



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Prävalenz und prognostischer Einfluss eines
Eisenmangels bei Patienten mit hochgradiger
Aortenklappenstenose und geplanter
Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)**

Leonie Friederike Leßmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Maegdefessel

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Christian Hengstenberg
2. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Kufner

Die Dissertation wurde am 25.02.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

In Liebe und Dankbarkeit meinem Vater gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Wissenschaftlicher Hintergrund.....	2
2.1	Bedeutung und Behandlung der Aortenklappenstenose.....	2
2.2	Risikoprädiktion bei TAVI-Patienten.....	3
2.3	Risikofaktoren bei TAVI-Patienten.....	5
2.4	Eisenstoffwechsel.....	6
2.4.1	Funktion von Eisen im menschlichen Körper.....	6
2.4.2	Parameter des Eisenstoffwechsels.....	7
2.4.2.1	Ferritin.....	7
2.4.2.2	Transferrin.....	7
2.4.2.3	Transferrin-Sättigung.....	8
2.4.2.4	Löslicher Transferrinrezeptor.....	8
2.4.3	Eisenmangel.....	8
2.4.3.1	Bedeutung des Eisenmangels bei kardiovaskulären Erkrankungen.....	8
2.4.3.2	Therapie eines Eisenmangels.....	10
3	Zielsetzung.....	12
4	Material und Methoden.....	13
4.1	Studiendesign, Patientenkollektiv und Prozedur.....	13
4.2	Definition des Eisenmangels.....	14
4.3	Definition der klinischen Endpunkte und Verlaufskontrollen.....	15
4.4	Statistik.....	15
5	Ergebnisse.....	17
5.1	Basischarakteristika des Patientenkollektivs.....	17
5.2	Prozedurale Daten und klinische Ergebnisse.....	17
5.3	Behandlung eines Eisenmangels vor TAVI.....	19
6	Diskussion.....	21
6.1	Risikofaktoren und TAVI.....	21
6.2	Anämie und TAVI.....	22
6.3	Eisenmangel und Herzinsuffizienz.....	24
6.4	Eisenmangel und TAVI.....	25
7	Limitationen.....	27

8	Zusammenfassung	28
9	Literaturverzeichnis	29
10	Tabellenverzeichnis.....	38
11	Abbildungsverzeichnis	39
12	Lebenslauf.....	43
13	Danksagung	44

Abkürzungsverzeichnis

AKE	Aortenklappenersatz
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EPO	Erythropoetin
EK	Erythrozytenkonzentrat
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-Score
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
PBM	Patient Blood Management
sTfR	Soluble transferrin receptor
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons-Score
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TfR	Transferrin-Rezeptor
TSAT	Transferrin-Sättigung
VARC	Valve Academic Research Consortium

1 Einleitung

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation, sogenannte TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), stellt seit einigen Jahren für Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose eine alternative Therapieoption zum konventionellen operativen Aortenklappenersatz (AKE) dar. Der Nutzen des Verfahrens konnte bereits in zahlreichen prospektiven randomisierten Studien nachgewiesen werden (Leon et al. 2010; Mack et al. 2019; Reardon et al. 2017a).

In den letzten Jahren ist ein deutlicher Anstieg an TAVI-Prozeduren zu verzeichnen, seit 2013 werden in Deutschland sogar mehr TAVI-Prozeduren als konventionelle Aortenklappenoperationen durchgeführt (Eggebrecht und Mehta 2016; Hamm et al. 2016).

TAVI-Patienten weisen typischerweise zahlreiche Komorbiditäten auf, wie Arteriosklerose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Niereninsuffizienz (Vahanian et al. 2012; Zahn et al. 2013). Die Anämie stellt in diesem Kontext einen weiteren bedeutenden Risikofaktor dar und liegt bei der Hälfte aller TAVI-Patienten vor. Sie ist mit einem rund dreifach erhöhten Risiko für Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz verbunden (Nuis et al. 2013; Rheude et al. 2017; Seiffert et al. 2016). Bei ca. 75 % aller Anämiepatienten liegt der Anämie ein Eisenmangel zugrunde (Rheude et al. 2017).

Die Prävalenz sowie die prognostische Bedeutung eines Eisenmangels unabhängig von einer Anämie ist bei TAVI-Patienten bis dato unklar und soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Bedeutung und Behandlung der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist das häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenitium bei Menschen über 60 Jahren in der westlichen Welt (Iung et al. 2003; Osnabrugge et al. 2013). Sie verläuft meist längere Zeit asymptomatisch, manifestiert sich im fortgeschrittenen Stadium jedoch mit eingeschränkter Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe, thorakalen Beschwerden, Schwindel oder Synkopen (Keymel et al. 2015; Thaden et al. 2014). Dabei ist eine Korrelation zwischen Schweregrad der Aortenklappenstenose und Ausprägung von Symptomen nicht in allen Fällen nachweisbar (Bonow et al. 2008).

Bereits zahlreiche Studien haben belegt, dass Patienten mit einer symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose eine deutlich erhöhte Mortalität aufweisen, sodass bei diesen Patienten ein Klappenersatz empfohlen wird (Baumgartner et al. 2018; Leon et al. 2010). Neben dem konventionellen operativen Aortenklappenersatz, welcher über Jahre als therapeutischer Goldstandard in diesem Kollektiv galt, steht mit der kathetergestützten Aortenklappenimplantation ein alternatives Verfahren zu Verfügung (Cribier 2012; Vahanian et al. 2012). In den letzten Jahren, seit der ersten TAVI im Jahr 2002, nahm die Anzahl an kathetergestützten Aortenklappenimplantationen rasant zu (Hamm et al. 2016). Das Verfahren, initial nur inoperablen Patienten vorbehalten, hat sich zu einem standardisierten Eingriff entwickelt. Basierend auf den Vorteilen bzw. Risiken beider Verfahren wird im sogenannten Heart-Team, im Kern bestehend aus interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen, über die individuell optimale Behandlungsform eines jeden Patienten entschieden. In den aktuellen Leitlinien wird die kathetergestützte Aortenklappenimplantation bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem operativen Risiko empfohlen und ist bei Patienten mit intermediärem Risiko als Behandlungsoption zu erwägen (Baumgartner et al. 2018; Siemieniuk et al. 2016).

2.2 Risikoprädiktion bei TAVI-Patienten

Zur Abschätzung des operativen Risikos stehen verschiedene Risikoscores, wie der Euro(*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*)- und STS(*Society of Thoracic Surgeons*)-Score zur Verfügung (Nashef et al. 1999; Nishimura et al. 2014). Mit diesen konventionellen Risikoscores werden einige klinische Faktoren, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Symptomatik, Nierenfunktion, linksventrikuläre Funktion und kardiale Voroperationen erfasst, um die Dreißigtagesmortalität eines Patienten bei kardiochirurgischen Eingriffen vorherzusagen (siehe Tabelle 1). Ursprünglich erfolgte die Bestimmung des EuroSCOREs durch Addition der für die einzelnen Risikofaktoren vergebenen Punkte. Seit 2009 wird jedoch verbreitet der logistische EuroSCORE verwendet, welcher die Überschätzung des operativen Risikos unter Anwendung des EuroSCOREs korrigieren soll.

Mit dem STS-Score können nach Eingabe patientenbezogener Faktoren sogar die Risikowahrscheinlichkeiten für Mortalität, Nierenversagen, Schlaganfall, verlängerte Beatmung, Infektion, Reoperation und eine Kombinationswahrscheinlichkeit aus Mortalität und Morbidität berechnet werden. Außerdem ermittelt er sowohl das Risiko für einen Kurzzeit-Krankenhausaufenthalt, als auch einen Langzeit-Krankenhausaufenthalt.

Risikofaktoren	Definition
Patientenbezogen	
Alter	
Geschlecht	weiblich
Chronische Lungenerkrankung	Langzeitanwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden
Extrakardiale Arterienerkrankung	Claudicatio, Arteria carotis interna Verschluss oder > 50% Stenose, vorausgegangene oder indizierte Operation an Aorta, Arterien der unteren Extremität oder Carotiden
Neurologische Erkrankungen	Erkrankungen, die die Fortbewegung oder den Alltagsablauf einschränken
Kardiale Voroperation	Vorangegangene Perikarderöffnung
Serumkreatinin	> 200 µmol/L
Akute Endokarditis	Mit andauernder Antibiotikatherapie
Präoperativ Intensivpatient	Z.n. mechanischer Reanimation, Beatmung, präoperativ katecholaminpflichtig, Nierenversagen, Oligurie < 10 ml/h, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie
Kardial	
Instabile Angina Pectoris	i.v. Nitro bis zur Narkoseeinleitung
Eingeschränkte Ejektionsfraktion	
Frischer Myokardinfarkt	< 90 Tage
Pulmonale Hypertonie	Systolischer pulmonalarterieller Druck > 60 mmHg
Operationsbezogen	
Notfallindikation	Operation sofort oder vor Beginn des nächsten Arbeitstages
Andere als koronare Bypassoperationen	
Thorakaler Aorteneingriff	
Septumruptur nach Myokardinfarkt	

Tabelle 1 - Variablen des EuroSCORE I (Nashef et al. 1999)

Obwohl der Einsatz von Risikoscores in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird, sind verschiedene Einschränkungen zu beachten. Ursprünglich wurden sie zur Risikoabschätzung bei herzchirurgischen Eingriffen entwickelt, sodass nicht alle TAVI-spezifischen Risikofaktoren für Mortalität berücksichtigt werden (Nashef et al. 1999).

Hieraus resultiert ein überschätztes Mortalitätsrisiko, welches nur bei extremen Werten als zuverlässiger Prädiktor angesehen werden kann (Osswald et al. 2009). Auch die Modifizierung des EuroSCOREs zum EuroSCORE II im Jahre 2011, mit einer detaillierteren Betrachtung einzelner Parameter wie Nieren- und Herzfunktion, Dringlichkeit des Eingriffs und Diabetes mellitus, führte zu keiner deutlichen Verbesserung der Risikoprädiktion - vor allem bei Hochrisikopatienten

konnte keine signifikante Verbesserung festgestellt werden (Barili et al. 2013). Zurückzuführen ist dies auf die unzureichende Berücksichtigung von schweren Zusatzerkrankungen und Risikofaktoren, wie z.B. Gebrechlichkeit, Anämie oder Leberzirrhose in allen genannten Risikoscores (Baumgartner et al. 2018).

2.3 Risikofaktoren bei TAVI-Patienten

In den letzten Jahren war ein rasanter technologischer Fortschritt des Verfahrens mit einer kontinuierlichen Verbesserung der klinischen Ergebnisse zu verzeichnen (Reardon et al. 2017b; Smith et al. 2011; Thyregod et al. 2013). Trotz der enormen Entwicklung, einer zunehmenden Erfahrung der Operateure und einem Trend zur Behandlung von Patienten mit niedrigerem operativen Risiko, sind verschiedene Risikofaktoren jedoch weiterhin mit einer deutlich erhöhten Einjahresmortalität assoziiert (Zahn et al. 2013). Diese lassen sich in drei Kategorien einteilen. Zum einen in präinterventionelle Patientencharakteristika, wie zum Beispiel verminderter Allgemeinzustand, hohe *New York Heart Association*(NYHA)-Klasse, Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder Anämie und zum anderen in prozedurale und postinterventionelle Faktoren. Hierzu gehören vor allem intraprozedurale Komplikationen, wie Gefäßkomplikationen oder Blutungen, sowie postinterventionelle Komplikationen, wie Thrombembolien oder Infektionen der Bioprothese (Zahn et al. 2013). Es gilt insbesondere die präinterventionellen Risikofaktoren mit prognostischer Bedeutung zu identifizieren und bei potentiell reversiblen Ursachen Behandlungsstrategien zu entwickeln, um die klinischen Ergebnisse nach TAVI zu optimieren.

