

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

**„Diagnostik und Inzidenz des akuten Nierenversagens nach  
Transkatheter-Aortenklappenimplantation“**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Mina Shenan  
aus Hamburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.03.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Ulrich Wenzel**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Stefan Blankenberg**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Arbeit die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1 Aortenklappenstenose.....	6
1.1.1 Ätiologie.....	6
1.1.2 Pathophysiologie .....	6
1.1.3 Klinik.....	6
1.1.4 Diagnostik .....	7
1.1.4.1 Körperlicher Untersuchungsbefund.....	7
1.1.4.2 Elektrokardiographie.....	7
1.1.4.3 Echokardiographie .....	7
1.1.4.4 Computertomographie .....	8
1.1.4.5 Herzkatheteruntersuchung .....	8
1.1.5 Therapie.....	9
1.1.5.1 Zeitpunkt der Therapie und Wahl der Therapiemodalität.....	9
1.1.5.2 Konservative Therapie .....	10
1.1.5.3 Chirurgischer Aortenklappenersatz .....	10
1.1.5.4 Perkutane Ballonvalvuloplastie .....	10
1.1.5.5 Transkatheter-Aortenklappenimplantation .....	10
1.1.5.5.1 Peri- und postprozedurale Komplikationen nach TAVI.....	13
1.1.5.5.2 Akutes Nierenversagen nach TAVI.....	14
1.1.5.5.3 Risikofaktoren des akuten Nierenversagens nach TAVI.....	14
1.1.5.5.4 Präventive Maßnahmen zur Vorbeugung des akuten Nierenversagens nach TAVI.....	15
1.1.5.5.5 Renal Guard -System.....	16
1.1.5.5.6 Frühe Detektion von akutem Nierenversagen .....	17
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
3.1 Nierenfunktionsmessung .....	19
3.1.1 Definition des akuten Nierenversagens.....	19
3.1.1.1 Kreatinin .....	19
3.1.1.2 Glomeruläre Filtrationsrate.....	19
3.1.2 Neutrophilengelatine-assozierte Lipocalin .....	19
3.1.3 Albumin-Kreatinin-Verhältnis .....	20
3.1.4 Fraktionelle Natrium- und Harnstoffexkretion .....	20
3.1.5 Erholung der Nierenfunktion .....	21
3.2 Studiendesign/-durchführung .....	21
3.3 Aufklärung über Risiken und Komplikationen im Rahmen der Studie.....	21
3.4 Patientenkollektiv .....	22
3.5 Datenerfassung .....	23
3.5.1 Präprozedurale Daten .....	23
3.5.2 Periprozedurale Daten .....	23
3.5.3 Postprozedurale Daten.....	23
3.6 Beschreibung der TAVI-Prozedur.....	24
3.7 Statistische Analysen.....	24
3.8 Studienendpunkte .....	25
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1 Klinische Basischarakteristika.....	26
4.2 Prozedurale und postprozedurale Ergebnisse .....	27
4.3 Inzidenz des akuten Nierenversagens.....	30
4.4 Erholung der Nierenfunktion .....	37
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>38</b>
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>46</b>

<b>7. Zusammenfassung auf Englisch .....</b>	<b>47</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>10. Tabellarischer Lebenslauf .....</b>	<b>67</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>68</b>
<b>12. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>69</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Aortenklappenstenose**

Die Aortenklappenstenose (AS) gilt in Europa und Nordamerika als häufigstes interventionsbedürftiges Klappenitium. Die Prävalenz beträgt 5-7% bei den über 65-Jährigen (Vahanian et al., 2012). Neuere Daten deuten auf eine häufigere Prävalenz bei Erkrankung der atrioventrikulären Klappen hin (Brennan et al., 2022).

#### **1.1.1 Ätiologie**

Man unterscheidet drei Formen der AS. Die senile kalzifizierte, die bikuspidale sowie die erworbene (rheumatische) AS. Erstere ist die häufigste Form in Deutschland. Diese ist bedingt durch degenerative Prozesse, ähnlich der Atherosklerose beginnend mit einer Aortensklerose, welche sich zu einer AS entwickeln kann. Die bikuspidale Aortenklappe ist ein kongenitales Vitium, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (3:1). Die häufigste Ursache für Herzerkrankungen bei Kindern in Entwicklungsländern ist die rheumatische AS, als Folge einer Infektion mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken. In den Industrienationen hat dies jedoch durch die frühzeitige antibiotische Therapie an Relevanz verloren (Herold et al., 2020).

