Konzentration von $11,9 \pm 1,7$ g/dl finden sich 239 Patienten mit einer Anämie gemäß WHO-Definition. Diese Patienten machen beinahe zwei Drittel des Studienkollektivs aus.
2. Ein Lebensalter von mehr als 83 Jahren und ein Kreatininwert $> 1,1$ mg/dl stellen unabhängige Prädiktoren einer Anämie in dem TAVI-Kollektiv dar.
3. Eine bestehende Anämie vor einer TAVI führt zu einer erhöhten Komplikationsrate nach der Intervention: ein signifikant gehäuftes Auftreten von akutem Nierenversagen oder Sepsis und ein in signifikanter Anstieg der 30-Tages-Mortalität.
4. TAVI-Patienten mit einer Anämie tendieren zu einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität. Eine signifikante Erhöhung der Mortalität nach einem Jahr ist erst bei Verlagerung des Hb-Grenzwertes auf 9,7 g/dl zur Definition einer Anämie zu erkennen.
5. Lebensbedrohliche Blutungen, akutes Nierenversagen und eine erhöhte EVB stellen unabhängige Prädiktoren der 30-Tages-Mortalität dar.
6. Eine EVB $> 14\%$ führt zu einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate nach 30 Tagen und nach einem Jahr.

Ein TAVI-Patient hat ein hohes Lebensalter und bringt multiple Vorerkrankungen mit sich, darunter häufig eine Anämie. Die Kombination dieser Faktoren führt zu einer Beeinflussung der Morbidität und der Mortalität nach TAVI. Daher bleiben folgende Punkte in Zukunft detailliert zu untersuchen:

1. Der Ersatz des Hämoglobins als quantitativer Marker durch die EVB als qualitativen Marker einer Anämie zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos und
2. die Korrektur einer Anämie vor TAVI zur Reduktion der Morbidität und der Mortalität.

5.6 Limitation der Studie

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen sind.

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse in nur einem klinischen Zentrum und weist somit eine limitierte Allgemeingültigkeit auf. Zur statistischen Analyse wurden die frühestmöglich vor TAVI entnommenen Laborparameter verwendet, welche sich jedoch auf einen Zeitraum zwischen einer Woche vor der Intervention bis zum Tag der Intervention verteilten. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen divergierten, da es sich um eine retrospektive Studie handelte. Es ist daher möglich, dass insbesondere Patienten mit einer grenzwertigen Hb-Konzentration zu unterschiedlichen Bestimmungszeitpunkten verschiedenen Gruppen zugeordnet worden wären. Zudem erhielten einige Patienten vor der Intervention Erythrozytenkonzentrate, sodass teilweise korrigierte Hb-Werte in die Analysen eingeschlossen wurden. Diesbezüglich stellt sich zudem die Frage, ob die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten einen zusätzlichen Effekt auf die Resultate nach TAVI ausübte.

Es erfolgten keine Untersuchungen bezüglich der Ursachen der Anämie. Auch konnten nicht die Todesursachen aller Patienten aufgefunden werden, sodass die Durchführung weiterer Analysen diesbezüglich unterblieb.

Trotz des aussagekräftigen Resultates der hohen Mortalitätsrelevanz einer erhöhten EVB wurde nicht näher auf weitere Effekte der EVB eingegangen, da der Fokus dieser Studie auf dem Einfluss einer präinterventionellen Anämie gemäß WHO-Definition lag.

Jedoch ist bei der vorliegenden Arbeit hervorzuheben, dass trotz der Durchführung der Studie an nur einem Klinikum Daten von einem verhältnismäßig großen Kollektiv von 376 Patienten mit ähnlicher Geschlechterverteilung analysiert werden konnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Stephan PJ, Henry AC, 3rd, Hebler RF, Jr., Whiddon L, Roberts WC. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *The American journal of cardiology*. 1997;79(2):166-72.
2. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-5.
3. Herold G. *Innere Medizin*. Cologne, Germany. 2012; 163-165.
4. Otto C. *Principles of Echocardiography*. 2007.
5. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(5):1220-5.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):630-4.
7. American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, 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):e1-148.

8. Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *British heart journal*. 1973;35(1):41-6.
9. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *European heart journal*. 1987;8(5):471-83.
10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, 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). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42(4):S1-44.
11. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(24):2251-60.
12. Ketelsen D, Fishman EK, Claussen CD, Vogel-Claussen J. Computed tomography evaluation of cardiac valves: a review. *Radiologic clinics of North America*. 2010;48(4):783-97.
13. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*. 2009;119(3):468-78.
14. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291-5.
15. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *The American journal of cardiology*. 2001;88(6):693-5.
16. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1180-2.

17. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1723-30.
18. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1343-56.
19. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, Investigators A. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121(2):306-14.
20. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010;363(17):1597-607.
21. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
22. Aortenklappenstenose. Edwards LifeSciences Corporation (http://ht.edwards.com/scin/edwards/de/sitecollectionimages/products/transcatheterv alves/asbrochure_de.pdf, Mar 12, 2015).
23. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, 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):253-69.
24. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1438-54.

25. Medtronic. Medtronic CoreValve. U.S. Pivotal Trial. Minneapolis, MN, Medtronic, Inc., 2009 (<https://www.iowaheart.com/downloads/physician-resources/pdf/corevalve-trial-clinical-study-synopsis.pdf>, accessed Jan 21, 2015).
26. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. The New England journal of medicine. 2011;364(23):2187-98.
27. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.
28. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed Oct 28, 2014).
29. Sarma PR. Red Cell Indices. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations 3rd edition Boston: Butterworths; 1990 Chapter 152 The Origins of the History and Physical Examination. 3rd ed. Boston 1990.
30. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(3):541-6.
31. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Swiatkowski A, Kowalski O, Stabryla-Deska J, et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology. 2010;105(5):611-8.
32. Catakoglu AB, Aytekin S, Sener M, Kurtoglu H, Celebi H, Demiroglu IC, et al. Impact of anemia on nonfatal coronary events after percutaneous coronary interventions. Heart and vessels. 2007;22(6):383-8.

33. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116(5):471-9.
34. Pilgrim T, Vetterli F, Kalesan B, Stefanini GG, Raber L, Stortecky S, et al. The impact of anemia on long-term clinical outcome in patients undergoing revascularization with the unrestricted use of drug-eluting stents. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(2):202-10.
35. Van Mieghem NM, Nuis RJ, Tzikas A, Piazza N, Schultz C, Serruys PW, 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):184-91.
36. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochelliere R, Doyle D, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European heart journal*. 2010;31(7):865-74.
37. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1864-75.
38. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, 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):1080-90.
39. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123(3):299-308.

40. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, et al. Aortic regurgitation index defines severity of periprosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13):1134-41.
41. Vasa-Nicotera M, Sinning JM, Chin D, Lim TK, Spyt T, Jilaihawi H, et al. Impact of paravalvular leakage on outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(8):858-65.
42. Nuis RJ, Sinning JM, Rodes-Cabau J, Gotzmann M, van Garsse L, Kefer 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):625-34.
43. Arai T, Morice MC, O'Connor SA, Yamamoto M, Eltchaninoff H, Leguerrier A, 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 : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015.
44. Czerwinska-Jelonkiewicz K, Michalowska I, Witkowski A, Dabrowski M, Ksiezycka-Majczynska E, Chmielak Z, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risk and long-term results. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2014;37(4):490-8.
45. Czerwinska-Jelonkiewicz K, Witkowski A, Dabrowski M, Banaszewski M, Ksiezycka-Majczynska E, Chmielak Z, et al. Antithrombotic therapy - predictor of early and long-term bleeding complications after transcatheter aortic valve implantation. *Archives of medical science : AMS*. 2013;9(6):1062-70.
46. Nuis RJ, Rodes-Cabau J, Sinning JM, van Garsse L, Kefer J, Bosmans J, et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2012;5(5):680-8.

47. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. 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):2263-8.
48. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, 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):2214-20.
49. Plan and operation of the health and nutrition examination survey: United States-1971-1973. *Vital and health statistics Ser 1, Programs and collection procedures*. 1973(10b):1-77.
50. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital and health statistics Ser 1, Programs and collection procedures*. 1994(32):1-407.
51. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Annals of epidemiology*. 1991;1(3):263-76.
52. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107(5):1747-50.
53. Sysmex. Fluoreszenz-Durchflusszytometrie in der Hämatologie: xe-5000 Case Manager. Sysmex Xtra 1/2009. Sysmex Deutschland GmbH (http://www.sysmex.de/fileadmin/media/f101/Xtra/Themenblaetter/13.1.06_Messprinzipien_XE-5000_RZ_Web.pdf, accessed Oct 17, 2015).
54. Sysmex. RDW-SD und RDW-CV: Informationen nutzbringend verwertet. Sysmex Xtra 2/2007. Sysmex Deutschland GmbH (http://www.sysmex.de/fileadmin/media/f101/Xtra/Themenblaetter/11.2.01_RDW-SD_und_RDW-CV_RZ_Web.pdf, accessed Oct 17, 2015).
55. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, 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 : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.

56. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1999;16(1):9-13.

57. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. European heart journal. 2003;24(9):881-2.

58. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.

59. Edwards Lifesciences. SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve. Edwards Lifesciences, Irvine, CA (<http://www.edwards.com/de/Products/TranscatheterValves/Pages/sapienxt.aspx>, accessed 21 Feb, 2015).

60. Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve: Edwards Lifesciences Corporation (<http://www.edwards.com/products/transcathetervalue/pages/sapienxt.aspx?xtmedia=1>, accessed Feb 21, 2015).

61. Medtronic CoreValve Medtronic (<http://www.corevalve.com/intl/product/index.htm>, accessed Feb 21, 2015).

62. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123(23):2736-47.

63. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
64. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<http://www.r-project.org>).
65. Hothorn T. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 2006;15(3):651-74.
66. Dejam A, Malley BE, Feng M, Cismondi F, Park S, Samani S, 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):487.
67. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;95(6):2194-201.
68. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
69. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, 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):1608-16.
70. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(8):836-43.
71. Shishehbor MH, Madhwal S, Rajagopal V, Hsu A, Kelly P, Gurm HS, 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):46-53.

72. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney international*. 2000;58(3):1325-35.
73. Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderrabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11(2):335-42.
74. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(20):2071-84.
75. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, 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):1225-7.
76. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103-12.
77. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(17):1657-65.
78. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, 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):1737-44.
79. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, 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):1775-80.

80. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):294-9.

81. Muirhead N, Laupacis A, Wong C. Erythropoietin for anaemia in haemodialysis patients: results of a maintenance study (the Canadian Erythropoietin Study Group). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1992;7(8):811-6.

82. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(20):2085-98.

83. Churchill DN, Muirhead N, Goldstein M, Posen G, Fay W, Beecroft ML, et al. Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1994;4(10):1809-13.

84. Cladellas M, Farre N, Comin-Colet J, Gomez M, Merono O, Bosch MA, et al. Effects of preoperative intravenous erythropoietin plus iron on outcome in anemic patients after cardiac valve replacement. *The American journal of cardiology*. 2012;110(7):1021-6.

85. Cladellas M, Bruguera J, Comin J, Vila J, de Jaime E, Marti J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *European heart journal*. 2006;27(9):1093-9.

86. DeLarochelliere H, Urena M, Amat-Santos IJ, Ribeiro HB, Allende R, Laflamme L, 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):472-9.

87. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Penetrance of hemochromatosis. *Blood cells, molecules & diseases*. 2002;29(3):418-32.
88. Chaves PH, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. 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):1257-64.
89. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(18):1714-7.
90. der Wiel AB, van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Lagaay AM, Knook DL, et al. A high response is not essential to prevent selection bias: results from the Leiden 85-plus study. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(11):1119-25.
91. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):515-23.
92. Aung N, Ling HZ, Cheng AS, Aggarwal S, Flint J, Mendonca M, 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):1997-2002.
93. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, 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*. 2010;65(3):258-65.
94. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;105(3):312-7.
95. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2011;97(13):1054-60.

96. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. 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):659-66.
97. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40-7.
98. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL, Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2010;12(2):129-36.
99. Tseliou E, Terrovitis JV, Kaldara EE, Ntalianis AS, Repasos E, Katsaros L, et al. Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, independent of hemoglobin levels. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2014;55(6):457-61.
100. Dai Y, Konishi H, Takagi A, Miyauchi K, Daida H. 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):600-6.
101. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sanchez-Mas J, 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):840-6.
102. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):141-6.
103. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(3):230-8.

104. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European journal of heart failure*. 2009;11(12):1155-62.
105. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 2009;104(6):868-72.
106. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *The American journal of cardiology*. 2011;107(8):1241-5.
107. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park HM, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(3):545-8.

7 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Marc W. Merx für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation und für die Überlassung des Themas.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Tobias Zeus und Frau Dr. med. Katharina Hellhammer bedanken, die mich bei meiner Arbeit stets konstruktiv unterstützt und die Umsetzung meiner Arbeit ermöglicht haben.

Auch bedanke ich mich bei Herrn Dr. Pablo E. Verde für die statistische Ausarbeitung meiner Daten.

Ein besonderer Dank geht an meinen Ehemann, meine Eltern und meine Schwester für die wertvolle Unterstützung, Geduld und Motivation sowohl bei der Anfertigung dieser Dissertation als auch während meines gesamten Studiums.

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ort und Datum

Lisa Margarete Kahlstadt