In diesem Zusammenhang ist die Anämie von besonderem Interesse, da es sich bei dieser häufigen Komorbidität, welche bei ca. 50% aller TAVI-Patienten zu beobachten ist, mitunter um einen reversiblen Zustand handelt. Bei Patienten fortgeschrittenen Alters sind die Ursachen für eine Anämie meist multifaktoriell (Berliner 2013). Zu den am häufigsten genannten Ursachen zählen chronische Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Tumore, Resorptionsstörungen oder der Substratmangel von Vitamin B12, Folsäure oder Eisen (Camaschella 2015; Polin et al. 2013). Ein Eisenmangel ist bei fast drei Vierteln aller anämischen TAVI-Patienten nachzuweisen und von besonderem Interesse, da dieser je nach zugrundeliegender Ursache potentiell reversibel ist und mit der

Eisensupplementation ein therapeutischer Ansatz zur Verfügung steht (Rheude et al. 2017).

2.4 Eisenstoffwechsel

2.4.1 Funktion von Eisen im menschlichen Körper

Eisen ist als essenzielles Spurenelement an einer Vielzahl metabolischer Prozesse des menschlichen Organismus beteiligt - die wichtigste Aufgabe besteht im Sauerstofftransport (Winter et al. 2014). Die Regulation des Eisenhaushaltes erfolgt ausschließlich über die Resorption aus der Nahrung. Man unterscheidet zwei Formen von Eisen: Häm-Eisen (Fe^{2+}), enthalten in tierischen Lebensmitteln und Nicht-Hämeisen (Fe^{3+}), überwiegend enthalten in Gemüse, Früchten und Getreide. Der Ladungszustand des Eisens beeinflusst wesentlich die intestinale Absorption. Zweiwertiges Eisen ist löslich und kann über spezifische Transporter im Dünndarm direkt aufgenommen werden. Das am häufigsten mit der pflanzlichen Nahrung zugeführte dreiwertige Eisen muss zunächst mit Hilfe der Eisenreduktase reduziert werden. Saures Milieu hat dabei eine unterstützende Wirkung, weshalb bei oraler Applikation von dreiwertigem Eisen die gleichzeitige Aufnahme von Vitamin C empfohlen wird (Polin et al. 2013; Sharp und Srai 2007).

Im menschlichen Körper liegt Eisen hauptsächlich als Komplex, gebunden an Proteine, vor. 60 - 70 % des Körpereisens sind an Hämoglobin gebunden, während 20 - 30 % in Form von Ferritin und Hämosiderin in Leber und retikuloendothelialen Makrophagen gespeichert sind. Die restlichen 10 % des Eisens sind an Myoglobin, Cytochrome und eisenhaltige Enzyme gebunden. Aufgrund der Fähigkeit, in Anwesenheit von Sauerstoff und Wasserstoffperoxid freie Radikale bilden zu können, muss die Eisenkonzentration im Gewebe genau reguliert und das Gleichgewicht zwischen Aufnahme, Transport, Speicherung und Nutzung aufrechterhalten werden, um Gewebeschäden und Dysregulationen zu verhindern (Lieu et al. 2001).

2.4.2 Parameter des Eisenstoffwechsels

2.4.2.1 Ferritin

Ferritin ist ein Proteinkomplex, der aus 24 gleichen Proteinuntereinheiten aufgebaut ist. Es repräsentiert den Eisenspeicher des Körpers und ist am kontrollierten Eisenexport aus den Zellen beteiligt (Zang et al. 2017). Der Ferritin-Wert erlaubt eine zuverlässige Aussage über die im Körper vorhandene Eisenmenge und gilt als wichtiger Parameter zur Beurteilung eines Eisenmangels (Wang et al. 2010). Ein absoluter Eisenmangel liegt bei einem Ferritin-Wert von $< 100 \mu\text{g/L}$ vor, wohingegen bei Werten zwischen $100\text{-}300 \mu\text{g/L}$ von einem relativen Eisenmangel gesprochen wird, wenn gleichzeitig die Transferrin-Sättigung bei $< 20 \%$ liegt (Anker et al. 2009a). Ferritin gehört zudem zu den Akute-Phase-Proteinen. Hierbei handelt es sich um von der Leber produzierte Proteine, die als systemische Antwort auf eine Entzündung vermehrt gebildet werden. Aus diesem Grund ist bei proinflammatorischen Prozessen oder Tumorerkrankungen Vorsicht bei der Interpretation der Ferritinwerte geboten (Jain et al. 2011).

2.4.2.2 Transferrin

Transferrin ist ein für den Eisentransport unerlässliches Glykoprotein. Es kann zwei dreiwertige Eisenatome reversibel binden und hat einen großen Einfluss auf die Regulierung und Verteilung des in unserem Körper zirkulierenden Eisens. Besonders relevant ist Transferrin für die Aufrechterhaltung der systemischen und zellulären Eisenhomöostase, da es über einen zellgebundenen Transferrin-Rezeptor (TFR) mittels Endozytose in die Zelle aufgenommen werden kann (Tortorella und Karagiannis 2014). Bei einem Eisenmangel ist der Transferrin-Wert erhöht, während erniedrigte Werte auf eine Eisenüberladung schließen lassen (Kelly et al. 2017). Wegen der Bindung freier toxischer Eisenmoleküle wird Transferrin auch eine protektive Komponente zugeschrieben (Elsayed et al. 2016).

2.4.2.3 Transferrin-Sättigung

Die Transferrin-Sättigung (TSAT) gilt als weiterer wichtiger Parameter für die Beurteilung des Eisenstatus und wird regelhaft im klinischen Alltag bestimmt. Sie berücksichtigt die Serumkonzentrationen von Eisen und Transferrin und ermöglicht dadurch eine Aussage über den Füllungszustand der Eisenspeicher. Normalerweise ist Transferrin zu 30 % mit Eisen gesättigt. Bei Vorliegen eines Eisenmangels kommt es folglich zu einem Abfall der Transferrin-Sättigung (Kelly et al. 2017). Da Entzündungen über Verringerung des Transferrin-Wertes eine erhöhte Transferrin-Sättigung zur Folge haben können, müssen bei stark erhöhten Sättigungswerten inflammatorische oder maligne Prozesse in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden (Elsayed et al. 2016).

2.4.2.4 Löslicher Transferrinrezeptor

Der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) entsteht durch eine proteolytische Abspaltung des Transferrin-Rezeptors von Hepatozyten und Erythrozyten. Transferrin-Rezeptoren sind transmembranär lokalisierte homodimere Glykoproteine, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Jedes Dimer kann zwei Transferrinmoleküle aufnehmen. Die Plasmakonzentration des sTfR spiegelt den Eisenbedarf des Gewebes wider und korreliert mit einer gesteigerten Erythropoese. Er ist ein besonders sensibler Marker zur Detektion eines Eisenmangels bei Vorliegen eines entzündlichen Prozesses oder einer chronischen Erkrankung (Speeckaert et al. 2010)

2.4.3 Eisenmangel

2.4.3.1 Bedeutung des Eisenmangels bei kardiovaskulären Erkrankungen

Der Eisenmangel ist ein weltweites Gesundheitsproblem und umfasst ein weites Krankheitsspektrum mit verschiedenen klinischen Manifestationen. Er betrifft Schätzungen zufolge über zwei Milliarden Menschen weltweit, mit der höchsten Prävalenz in Entwicklungsländern (Camaschella 2015). Die Symptome eines

Eisenmangels, wie Leistungsminderung, Schwäche, Blässe, Konzentrationsmangel und herabgesetzte Infektesistenz, sind häufig unspezifisch. Meist wird daher erst bei Blutbildveränderungen im Rahmen einer Anämie die Diagnose eines Eisenmangels gestellt (Miller 2013).

In den vergangenen Jahren hat das Thema ein enormes Interesse in der kardiovaskulären Forschung geweckt und es konnten bereits vielversprechende Effekte in puncto Eisensubstitution bei Anämiepatienten mit chronischer Herzinsuffizienz beobachtet werden (Anker et al. 2009b; Ponikowski et al. 2015). In der klinischen *Ferric Carboxymaltose Assessment in Patients With IRon Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF)*-Studie konnte gezeigt werden, dass eine intravenöse Eisengabe bei Patienten mit Eisenmangel und systolischer Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Symptomatik, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität führt (Anker et al. 2009b). Zudem konnte die Substitution von Eisen bei Patienten mit Eisenmangel, unabhängig von einer Anämie, zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen (Anker et al. 2009a; Filippatos et al. 2013). Der Effekt einer intravenösen Eisentherapie bei vorliegendem Eisenmangel wurde außerdem in einer 52 Wochen andauernden Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz, einer verringerten Ejektionsfraktion und erhöhtem natriuretischen Peptid untersucht. Im Vergleich zu der Placebogruppe zeigte sich bei dem Patientenkollektiv eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse, Lebensqualität, Müdigkeit und im Sechs-Minuten-Gehtest. Eine signifikante Reduktion von Rehospitalisierungen aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz konnte ebenfalls erzielt werden (Ponikowski et al. 2015). Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass die Bestimmung des Eisenstatus und mögliche Therapie eines Eisenmangels bei Herzinsuffizienzpatienten in die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aufgenommen wurden (Ponikowski et al. 2016). In der noch laufenden Folgestudie FAIR-HF II wird aktuell untersucht, ob durch eine Eisensubstitution die Mortalität in diesem Patientenkollektiv gesenkt werden kann. Insgesamt sollen in diese prospektive Studie 1.200 Patienten eingeschlossen werden.

2.4.3.2 Therapie eines Eisenmangels

Die Indikation zur Therapie hängt im Wesentlichen von der Schwere eines Eisenmangels sowie den jeweiligen Komorbiditäten ab. Zudem sollte immer eine Abklärung der Genese eines Eisenmangels erfolgen. Hier ist allen voran eine Gastroskopie oder Koloskopie zum Ausschluss von okkulten gastrointestinalen Blutungen, ein Ausschluss von tumorösen Erkrankungen sowie von Eisenresorptionsstörungen zu nennen (Goddard et al. 2011).

Die orale Eisensubstitution gilt als Goldstandard in der Therapie eines klinisch manifesten Eisenmangels. Hierfür stehen verschiedene Substanzen, wie Eisen(II)-Sulfat, Eisen(II)-Fumarat und Eisen(II)-Gluconat zur Verfügung. Am häufigsten wird Eisen(II)-Sulfat (Ferrosanol) angewendet (Goddard et al. 2011). Die Therapiedauer ist abhängig vom gewählten Präparat sowie dem individuellen Therapieansprechen. Zur vollständigen Auffüllung der Eisenspeicher sollte die orale Supplementation jedoch drei Monate nach Ausgleich des Eisenmangels fortgeführt werden. Für die Verlaufskontrolle eignen sich Hämoglobin, Ferritin und Transferrin-Sättigung (Moore et al. 2011). Aufgrund einer Vielzahl häufiger Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Flatulenz, Magenschmerzen und Obstipationen, wird eine orale Eisensubstitution von vielen Patienten nicht toleriert (Macdougall 1999).

Die parenterale Eisensubstitution wird empfohlen, wenn ein rascher Ausgleich des Eisenmangels klinisch erforderlich ist oder die orale Therapie keinen ausreichenden Effekt hat bzw. nicht vertragen wird. Für eine intravenöse Eisengabe stehen ebenfalls verschiedene Präparate zur Verfügung. Dazu gehören Eisen-Sucrose, Eisen-Dextran und Eisencarboxymaltose (Ferinject) (Goddard et al. 2011). Mögliche Nebenwirkungen einer intravenösen Eisentherapie sind anaphylaktische Reaktionen, Unverträglichkeitsreaktionen im Bereich der Injektionsstelle sowie Bauchschmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Diarrhoe. Dabei treten besonders schwere anaphylaktische Reaktionen unter der Therapie mit dextranhaltigen Komplexen auf (Goddard et al. 2011). In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Eisencarboxymaltose, ein Eisen-Dextran-freies Präparat, den anderen verfügbaren Präparaten überlegen und daher zu bevorzugen ist. Es ermöglicht die Gabe hoher Einzeldosen über einen kurzen Zeitraum von 15 - 30 Minuten und ist somit effektiver, da durch die

einmalige Applikation die gleiche Wirkung wie durch die mehrmalige intravenöse Gabe anderer Eisenpräparate erzielt werden kann. Im Vergleich mit anderen intravenösen und oralen Eisenpräparaten führt Eisencarboxymaltose zu einem schnelleren und höheren Anstieg der Hämoglobin-, Ferritin- und TSAT-Werte (Moore et al. 2011).

3 Zielsetzung

Die Anzahl an kathetergestützten Aortenklappenimplantationen hat in den vergangenen Jahren bei Patienten mit symptomatischer, hochgradiger Aortenklappenstenose stetig zugenommen. Mit der steigenden Anzahl an durchgeführten Prozeduren, den enormen technologischen Entwicklungen, einer zunehmenden Erfahrung der Operateure und dem Trend zur Behandlung von Patienten mit einem niedrigeren operativen Risiko, konnten die klinischen Ergebnisse stetig verbessert werden. Um das Therapieergebnis weiterhin zu optimieren und die Mortalität nach einer primär erfolgreichen Prozedur stetig weiter zu reduzieren, ist die Erforschung patientenbezogener Risikofaktoren von besonderer Bedeutung. Potentiell reversible Ursachen sind hier von großem Interesse. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Eisenmangelanämie ein häufiges Phänomen bei TAVI-Patienten ist und einen bedeutenden unabhängigen Risikofaktor für erneute Krankenhausaufenthalte und Mortalität darstellt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prävalenz und prognostische Bedeutung eines Eisenmangels, unabhängig von einer Anämie, in einem kontemporären Patientenkollektiv hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes bestehend aus Gesamtmortalität, Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EKs) innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI zu untersuchen.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Prozedur

Es handelt sich um eine retrospektive klinische Studie, in die insgesamt 495 Patienten eingeschlossen wurden, bei denen zwischen Oktober 2015 und Oktober 2017 an der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München eine transfemorale TAVI durchgeführt wurde (Abbildung 1). Über jeden Patienten wurde vor der Intervention im interdisziplinären Heart-Team diskutiert und es bestand in allen Fällen Konsens hinsichtlich der optimalen Therapiestrategie. Die schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnete jeder Patient nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch. Präprozedural wurden bei allen Patienten unter anderem Laboruntersuchungen, Echokardiographie, Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße, eine Lungenfunktionstestung sowie eine TAVI-Planungs-Computertomographie durchgeführt. Mithilfe der Computertomographie, welche die Gefäße 30-40 cm unterhalb des Hüftkopfes bis zu den Karotiden darstellt, erfolgte vor allem die Beurteilung der Zugangswege, der gesamten Aorta, des Anulus aortae und der Aortenklappe. Die Laborwerte wurden innerhalb von 24 Stunden vor Eingriff bestimmt. Die TAVI wurde in einem Hybridoperationssaal unter Vollnarkose oder Analgosedierung durchgeführt.

Eine unselektierte Subgruppe von Patienten mit Eisenmangel (n=56) erhielt 14 Tage vor der TAVI intravenöses Eisen in Form von 1000 mg Eisencarboxymaltose (Ferinject, Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland). Der Einfluss dieser intravenösen Eisentherapie auf den Eisenmetabolismus und die klinische Symptomatik wurde im Rahmen des 30-Tage Follow-ups untersucht.

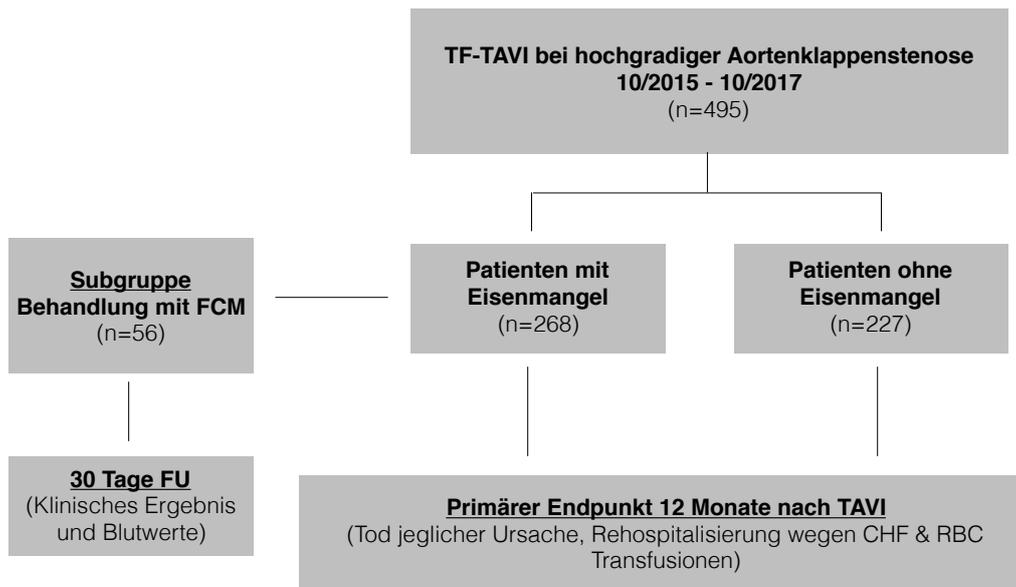


Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie.

Abkürzung: TF-TAVI = Transfemorale Transkatheter-Aortenklappen-implantation, FCM = Eisencarboxymaltose, FU = Follow-up, CHF = Chronische Herzinsuffizienz, RBC = Rote Blutkörperchen

4.2 Definition des Eisenmangels

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden folgende Parameter zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels bestimmt: Ferritin, Transferrin-Sättigung und löslicher Transferrin-Rezeptor. Ein Eisenmangel wurde definiert als Ferritin <100 ng/ml bzw. Ferritin 100-300 ng/ml bei einer Transferrin-Sättigung <20 % (Anker et al. 2009b). Eine Anämie wurde entsprechend der WHO-Kriterien als ein Hämoglobinwert <12 g/dL bei Frauen bzw. <13 g/dL bei Männern definiert (Cappellini und Motta 2015). Die Bestimmung der Eisenparameter erfolgte mithilfe von Immunoassays (Cobas c analyzer, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland).

4.3 Definition der klinischen Endpunkte und Verlaufskontrollen

Der primäre Endpunkt der Studie ist kombiniert aus Gesamtmortalität, Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie Transfusion von Erythrozytenkonzentraten innerhalb der ersten 12 Monate nach TAVI. Zusätzlich wurden die einzelnen Endpunkte separat analysiert. Alle klinischen Endpunkte, Prozedurdaten und Komplikationen wurden anhand der Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 Kriterien kategorisiert. Ein vollständiges Follow-Up lag bei 95,5 % der Patienten vor.

Für die Erhebung der klinischen Daten während der Nachsorge wurden die Patienten routinemäßig nach 30 Tagen und einem Jahr in der Ambulanz des Deutschen Herzzentrums München gesehen, Dokumente externer Krankenhausaufenthalte ausgewertet oder der Hausarzt, der Patient bzw. seine Angehörigen direkt telefonisch kontaktiert.

4.4 Statistik

Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten und Wahrscheinlichkeiten angegeben und mithilfe des Chi-Quadrat- oder Fisher-Tests verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder Median [Interquartilsabstand] angegeben und mithilfe des T-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Für die univariaten Analysen wurde die Gesamtkohorte in zwei Gruppen, d.h. Patienten mit und ohne Eisenmangel, dichotomisiert. Die Ereignisraten des kombinierten primären Endpunktes sowie der einzelnen Komponenten wurden als rohe Raten berechnet.

Es wurde eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und das jeweilige Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %igen Konfidenzintervall angegeben, um die Faktoren, die einen Einfluss auf den primären Endpunkt haben, zu identifizieren. Die folgenden Variablen gingen in das Modell ein: logistischer EuroSCORE I, NYHA-Klasse III/IV, Vorhofflimmern, pulmonale Hypertonie (definiert als pulmonalarterieller Druck

(PAP) > 60 mmHg), Mitralklappeninsuffizienz Grad III/IV, chronische Niereninsuffizienz und Eisenmangel.

Die Ereignisraten des primären Endpunktes wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode für Patienten mit und ohne Eisenmangel angegeben und die Gruppen mittels Log-Rank Test verglichen. Ein p-Wert < 0,05 wurde für alle Analysen als statistisch signifikant erachtet. Alle statistischen Analysen wurden mittels SPSS Version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie R (Version 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Die Population der vorliegenden Studie bestand aus 495 Patienten, bei denen aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose eine TAVI durchgeführt wurde. Die Basischarakteristika sind **Tabelle 2** im Anhang zu entnehmen. Es handelt sich um ein kontemporäres Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 80 Jahren [77-84], einem Frauenanteil von 46,3 % (229/495) und einem mittleren logistischen EuroSCORE I von 14,2 % [8,4-23,9]. Ein Eisenmangel konnte bei 54 % (268/495) aller Patienten festgestellt werden. Die Basischarakteristika in **Tabelle 2** sind hinsichtlich des Vorliegens eines Eisenmangels aufgeführt. Ein Eisenmangel war häufiger bei Frauen zu beobachten ($p < 0,001$) und mit einem insgesamt schlechteren klinischen Risikoprofil assoziiert. Patienten mit einem nachgewiesenen Eisenmangel zeigten einen höheren logistischen EuroSCORE I ($p = 0,008$), ein häufigeres Auftreten von Diabetes mellitus ($p = 0,004$), eines Vorhofflimmerns ($p < 0,001$), einer Mitralklappeninsuffizienz Grad III/IV ($p = 0,021$), einer pulmonalen Hypertonie ($p = 0,002$) und einer schlechteren Nierenfunktion ($p = 0,007$). Zudem wiesen Patienten mit vorliegendem Eisenmangel eine stärker ausgeprägte Symptomatik auf, mit einer häufigeren Rate an NYHA-Klasse III/IV ($p = 0,049$). Die mittleren Ferritin-Werte (80 ng/mL [47-116] vs. 236 ng/mL [158-373]; $p < 0,001$) und TSAT-Werte (17,7 % [13,6-22,4] vs. 28,1 % [23,8-35,0]; $p < 0,001$) waren zudem deutlich niedriger in ferropenischen Patienten, verglichen mit Patienten ohne Eisenmangel.

5.2 Prozedurale Daten und klinische Ergebnisse

In **Tabelle 3** sind die prozeduralen Daten und klinischen Ergebnisse aufgeführt. Der primäre Endpunkt trat bei 22 % (109/495) der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach TAVI ein. Die einzelnen Komponenten, d.h. Gesamtmortalität, Rehospitalisierung aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten traten in 8,1 % (40/495), 6,9 % (34/495) und 10,5 % (52/495) der Fälle ein.

Tabelle 5 ist zu entnehmen, dass die Rate des primären Endpunktes bei Patienten mit vorliegendem Eisenmangel im Vergleich zu Patienten ohne Eisenmangel signifikant erhöht war (27,6 % [74/268] vs. 15,4 % [35/227]; $p=0,001$). Dies war sowohl auf eine erhöhte Gesamtmortalität (10,4 % (28/268) vs. 5,3 % (12/227); $p=0,036$), als auch eine erhöhte Transfusionsrate (13,8 % (37/268) vs. 6,6 % (15/227); $p=0,009$) zurückzuführen. Die Rehospitalisierungsrate war hingegen nicht signifikant erhöht (7,8% [21/268] vs. 5,7% [13/227]; $p=0,355$). Die kardiovaskuläre Mortalität lag in der gesamten Kohorte bei 4,8 % (24/495). Patienten mit einem Eisenmangel wiesen eine höhere kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne Eisenmangel (6,3 % (17/269) vs. 3,1 % (7/227); $p=0,092$) auf. Die Ereignisraten des primären Endpunktes in Abhängigkeit eines Eisenmangels wurden mittels Kaplan-Meier-Methode in **Abbildung 2** dargestellt. **Tabelle 4** zeigt, dass ein Eisenmangel auch nach multivariabler Adjustierung mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse signifikant mit dem Auftreten des primären Endpunktes assoziiert ist (Hazard Ratio (HR) 1,64, 95 % KI [1,08-2,48]; $p=0,019$).

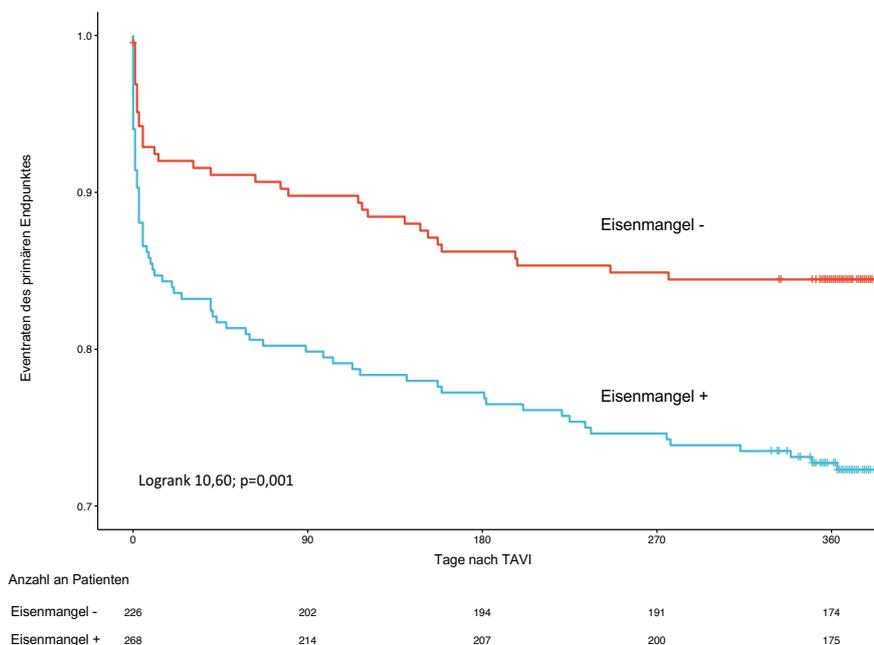


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve - Auftreten des primären Endpunktes nach TAVI bei Patienten mit und ohne Eisenmangel (nach Rheude et al. 2019)

5.3 Behandlung eines Eisenmangels vor TAVI

Eine Subgruppe von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und Eisenmangel (n=56) erhielt zwei Wochen vor Durchführung der TAVI eine intravenöse Eisentherapie mit Eisencarboxymaltose (Ferinject). Nach 30 Tagen zeigte sich, dass es durch diese Behandlung zu einer Verbesserung der Ferritin- (von 63 ng/ml [29 - 91] auf 264 ng/ml [124 - 416]) und TSAT-Werte (von 15,1 % [10,7 - 19,3] auf 25,6% [18,9-32,6]) kam (siehe Abbildung 3). Die Rate an Patienten mit Eisenmangel verringerte sich in diesem Zeitraum von 100 % (56/56) auf 23 % (13/56). Des Weiteren zeigt der Vergleich der NYHA-Klasse zu Beginn und nach 30 Tagen eine deutliche Verbesserung der Symptomatik der Patienten (Abbildung 4).

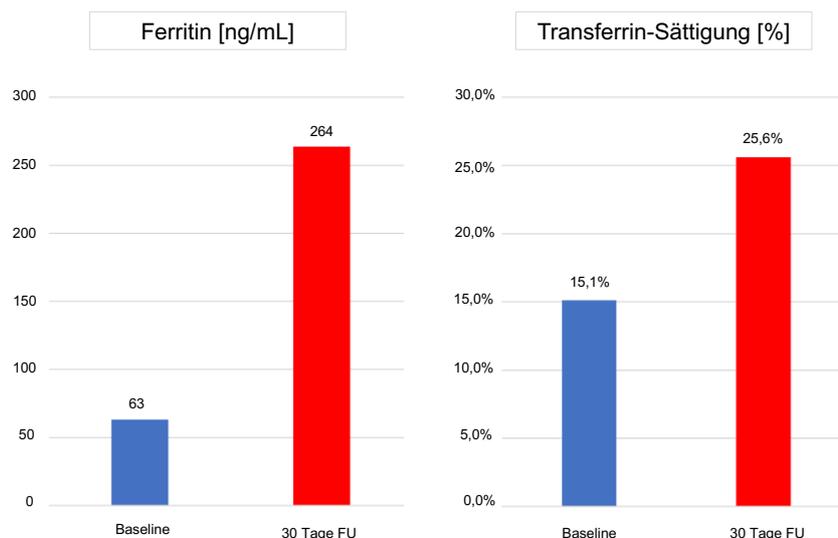


Abbildung 3: Veränderung der Ferritin- und TSAT-Werte in der Subgruppe, welche vor TAVI mit intravenösem Eisen behandelt wurde (nach Rheude et al. 2019)

Abkürzung: FU = Follow up

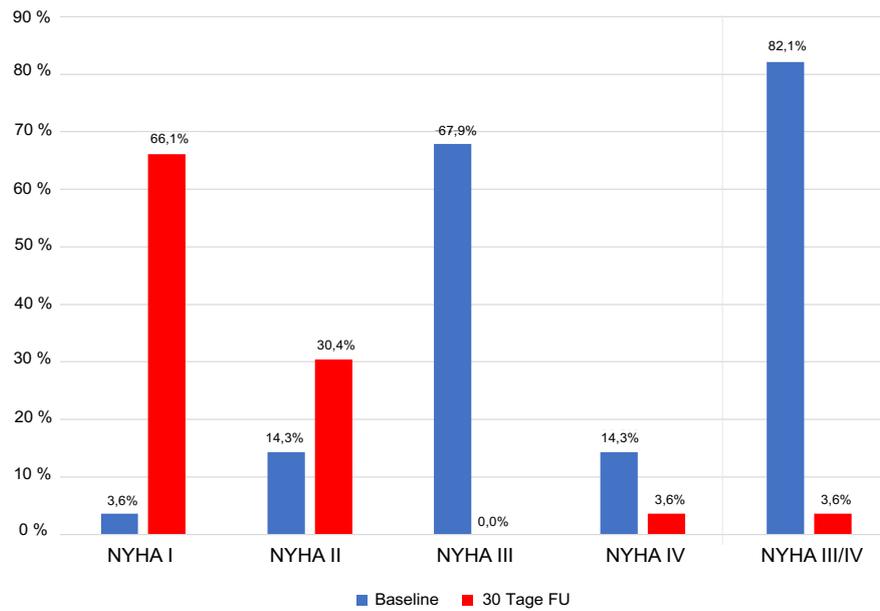


Abbildung 4: Veränderung der NYHA-Klasse vor und 30 Tage nach TAVI in der Subgruppe, welche mit intravenösem Eisen behandelt wurde (nach Rheude et al. 2019)

6 Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig die Prävalenz und prognostische Bedeutung eines Eisenmangels bei Patienten, die aufgrund einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappenstenose mittels TAVI behandelt wurden. Die Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefasst werden: Bei 54 % aller Patienten eines kontemporären Patientenkollektivs liegt ein Eisenmangel vor und ist mit einem ungünstigeren Risikoprofil assoziiert. Es zeigt sich, dass ein Eisenmangel einen unabhängigen Risikofaktor für den primären Endpunkt, d.h. Gesamtmortalität, Rehospitalisierung aufgrund einer dekompenzierten Herzinsuffizienz sowie Transfusionen innerhalb des ersten Jahres nach TAVI, darstellt. In einer unselektierten Subgruppe von TAVI-Patienten führt eine präoperativ durchgeführte intravenöse Eisentherapie zu einem adäquaten Anstieg der Parameter des Eisenstoffwechsels sowie einer Verbesserung der Symptome 30 Tage postinterventionell.

6.1 Risikofaktoren und TAVI

In den vergangenen Jahren konnten die prozeduralen Komplikationen deutlich reduziert und die klinischen Ergebnisse nach TAVI stetig verbessert werden. Aktuell liegt die Einjahresmortalität bei unter 10 %, was einen deutlichen Fortschritt im Vergleich zu früheren Daten mit einer Einjahresmortalität von bis zu 24 % darstellt (Adams et al. 2014; Gilard et al. 2012; Rheude et al. 2017). Dennoch scheinen bestimmte Patienten nicht von dem Eingriff zu profitieren und weisen trotz initial erfolgreicher Prozedur weiterhin ein deutlich erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach TAVI auf. Daher ist die Erforschung patientenbezogener Risikofaktoren von besonderer Bedeutung, um die Prozedurergebnisse zukünftig zu verbessern.

In vorangegangenen Studien zeigte sich, dass unter anderem eine dekompenzierte Herzinsuffizienz, eine symptomatische Herzinsuffizienz, eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz, ein stattgehabter Myokardinfarkt, eine chronische Niereninsuffizienz und das weibliche Geschlecht unabhängige Risikofaktoren für unerwünschte Ereignisse nach TAVI darstellen (Zahn et al.

2013). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine Anämie bei Krankenhausaufnahme einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (Rheude et al. 2017).

Konventionelle Risikoscores, wie der EuroSCORE und der STS-Score, beziehen einige der genannten Risikofaktoren, wie z.B. Alter, Geschlecht, Symptomatik, Nierenfunktion, linksventrikuläre Funktion und pulmonale Hypertonie in die Berechnung des operativen Risikos ein. Einige TAVI-spezifische Risikofaktoren werden allerdings nicht berücksichtigt. Daher ist bis dato die Risikoprädiktion bei einer TAVI limitiert. Generell werden die genannten konventionellen Risikoscores allerdings weiterhin in den aktuellen Leitlinien empfohlen und sind im klinischen Alltag zur Risikostratifizierung von TAVI-Patienten gebräuchlich (Seiffert et al. 2014; Zahn et al. 2013).

6.2 Anämie und TAVI

Das Vorliegen einer Anämie scheint in dieser Patientenpopulation eine wichtige Rolle zu spielen. In verschiedenen Studien schwankte die Prävalenz einer Anämie bei TAVI-Patienten zwischen 38 % und 59 % und die Einjahresmortalität der anämischen Patienten lag zwischen 21 % und 38 % (Arai et al. 2015; Nuis et al. 2013; Van Mieghem et al. 2011). Es zeigte sich, dass die Anämie einen unabhängigen Risikofaktor für unerwünschte Ereignisse nach TAVI darstellt und mit einem dreifach erhöhten Risiko für Mortalität und Rehospitalisierungen aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz einhergeht (Rheude et al. 2017). Die Erforschung verschiedener Behandlungsoptionen einer Anämie ist daher von besonderem klinischen Interesse. Neben Bluttransfusionen, stellen die orale und intravenöse Eisensubstitution, Erythropoetin(EPO)-Gaben und das sogenannte Patient Blood Management (PBM) weitere Behandlungsoptionen dar (Cammalleri et al. 2020).

Häufig werden TAVI-Patienten periprozedural mit Bluttransfusionen behandelt (Nuis et al. 2013; Rheude et al. 2017). Anämische Patienten erhalten sogar fast sechsmal öfter eine Bluttransfusion im Gegensatz zu TAVI-Patienten ohne Anämie, obschon gezeigt werden konnte, dass die periprozedurale Gabe von Transfusionen bei TAVI-Patienten mit einer erhöhten 30-Tages- und Einjahresmortalität, zerebrovaskulären Ereignissen und akutem Nierenversagen

assoziiert ist (Escarcega et al. 2015; Kleczynski et al. 2017; Rheude et al. 2017). Außerdem konnte durch eine Studie von Königstein et al. gezeigt werden, dass TAVI-Patienten mit einem starken Hämoglobinabfall nicht von einer Transfusion profitieren und eine erhöhte Langzeit-Mortalität aufweisen im Vergleich zu Patienten mit vergleichbarem Hämoglobinabfall und ohne Transfusion (Königstein et al. 2016). Diese Ergebnisse legen nahe, dass alternative Behandlungsstrategien einer Anämie, mit einem restriktiveren Einsatz von Transfusionen, erforscht werden sollten.

2016 wurde von Shuvy et al. zum ersten Mal der Einfluss eines präinterventionellen Anämie-Managements bei TAVI-Patienten untersucht (Shuvy et al. 2016). Im Rahmen dieser Studie wurde bei anämischen Patienten versucht, durch eine Eisensupplementation oder EPO-Gabe die Hämoglobin-Werte bis zur Intervention zu optimieren, mit dem Ziel die Notwendigkeit einer perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zu reduzieren. Insgesamt konnte durch diese Maßnahme eine signifikante Steigerung der Hämoglobin-Werte und eine Reduktion von Transfusionen um ca. 18% in der Studie beobachtet werden (Shuvy et al. 2016). Eine weitere Studie von Urena et al. konnte diese Ergebnisse in einem kontemporären Patientenkollektiv allerdings nicht bestätigen. Durch die gleichzeitige Gabe von EPO und Eisen wurde die Transfusionsrate innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI in dieser Studie nicht reduziert (Urena et al. 2017). Gründe hierfür könnten die geringe Fallgröße der Studie n=100 oder auch die Menge und der Zeitpunkt des verabreichten Eisens sein.

Zukünftig gilt es, weitere prospektive Studien zur optimalen Behandlung einer Anämie durchzuführen. Eine wesentliche Rolle sollte dabei das Patient Blood Management spielen. Es handelt sich dabei um ein multimodales Konzept zur Prävention und Behandlung von Anämien mit Fokus auf der präinterventionellen Diagnostik und Therapie einer Anämie, der Minimierung des Blutverlustes und Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen als auch dem rationalen Einsatz von Blutkonserven (LaPar et al. 2013). Die Einrichtung spezialisierter Anämieambulanzen ist dabei von großem Stellenwert. In den vergangenen Jahren konnte bereits eine signifikante Reduktion der Transfusionsrate bei Patienten nach Bypass-Operationen oder chirurgischem Klappenersatz durch diese Maßnahmen erzielt werden (Yaffee et al. 2014).

Die genannten Therapieoptionen werden in bereits laufenden Studien verglichen, sodass noch keine klare Empfehlung für eine einzige Methode ausgesprochen werden kann (Cammalleri et al. 2020). Zweifelsfrei muss die klinische Forschung, vor allem in Hinblick auf das PBM, weiter vorangetrieben werden, da eine Verbesserung des Outcomes bei anämischen Patienten durch eine präprozedurale Therapie realistisch erscheint. Die aktuell laufende FER-TAVI Studie untersucht bereits den Einfluss einer einmaligen intravenösen Eiseninfusion sechs Wochen vor TAVI bei Patienten mit Eisenmangelanämie hinsichtlich einer möglichen Reduktion der perioperativen Transfusionsraten. Die Gabe von Bluttransfusionen sollte zukünftig sorgfältig abgewogen und die Indikation restriktiv gestellt werden. Diese Strategie war in einem Kollektiv von anämischen Herzinfarktpatienten nicht-unterlegen im Vergleich zu einer liberalen Transfusionsstrategie (Ducrocq et al. 2021). Auch im TAVI-Bereich ist dies sicherlich in einer randomisierten Studie zu untersuchen, um die Transfusionsrate stetig reduzieren zu können.

6.3 Eisenmangel und Herzinsuffizienz

Der Eisenmangel ist ein weltweites Phänomen und weist eine Vielzahl an möglichen Ursachen auf (Miller 2013). Aus einigen Studien ist bekannt, dass ein Eisenmangel, unabhängig von einer Anämie, ein wesentlicher prognostischer Faktor bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist (Gil und Ferreira 2014; von Haehling et al. 2015). Er ist mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität und einer verminderten Leistungsfähigkeit assoziiert (Anker et al. 2009b; Gil und Ferreira 2014). Die beiden prospektiv-randomisierten Studien, FAIR-HF und Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron deficiency in Combination With Chronic Heart Failure (CONFIRM-HF), zeigten, dass durch die Therapie eines Eisenmangels mittels intravenöser Eisengabe über einen langen Zeitraum von 24 bzw. 52 Wochen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Rehospitalisierungsrate zu erzielen war (Anker et al. 2009b; Ponikowski et al. 2015). Diese Ergebnisse führten dazu, dass eine Erhebung des Eisenstatus und eine mögliche Therapie in die aktuellen Leitlinien der Herzinsuffizienz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie aufgenommen wurde (Ponikowski et al. 2016).

Da in beiden Studien die Behandlung mit intravenösem Eisen über einen sehr langen Zeitraum und ohne anschließende Intervention erfolgte, ist fraglich, ob diese Strategie auf TAVI-Patienten übertragbar ist. Dennoch bieten die Erfahrungen eine Grundlage für weitere klinische Forschungen.

6.4 Eisenmangel und TAVI

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse in der Therapie eines Eisenmangels bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde in der vorliegenden Studie ein Eisenmangel, unabhängig von einer Anämie, in einem kontemporären TAVI-Patientenkollektiv untersucht. Obwohl es sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Regel um ein anderes, meist jüngeres Patientenkollektiv handelt, ist aus vorangegangenen Studien bekannt, dass die Prävalenz eines Eisenmangels bei älteren Patienten hoch ist (Chassagne et al. 2014)

In der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose gezeigt werden, dass knapp 50 % aller kontemporären TAVI-Patienten einen Eisenmangel aufweisen und dieser mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität, Rehospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz sowie einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten assoziiert ist.

In einer kleinen Subgruppe von 56 Patienten zeigte sich, dass eine präprozedurale Behandlung des Eisenmangels bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose mit einer einzelnen Gabe von intravenösem Eisen erfolgreich war und bei ca. 75 % der Patienten zu einem Ausgleich des Eisenmangels führte. Zudem war in dieser Gruppe die Anzahl an Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz NYHA III/IV 30 Tage nach TAVI mit 3,6 % extrem niedrig. Aufgrund der geringen Fallzahl mit 56 Patienten erscheint eine Übertragung auf TAVI-Patienten im Allgemeinen jedoch nicht sinnvoll.

Bisher ist noch keine optimale Strategie zur Behandlung des Eisenmangels bei TAVI-Patienten bekannt. Obwohl Bluttransfusionen mit einer Vielzahl von klinischen Komplikationen in Verbindung gebracht werden, wird eine große Anzahl an TAVI-Patienten derzeit mit Transfusionen behandelt (Mayr et al. 2018; Nuis et al. 2012; Nuis et al. 2013; Seiffert et al. 2015). Basierend auf Ergebnissen

von randomisiert-kontrollierten Studien wird aktuell vor herzchirurgischen Eingriffen die Gabe von EPO empfohlen, um die Anzahl an perioperativen Transfusionen zu reduzieren (Alghamdi et al. 2006; Weltert et al. 2010). Bei TAVI-Patienten erwies sich diese Strategie bisher nicht als erfolgreich (Urena et al. 2017).

In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob eine systematische Behandlung eines Eisenmangels, auch unter Beachtung des Patient Blood Managements, zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse nach TAVI führt oder ob ein Eisenmangel nur als Indikator für ein ungünstiges Risikoprofil der Patienten zu werten ist. Zusätzlich gilt es, den idealen Zeitpunkt für eine Eisensubstitution zu eruieren und die Auswirkung einer Substitution bei TAVI-Patienten mit geringem, intermediärem und hohem Risiko unabhängig voneinander zu untersuchen. Eine aktuell laufende Studie der Universität Oslo untersucht bereits den Effekt einer einmaligen präprozeduralen intravenösen Eisensupplementation mit Eisen-Isomaltosid auf die Leistungsfähigkeit bei Patienten nach TAVI mit hochgradiger Aortenklappenstenose und bestehendem Eisenmangel.

7 Limitationen

Es handelt sich bei der vorliegenden Analyse um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie mit allen bekannten Limitationen. Durch das retrospektive Studiendesign ist beispielsweise ein Selektionsbias nicht auszuschließen. Zudem ist es möglich, dass nicht alle relevanten klinischen und prozeduralen Faktoren bei den Analysen berücksichtigt wurden. Obwohl die Ätiologie eines Eisenmangels bei älteren Patienten meist multifaktoriell ist, wurden die individuellen Ursachen eines Eisenmangels nicht systematisch untersucht. Im Gegensatz zu randomisierten Studien erfolgte das Follow-up fortlaufend und nicht zu bestimmten Zeitpunkten, sodass ein Einfluss auf die Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Des Weiteren hat womöglich die Therapie der Subgruppe mit Ferinject eine Auswirkung auf das Gesamtergebnis der Studie.

8 Zusammenfassung

Die hochgradige Aortenklappenstenose stellt das häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenitium bei älteren Menschen der westlichen Welt dar. Neben dem chirurgischen Aortenklappenersatz steht mit der kathetergestützten Aortenklappenimplantation seit 2002 ein alternatives Therapieverfahren zur Verfügung. In den letzten Jahren war ein deutlicher Anstieg der TAVI-Prozeduren zu verzeichnen und das Verfahren hat sich zu einem standardisierten Eingriff entwickelt, mit einer stetigen Verbesserung der klinischen Ergebnisse. Dennoch gibt es Patienten, die trotz einer initial erfolgreichen Prozedur ein hohes Risiko für unerwünschte Ereignisse nach einer TAVI und ein weiterhin erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Um zukünftig die Ergebnisse nach einer TAVI weiter zu optimieren, ist es von besonderem Interesse, potentiell behandelbare patientenbezogene Risikofaktoren zu identifizieren, welche einen Einfluss auf das Langzeitergebnis nach einer TAVI haben.

In der vorliegenden Studie wurde die Prävalenz sowie der prognostische Einfluss eines Eisenmangels bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose nach TAVI untersucht. Es zeigte sich, dass ein Eisenmangel bei rund der Hälfte aller Patienten vorliegt und einen unabhängigen Risikofaktor für den primären Endpunkt darstellt. In einer Subgruppe von Patienten konnte zudem gezeigt werden, dass sich durch eine intravenöse Eisengabe vor der TAVI ein Eisenmangel erfolgreich behandeln lässt. Ob sich hierdurch unerwünschte Ereignisse reduzieren lassen, ist in weiteren prospektiven Studien zu untersuchen.

9 Literaturverzeichnis

Adams, D. H., Popma, J. J. und Reardon, M. J. (2014). **Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis**. *N Engl J Med* 371, 967-968, doi: 10.1056/NEJMc1408396.

Alghamdi, A. A., Albanna, M. J., Guru, V. und Brister, S. J. (2006). **Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis**. *J Card Surg* 21, 320-326, doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00241.x.

Anker, S. D., Colet, J. C., Filippatos, G., Willenheimer, R., Dickstein, K., Drexler, H., Luscher, T. F., Mori, C., von Eisenhart Rothe, B., Pocock, S., Poole-Wilson, P. A., Ponikowski, P., committees, F.-H. und investigators (2009a). **Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia**. *Eur J Heart Fail* 11, 1084-1091, doi: 10.1093/eurjhf/hfp140.

Anker, S. D., Comin Colet, J., Filippatos, G., Willenheimer, R., Dickstein, K., Drexler, H., Luscher, T. F., Bart, B., Banasiak, W., Niegowska, J., Kirwan, B. A., Mori, C., von Eisenhart Rothe, B., Pocock, S. J., Poole-Wilson, P. A., Ponikowski, P. und Investigators, F.-H. T. (2009b). **Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency**. *N Engl J Med* 361, 2436-2448, doi: 10.1056/NEJMoa0908355.

Arai, T., Morice, M. C., O'Connor, S. A., Yamamoto, M., Eltchaninoff, H., Leguerrier, A., Leprince, P., Laskar, M., lung, B., Fajadet, J., Prat, A., Lievre, M., Donzeau-Gouge, P., Chevreul, K., Teiger, E., Lefevre, T., Gilard, M. und Investigators, F. R. (2015). **Impact of pre- and post-procedural anemia on the incidence of acute kidney injury and 1-year mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (from the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 [FRANCE 2] Registry)**. *Catheter Cardiovasc Interv* 85, 1231-1239, doi: 10.1002/ccd.25832.

Barili, F., Pacini, D., Capo, A., Rasovic, O., Grossi, C., Alamanni, F., Di Bartolomeo, R. und Parolari, A. (2013). **Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study**. *Eur Heart J* 34, 22-29, doi: 10.1093/eurheartj/ehs342.

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., lung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Munoz, D. R., Rosenhek, R., Sjogren, J., Mas, P. T., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S. und Zamorano, J. L. (2018). **2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease**. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 71, 110, doi: 10.1016/j.rec.2017.12.013.

Berliner, N. (2013). **Anemia in the elderly**. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 124, 230-237.

Bonow, R. O., Carabello, B. A., Chatterjee, K., de Leon, A. C., Jr., Faxon, D. P., Freed, M. D., Gaasch, W. H., Lytle, B. W., Nishimura, R. A., O'Gara, P. T., O'Rourke, R. A., Otto, C. M., Shah, P. M., Shanewise, J. S., Writing Committee, M. und American College of Cardiology/American Heart Association Task, F. (2008). **2008 Focused update incorporated into the 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): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.** *Circulation* 118, e523-661, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748.

Camaschella, C. (2015). **Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015, 8-13, doi: 10.1182/asheducation-2015.1.8.

Cammalleri, V., Muscoli, S., Versaci, F. und Romeo, F. (2020). **Periprocedural anemia management in severe aortic stenosis patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.** *J Cardiol* 75, 117-123, doi: 10.1016/j.jjcc.2019.08.016.

Cappellini, M. D. und Motta, I. (2015). **Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging?** *Semin Hematol* 52, 261-269, doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.006.

Chassagne, P., Bahri, O. und Roca, F. (2014). **[Iron deficiency in elderly people: clinical presentation and management].** *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 12 Suppl 2, 11-15, doi: 10.1684/pnv.2014.0479.

Cribier, A. (2012). **Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey.** *Arch Cardiovasc Dis* 105, 146-152, doi: 10.1016/j.acvd.2012.01.005.

Ducrocq, G., Calvo, G., Gonzalez-Juanatey, J. R., Durand-Zaleski, I., Avendano-Sola, C., Puymirat, E., Lemesle, G., Arnaiz, J. A., Martinez-Selles, M., Rousseau, A., Cachanado, M., Vicaut, E., Silvain, J., Karam, C., Danchin, N., Simon, T., Steg, P. G. und investigators, R. (2021). **Restrictive vs liberal red blood cell transfusion strategies in patients with acute myocardial infarction and anemia: Rationale and design of the REALITY trial.** *Clin Cardiol*, doi: 10.1002/clc.23453.

Eggebrecht, H. und Mehta, R. H. (2016). **Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly?** *EuroIntervention* 11, 1029-1033, doi: 10.4244/EIJY15M09_11.

Elsayed, M. E., Sharif, M. U. und Stack, A. G. (2016). **Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker.** *Adv Clin Chem* 75, 71-97, doi: 10.1016/bs.acc.2016.03.002.

Escarcega, R. O., Lipinski, M. J., Magalhaes, M. A., Baker, N. C., Minha, S., Okubagzi, P. G., Torguson, R., Chen, F., Ben-Dor, I., Satler, L. F., Pichard, A. D. und Waksman, R. (2015). **Impact of blood transfusions on short- and long-term mortality in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation.** *Am J Cardiol* 115, 93-99, doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.046.

Filippatos, G., Farmakis, D., Colet, J. C., Dickstein, K., Luscher, T. F., Willenheimer, R., Parissis, J., Gaudesius, G., Mori, C., von Eisenhart Rothe, B., Greenlaw, N., Ford, I., Ponikowski, P. und Anker, S. D. (2013). **Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial.** *Eur J Heart Fail* 15, 1267-1276, doi: 10.1093/eurjhf/hft099.

Gil, V. M. und Ferreira, J. S. (2014). **Anemia and iron deficiency in heart failure.** *Rev Port Cardiol* 33, 39-44, doi: 10.1016/j.repc.2013.06.003.

Gilard, M., Eltchaninoff, H., Lung, B., Donzeau-Gouge, P., Chevreul, K., Fajadet, J., Leprince, P., Leguerrier, A., Lievre, M., Prat, A., Teiger, E., Lefevre, T., Himbert, D., Tchetché, D., Carrie, D., Albat, B., Cribier, A., Rioufol, G., Sudre, A., Blanchard, D., Collet, F., Dos Santos, P., Meneveau, N., Tirouvanziam, A., Caussin, C., Guyon, P., Boschat, J., Le Breton, H., Collart, F., Houel, R., Delpine, S., Souteyrand, G., Favereau, X., Ohlmann, P., Doisy, V., Grollier, G., Gommeaux, A., Claudel, J. P., Bournon, F., Bertrand, B., Van Belle, E., Laskar, M. und Investigators, F. (2012). **Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients.** *N Engl J Med* 366, 1705-1715, doi: 10.1056/NEJMoa1114705.

Goddard, A. F., James, M. W., McIntyre, A. S., Scott, B. B. und British Society of, G. (2011). **Guidelines for the management of iron deficiency anaemia.** *Gut* 60, 1309-1316, doi: 10.1136/gut.2010.228874.

Hamm, C. W., Arsalan, M. und Mack, M. J. (2016). **The future of transcatheter aortic valve implantation.** *Eur Heart J* 37, 803-810, doi: 10.1093/eurheartj/ehv574.

Lung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., Levang, O. W., Tornos, P., Vanoverschelde, J. L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P. und Vahanian, A. (2003). **A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.** *Eur Heart J* 24, 1231-1243.

Jain, S., Gautam, V. und Naseem, S. (2011). **Acute-phase proteins: As diagnostic tool.** *J Pharm Bioallied Sci* 3, 118-127, doi: 10.4103/0975-7406.76489.

Kelly, A. U., McSorley, S. T., Patel, P. und Talwar, D. (2017). **Interpreting iron studies.** *BMJ* 357, j2513, doi: 10.1136/bmj.j2513.

Keymel, S., Hellhammer, K., Zeus, T., Merx, M., Kelm, M. und Steiner, S. (2015). **Severe aortic valve stenosis in the elderly: high prevalence of sleep-related**

breathing disorders. Clin Interv Aging 10, 1451-1456, doi: 10.2147/CIA.S87189.

Kleczynski, P., Dziewierz, A., Bagiński, M., Rzeszutko, L., Sorysz, D., Trebacz, J., Sobczynski, R., Tomala, M., Stapor, M. und Dudek, D. (2017). **Association Between Blood Transfusions and 12-Month Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation.** Int Heart J 58, 50-55, doi: 10.1536/ihj.16-131.

Konigstein, M., Havakuk, O., Arbel, Y., Finkelstein, A., Ben-Assa, E., Aviram, G., Hareuveni, M., Keren, G. und Banai, S. (2016). **Impact of Hemoglobin Drop, Bleeding Events, and Red Blood Cell Transfusions on Long-term Mortality in Patients Undergoing Transaortic Valve Implantation.** Can J Cardiol 32, 1239 e1239-1239 e1214, doi: 10.1016/j.cjca.2015.10.032.

LaPar, D. J., Crosby, I. K., Ailawadi, G., Ad, N., Choi, E., Spiess, B. D., Rich, J. B., Kasirajan, V., Fonner, E., Jr., Kron, I. L., Speir, A. M. und Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality, I. (2013). **Blood product conservation is associated with improved outcomes and reduced costs after cardiac surgery.** J Thorac Cardiovasc Surg 145, 796-803; discussion 803-794, doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.041.

Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Brown, D. L., Block, P. C., Guyton, R. A., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Douglas, P. S., Petersen, J. L., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D. und Pocock, S. (2010). **Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery.** N Engl J Med 363, 1597-1607, doi: 10.1056/NEJMoa1008232.

Lieu, P. T., Heiskala, M., Peterson, P. A. und Yang, Y. (2001). **The roles of iron in health and disease.** Mol Aspects Med 22, 1-87.

Macdougall, I. C. (1999). **Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous.** Kidney Int Suppl 69, S61-66, doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.055suppl.69061.x.

Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., Kapadia, S. R., Malaisrie, S. C., Cohen, D. J., Pibarot, P., Leipsic, J., Hahn, R. T., Blanke, P., Williams, M. R., McCabe, J. M., Brown, D. L., Babaliaros, V., Goldman, S., Szeto, W. Y., Genereux, P., Pershad, A., Pocock, S. J., Alu, M. C., Webb, J. G., Smith, C. R., Investigators, P. und the, P. I. (2019). **Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients.** N Engl J Med 380, 1695-1705, doi: 10.1056/NEJMoa1814052.

Mayr, N. P., Wiesner, G., Hapfelmeier, A., van der Starre, P., Husser, O., Bleiziffer, S., Schunkert, H., Lange, R., Tassani-Prell, P. und Martin, K. (2018). **Periprocedural transfusion in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation.** Catheter Cardiovasc Interv 92, 141-148, doi: 10.1002/ccd.27382.

Miller, J. L. (2013). **Iron deficiency anemia: a common and curable disease.** Cold Spring Harb Perspect Med 3, doi: 10.1101/cshperspect.a011866.

Moore, R. A., Gaskell, H., Rose, P. und Allan, J. (2011). **Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data.** BMC Blood Disord 11, 4, doi: 10.1186/1471-2326-11-4.

Nashef, S. A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S. und Salamon, R. (1999). **European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).** Eur J Cardiothorac Surg 16, 9-13.

Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., 3rd, Thomas, J. D. und Members, A. A. T. F. (2014). **2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** Circulation 129, e521-643, doi: 10.1161/CIR.0000000000000031.

Nuis, R. J., Rodes-Cabau, J., Sinning, J. M., van Garsse, L., Kefer, J., Bosmans, J., Dager, A. E., van Mieghem, N., Urena, M., Nickenig, G., Werner, N., Maessen, J., Astarci, P., Perez, S., Benitez, L. M., Dumont, E., van Domburg, R. T. und de Jaegere, P. P. (2012). **Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation.** Circ Cardiovasc Interv 5, 680-688, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971291.

Nuis, R. J., Sinning, J. M., Rodes-Cabau, J., Gotzmann, M., van Garsse, L., Kefer, J., Bosmans, J., Yong, G., Dager, A. E., Revilla-Orodea, A., Urena, M., Nickenig, G., Werner, N., Maessen, J., Astarci, P., Perez, S., Benitez, L. M., Amat-Santos, I. J., Lopez, J., Dumont, E., van Mieghem, N., van Gelder, T., van Domburg, R. T. und de Jaegere, P. P. (2013). **Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short- and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.** Circ Cardiovasc Interv 6, 625-634, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000409.

Osnabrugge, R. L., Mylotte, D., Head, S. J., Van Mieghem, N. M., Nkomo, V. T., LeReun, C. M., Bogers, A. J., Piazza, N. und Kappetein, A. P. (2013). **Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study.** J Am Coll Cardiol 62, 1002-1012, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015.

Osswald, B. R., Gegouskov, V., Badowski-Zyla, D., Tochtermann, U., Thomas, G., Hagl, S. und Blackstone, E. H. (2009). **Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement.** Eur Heart J 30, 74-80, doi: 10.1093/eurheartj/ehn523.

Polin, V., Coriat, R., Perkins, G., Dhooge, M., Abitbol, V., Leblanc, S., Prat, F. und Chaussade, S. (2013). **Iron deficiency: from diagnosis to treatment.** Dig Liver Dis 45, 803-809, doi: 10.1016/j.dld.2013.02.019.

Ponikowski, P., van Veldhuisen, D. J., Comin-Colet, J., Ertl, G., Komajda, M., Mareev, V., McDonagh, T., Parkhomenko, A., Tavazzi, L., Levesque, V., Mori, C., Roubert, B., Filippatos, G., Ruschitzka, F., Anker, S. D. und Investigators, C.-H. (2015). **Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency**. *Eur Heart J* 36, 657-668, doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H. und van der Meer, P. (2016). **2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure**. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 69, 1167, doi: 10.1016/j.rec.2016.11.005.

Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M. und Popma, J. J. (2017a). **Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement**. *N Engl J Med* 377, 197-198, doi: 10.1056/NEJMc1706234.

Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Sondergaard, L., Mumtaz, M., Adams, D. H., Deeb, G. M., Maini, B., Gada, H., Chetcuti, S., Gleason, T., Heiser, J., Lange, R., Merhi, W., Oh, J. K., Olsen, P. S., Piazza, N., Williams, M., Windecker, S., Yakubov, S. J., Grube, E., Makkar, R., Lee, J. S., Conte, J., Vang, E., Nguyen, H., Chang, Y., Mugglin, A. S., Serruys, P. W., Kappetein, A. P. und Investigators, S. (2017b). **Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients**. *N Engl J Med* 376, 1321-1331, doi: 10.1056/NEJMoa1700456.

Rheude, T., Pellegrini, C., Lessmann, L., Wiebe, J., Mayr, N. P., Michel, J., Trenkwalder, T., Kasel, A. M., Schunkert, H., Kastrati, A., Joner, M., Husser, O. und Hengstenberg, C. (2019). **Prevalence and Clinical Impact of Iron Deficiency in Patients With Severe Aortic Stenosis Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation**. *Am J Cardiol* 124, 1442-1448, doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.051.

Rheude, T., Pellegrini, C., Michel, J., Trenkwalder, T., Mayr, N. P., Kessler, T., Kasel, A. M., Schunkert, H., Kastrati, A., Hengstenberg, C. und Husser, O. (2017). **Prognostic impact of anemia and iron-deficiency anemia in a contemporary cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation**. *Int J Cardiol* 244, 93-99, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.024.

Seiffert, M., Conradi, L., Gutwein, A., Schon, G., Deuschl, F., Schofer, N., Becker, N., Schirmer, J., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Treede, H. und Schafer, U. (2016). **Baseline anemia and its impact on midterm outcome after transcatheter aortic valve implantation**. *Catheter Cardiovasc Interv*, doi: 10.1002/ccd.26563.

Seiffert, M., Conradi, L., Terstesse, A. C., Koschyk, D., Schirmer, J., Schnabel, R. B., Wilde, S., Ojeda, F. M., Reichenspurner, H., Blankenberg, S., Schafer, U., Treede, H. und Diemert, P. (2015). **Blood transfusion is associated with**

impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 85, 460-467, doi: 10.1002/ccd.25691.

Seiffert, M., Sinning, J. M., Meyer, A., Wilde, S., Conradi, L., Vasa-Nicotera, M., Ghanem, A., Kempfert, J., Hammerstingl, C., Ojeda, F. M., Kim, W. K., Koschyk, D. H., Schirmer, J., Baldus, S., Grube, E., Mollmann, H., Reichenspurner, H., Nickenig, G., Blankenberg, S., Diemert, P., Treede, H., Walther, T., Werner, N. und Schnabel, R. B. (2014). **Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation.** *Clin Res Cardiol* 103, 631-640, doi: 10.1007/s00392-014-0692-4.

Sharp, P. und Srai, S. K. (2007). **Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption.** *World J Gastroenterol* 13, 4716-4724, doi: 10.3748/wjg.v13.i35.4716.

Shuvy, M., Mewa, J., Wolff, R., Hutson, J., Austin, P. C., Bentley, D., Iacovelli, M., Callum, J., Radhakrishnan, S., Fremes, S. E., Wijeyesundera, H. C. und Lin, Y. (2016). **Preprocedure Anemia Management Decreases Transfusion Rates in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation.** *Can J Cardiol* 32, 732-738, doi: 10.1016/j.cjca.2015.08.018.

Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Manja, V., Devji, T., Chang, Y., Bala, M. M., Thabane, L. und Guyatt, G. H. (2016). **Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 354, i5130, doi: 10.1136/bmj.i5130.

Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V. H., Corso, P., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Akin, J. J., Anderson, W. N., Wang, D., Pocock, S. J. und Investigators, P. T. (2011). **Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients.** *N Engl J Med* 364, 2187-2198, doi: 10.1056/NEJMoa1103510.

Speeckaert, M. M., Speeckaert, R. und Delanghe, J. R. (2010). **Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor.** *Crit Rev Clin Lab Sci* 47, 213-228, doi: 10.3109/10408363.2010.550461.

Thaden, J. J., Nkomo, V. T. und Enriquez-Sarano, M. (2014). **The global burden of aortic stenosis.** *Prog Cardiovasc Dis* 56, 565-571, doi: 10.1016/j.pcad.2014.02.006.

Thyregod, H. G., Sondergaard, L., Ihlemann, N., Franzen, O., Andersen, L. W., Hansen, P. B., Olsen, P. S., Nissen, H., Winkel, P., Gluud, C. und Steinbrüchel, D. A. (2013). **The Nordic aortic valve intervention (NOTION) trial comparing transcatheter versus surgical valve implantation: study protocol for a randomised controlled trial.** *Trials* 14, 11, doi: 10.1186/1745-6215-14-11.

Tortorella, S. und Karagiannis, T. C. (2014). **Transferrin receptor-mediated endocytosis: a useful target for cancer therapy**. *J Membr Biol* 247, 291-307, doi: 10.1007/s00232-014-9637-0.

Urena, M., Del Trigo, M., Altisent, O. A., Campelo-Prada, F., Regueiro, A., DeLarochelliere, R., Doyle, D., Mohammadi, S., Paradis, J. M., Dagenais, F., Dumont, E., Puri, R., Laroche, V. und Rodes-Cabau, J. (2017). **Combined erythropoietin and iron therapy for anaemic patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: the EPICURE randomised clinical trial**. *EuroIntervention* 13, 44-52, doi: 10.4244/EIJ-D-16-00591.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Lung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Zembala, M., Guidelines, E. S. C. C. f. P., Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C. und European Association for Cardio-Thoracic, S. (2012). **Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**. *Eur J Cardiothorac Surg* 42, S1-44, doi: 10.1093/ejcts/ezs455.

Van Mieghem, N. M., Nuis, R. J., Tzikas, A., Piazza, N., Schultz, C., Serruys, P. W. und de Jaegere, P. P. (2011). **Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation**. *EuroIntervention* 7, 184-191, doi: 10.4244/EIJV7I2A32.

von Haehling, S., Jankowska, E. A., van Veldhuisen, D. J., Ponikowski, P. und Anker, S. D. (2015). **Iron deficiency and cardiovascular disease**. *Nat Rev Cardiol* 12, 659-669, doi: 10.1038/nrcardio.2015.109.

Wang, W., Knovich, M. A., Coffman, L. G., Torti, F. M. und Torti, S. V. (2010). **Serum ferritin: Past, present and future**. *Biochim Biophys Acta* 1800, 760-769, doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.

Weltert, L., D'Alessandro, S., Nardella, S., Girola, F., Bellisario, A., Maselli, D. und De Paulis, R. (2010). **Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study**. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139, 621-626; discussion 626-627, doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.012.

Winter, W. E., Bazydlo, L. A. und Harris, N. S. (2014). **The molecular biology of human iron metabolism**. *Lab Med* 45, 92-102.

Yaffee, D. W., Smith, D. E., 3rd, Ursomanno, P. A., Hill, F. T., Galloway, A. C., DeAnda, A. und Grossi, E. A. (2014). **Management of blood transfusion in aortic valve surgery: impact of a blood conservation strategy**. *Ann Thorac Surg* 97, 95-101, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.057.

Zahn, R., Gerckens, U., Linke, A., Sievert, H., Kahlert, P., Hambrecht, R., Sack, S., Abdel-Wahab, M., Hoffmann, E., Schiele, R., Schneider, S., Senges, J. und German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry, I. (2013). **Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis.** *Am J Cardiol* 112, 272-279, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.024.

Zang, J., Chen, H., Zhao, G., Wang, F. und Ren, F. (2017). **Ferritin cage for encapsulation and delivery of bioactive nutrients: From structure, property to applications.** *Crit Rev Food Sci Nutr* 57, 3673-3683, doi: 10.1080/10408398.2016.1149690.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Variablen des EuroSCORE I (Nashef et al. 1999)	4
Tabelle 2 - Basischarakteristika (nach Rheude et al. 2019).....	40
Tabelle 3 - Prozedurale Daten (nach Rheude et al. 2019).....	41
Tabelle 4 - Multivariable Analyse (nach Rheude et al. 2019).....	42
Tabelle 5 - Ereignisraten des primären Endpunktes	42

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie.....	14
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve - Auftreten des primären Endpunktes nach TAVI bei Patienten mit und ohne Eisenmangel (nach Rheude et al. 2019)	18
Abbildung 3: Veränderung der Ferritin- und TSAT-Werte in der Subgruppe, welche vor TAVI mit intravenösem Eisen behandelt wurde (nach Rheude et al. 2019).....	19
Abbildung 4: Veränderung der NYHA-Klasse vor und 30 Tage nach TAVI in der Subgruppe, welche mit intravenösem Eisen behandelt wurde (nach Rheude et al. 2019).....	20

Tabelle 2 - Basischarakteristika (nach Rheude et al. 2019)

Variable	Eisenmangel		
	Nein (n=227)	Ja (n=268)	p-Wert
Alter	80,0 [76,0;84,0]	81,0 [77,0;84,0]	0,208
Weibliches Geschlecht	80 (35,2%)	149 (55,6%)	<0,001
BMI (kg/m ²)	25,9 [23,4;29,4]	25,9 [23,6;29,1]	0,961
Logistischer EuroSCORE I (%)	12,1 [7,0;22,3]	15,8 [9,6;24,8]	0,008
NYHA-Klasse III/IV	142 (62,6%)	190 (70,9%)	0,049
Arterielle Hypertonie	210 (92,5%)	246 (91,8%)	0,767
Hypercholesterinämie	180 (79,3%)	217 (81,0%)	0,641
Diabetes mellitus	46 (20,3%)	85 (31,7%)	0,004
Koronare Herzerkrankung	176 (77,5%)	198 (73,9%)	0,346
Stattgehabter Myokardinfarkt	32 (14,1%)	33 (12,3%)	0,558
Stattgehabte Bypassoperation	29 (12,8%)	30 (11,2%)	0,588
Stattgehabter Schlaganfall	25 (11,0%)	32 (11,9%)	0,747
Frühere Tumorerkrankung	47 (20,7%)	64 (23,9%)	0,399
Frühere Schrittmacherimplantation	29 (12,8%)	37 (13,8%)	0,737
COPD	33 (14,5%)	43 (16,0%)	0,643
Vorhofflimmern	69 (30,4%)	127 (47,4%)	<0,001
LVEF ≤35%	17 (7,5%)	24 (9,0%)	0,555
Mitralklappeninsuffizienz Grad III/IV	8 (3,5%)	23 (8,6%)	0,021
PAP > 60 mmHg	16 (7,0%)	43 (16,0%)	0,002
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	45,0 [38,0;52,0]	41,0 [34,0;50,3]	0,010
Hämoglobin (g/dl)	13,4 [12,3;14,3]	12,5 [11,1;13,4]	<0,001
Kreatinin Clearance (ml/min)	56,0 [43,0;70,0]	49,0 [39,0;62,0]	0,007
C-reaktives Protein (mg/L)	2,0 [1,0;4,9]	2,6 [1,1;7,4]	0,064
Medikation bei Entlassung			
Duale antithrombozytäre Therapie, n (%)	150/226 (66,4)	135/265 (50,9)	0,001
Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten, n (%)	33/226 (14,6)	58/265 (21,9)	0,038
Orale Antikoagulation mit neuen oralen Antikoagulantien, n (%)	43/226 (19,0)	72/265 (27,2)	0,034
Dreifachtherapie, n (%)	17/226 (7,5)	32/265 (12,1)	0,093

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-SCORE, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA: New York Heart Association, PAP: Pulmonalarterieller Druck

Definitionen: Duale antithrombozytäre Therapie: Acetylsalicylsäure (ASS) kombiniert mit einem P2Y12-Inhibitor (z.B. Clopidogrel, Prasugrel); neue orale Antikoagulantien: Faktor Xa-Hemmer (z.B. Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban); Dreifachtherapie: Kombination aus dualer antithrombozytärer Therapie und Vitamin K-Antagonisten

Tabelle 3 - Prozedurale Daten (nach Rheude et al. 2019)

Variable	Eisenmangel		
	Nein (n=227)	Ja (n=268)	p-Wert
Deviceerfolg	198 (87,2%)	233 (86,9%)	0,925
Implantationserfolg	223 (98,2%)	263 (98,1%)	0,932
Dauer des Eingriffs (min)	47,0 [40,0;57,0]	47,0 [39,3;57,0]	0,789
Durchleuchtungszeit (min)	11,2 [8,6;14,0]	10,6 [8,3;13,9]	0,191
Kontrastmittelmenge (ml)	119±46	115±33	0,441
Schwerwiegende vaskuläre Komplikationen	34 (15,0%)	32 (11,9%)	0,322
Lebensbedrohliche oder schwerwiegende Blutungen	39 (17,2%)	42 (15,7%)	0,651
Schwerwiegender Schlaganfall	2 (0,9%)	2 (0,7%)	0,867
Akutes Nierenversagen	4 (1,8%)	5 (1,9%)	0,932
Neue Schrittmacherimplantation	11 (4,8%)	14 (5,2%)	0,848
Tage im Krankenhaus	4,7±2,0	4,6±3,2	0,832
Tage auf Intensivstation	1,5±1,3	1,2±0,7	0,031

Definitionen: Alle klinischen Endpunkte wurden anhand der VARC-2 Kriterien kategorisiert:

- Deviceerfolg: ausbleibende prozedurale Mortalität, korrekte Positionierung einer einzigen Herzklappe in die vorgesehene anatomische Position und Erreichen der angestrebten Funktion der Herzklappe (keine Prothesen-Patient Diskrepanz, mittlerer Gradient über der Aortenklappe von < 20 mmHg, Höchstgeschwindigkeit < 3 m/s, keine moderate oder schwere Aortenklappenregurgitation)
- Implantationserfolg: erfolgreiche Implantation, ohne Erfüllung aller Kriterien des Deviceerfolgs
- Akutes Nierenversagen: Einteilung nach der AKIN-(Acute Kidney Injury Network) Klassifikation
 - Stadium 1: Steigerung des Serum Kreatinins von bis zu 150 - 199% oder Ansteigen auf $\geq 0,3$ mg/dL oder eine verringerte Urinausscheidung von < 0,5 ml/kg/h für > 6h, aber weniger als 12h.
 - Stadium 2: Steigerung des Serum Kreatinins von bis zu 200 - 299% oder eine verringerte Urinausscheidung von < 0,5 ml/kg/h für > 12h, aber weniger als 24h.
 - Stadium 3: Steigerung des Serum Kreatinins > 300% oder ein Serumkreatinin von $\geq 0,4$ mg/dL mit einem akuten Anstieg von mindestens 0,5 mg/dL oder eine verringerte Urinausscheidung von < 0,3 ml/kg/h für > 24h oder Anurie für > 12h.

Tabelle 4 - Multivariable Analyse (nach Rheude et al. 2019)

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
Logistischer EuroSCORE I	1,02	1,00	1,03	0,020
NYHA-Klasse III/IV	1,46	0,91	2,34	0,117
Vorhofflimmern	1,14	0,77	1,68	0,521
PAP >60 mmHg	1,04	0,61	1,78	0,875
Mitralklappeninsuffizienz Grad III/IV	1,20	0,62	2,30	0,590
Kreatinin Clearance	0,99	0,97	1,00	0,011
Eisenmangel	1,64	1,08	2,48	0,019

Abkürzungen: EuroScore: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-SCORE, NYHA: New York Heart Association, PAP: Pulmonalarterieller Druck

Tabelle 5 - Ereignisraten des primären Endpunktes

Primärer Endpunkt	Eisenmangel		p-Wert
	Nein (n=227)	Ja (n=268)	
Kombinierter Endpunkt	35 (15,4%)	74 (27,6%)	0,001
Gesamtmortalität	12 (5,3%)	28 (10,4%)	0,036
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	15 (6,6%)	37 (13,8%)	0,009
Rehospitalisierung	13 (5,7%)	21 (7,8%)	0,355

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Leonie Friederike Leßmann
Geburtstag	27.05.1995 in Leverkusen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Bildungsweg

08/2001 - 06/2005	Katholische Grundschule Leichlingen
08/2005 - 06/2010	Städtisches Gymnasium Leichlingen, Deutschland
08/2010 - 06/2011	Auslandsjahr: Stonyhurst College, Clitheroe, Großbritannien
08/2011 - 06/2013	Städtisches Gymnasium Leichlingen, Deutschland
10/2013 - 09/2015	Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorklinik des Studiums der Humanmedizin)
10/2015 - 06/2020	Technische Universität München (Klinischer Abschnitt)
06/2020	Approbation als Ärztin
10/2016 - 04/2019	Promotion am Deutschen Herzzentrum München, Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen; Prof. Dr. med. Hengstenberg

Praktische Erfahrung

05/2019 - 04/2020	Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none">- 05/2019 - 09/2019: Innere Medizin am UniversitätsSpital Zürich- 09/2019 - 12/2019: Gynäkologie/ Geburtshilfe in der Frauenklinik Taxisstraße, München- 01/2020 - 02/2020: 1. Hälfte Terial Chirurgie in der Viszeralchirurgie des Klinikums rechts der Isar, München- 02/2020 - 04/2020: 2. Hälfte Terial Chirurgie am Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australien
-------------------	--

13 Danksagung

Folgenden nachstehenden Personen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre, möchte ich an dieser Stelle danken.

Ich danke Prof. Dr. med. Heribert Schunkert und somit dem Deutschen Herzzentrum München für die Möglichkeit, meine Dissertation an dieser Klinik schreiben zu können.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg, der diese Arbeit ermöglicht hat und für jegliche Angelegenheiten immer erreichbar war.

Für die vielfältige Unterstützung bin ich insbesondere meinem Mentor, Dr. med. Tobias Rheude, dankbar. Ohne seine Zeit und Geduld, seine vielen Anregungen und seine Durchsicht meiner Arbeit, würde diese nicht so abgerundet sein.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Costanza Pellegrini und Dr. med. Teresa Trenkwalder für ihre ständige Bereitschaft, mir bei der Erfassung der Daten zu helfen und auch bei weiteren Fragen immer zur Verfügung zu stehen.

Tief verbunden und dankbar bin ich vor allem meiner Familie, die während der Anfertigung meiner Dissertation immer Verständnis für mich hatte und mich vor allem emotional unterstützt hat.