#### **1.1.2 Pathophysiologie**

Alle aufgeführten Formen der AS führen zu einer chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels. Um dem erhöhten Ausflusswiderstand entgegenzuwirken und das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten, erhöht sich der Druck im linken Ventrikel, was eine konzentrische Linksherzhypertrophie zur Folge hat. Die Hypertrophie des Herzmuskels bedingt einen erhöhten Sauerstoffbedarf.

Zunächst steht die abnehmende Dehnbarkeit im Sinne einer diastolischen Dysfunktion im Vordergrund. Im Verlauf kann es aufgrund der chronischen Belastung zusätzlich zu einer Abnahme der systolischen Funktion (Linksherzinsuffizienz) kommen (Herold et al., 2020).

#### **1.1.3 Klinik**

Die AS bleibt oft lange Zeit zunächst asymptomatisch. Typische Symptome sind Dyspnoe (eingeteilt nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation I-IV), Angina pectoris (AP), sowie Schwindel und Synkopen. Außerdem kann es zu einer Leistungsminderung und allgemeinen Schwäche kommen.

Die Leistungsminderung und Dyspnoe entsteht vor allem durch die diastolische Dysfunktion und die daraus resultierende Lungenstauung (Finn und Green, 2014). Durch den erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und der verminderten Sauerstoffversorgung entsteht ein Missverhältnis, welches sich in pektanginösen Beschwerden äußern kann. Die Linksherzhypertrophie führt zu einer erhöhten systolischen und diastolischen Wandspannung, welche eine verminderte koronare Flussreserve bedingt, was ebenfalls AP-Beschwerden auslösen kann.

Eine Kombination aus einer verminderten zerebralen Durchblutung aufgrund der AS, sowie einem Abfall des systemischen Blutdruckes aufgrund von Vasodilatation nach körperlicher Belastung bei konstantem Herzzeitvolumen, kann zu Schwindel und Synkopen führen. Bei bereits reduzierter Herzleistung kann auch das hierdurch herabgesetzte Herzzeitvolumen allein die Ursache für den Schwindel sein (Aronow, 2007).

## **1.1.4 Diagnostik**

### **1.1.4.1 Körperlicher Untersuchungsbefund**

Die Patienten weisen bei fortgeschrittener AS einen „Pulsus tardus et parvus“ auf. Außerdem können ein hebender Herzspitzenstoß sowie ein systolisches Schwirren über der Arteria (A.) carotis und der Aorta palpirt werden. Auskultatorisch wird ein spindelförmiges, raues (crescendo-decrescendo) Systolikum über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal (Punctum maximum) wahrgenommen, klassischerweise mit Ausstrahlung in die A. carotis. Außerdem wird ein frühsystolischer „Ejektionsklick“ beschrieben. Ist die Klappe bereits stark kalzifiziert, sodass sie unbeweglich ist, resultiert ein leiser zweiter Herzton (Czarny und Resar, 2014, Kammel et al., 2015).

### **1.1.4.2 Elektrokardiographie**

In der Elektrokardiographie (EKG) kann man typischerweise Zeichen einer Linksherzhypertrophie mit positivem Sokolow-Lyon-Index oder einem überdrehten Linkstyp erkennen.

Zur Berechnung des Sokolow-Lyon-Index betrachtet man die R-Zacke der entsprechenden Brustwandableitungen (in diesem Fall in den Ableitungen  $V_{5/6}$ ), welche aufgrund der Hypertrophie einen größeren Ausschlag aufweisen können und addiert diese mit der S-Zacke in Ableitung  $V_1$ . Bei einem Ergebnis von  $\geq 3.5$  mV liegt eine Linksherzhypertrophie vor (Sokolow und Lyon, 2001).

### **1.1.4.3 Echokardiographie**

Die Echokardiographie spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik der AS. Mithilfe der transthorakalen Echokardiographie (TTE) können zunächst die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), sowie die Diameter des linken Ventrikels bestimmt werden. Bei ausreichend guten Schallbedingungen kann die Klappenöffnungsfläche (KÖF) ermittelt werden. Außerdem dient die TTE der Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ), sowie des Druckgradienten ( $\Delta p$ ) zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract-LVOT) und der Aorta. Bei unzureichenden Schallbedingungen im Rahmen der TTE oder bei dem Verdacht einer Aortenklappenendokarditis sollte die ergänzende Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (transesophageal echocardiography-TOE) erfolgen. Hier gelingt die genauere Identifikation einer Klappenanomalie (unikuspide, bikuspide Aortenklappe) und Vegetationen können besser diagnostiziert werden.

Anhand des Schweregrades wird die AS in leicht-, mittel- und hochgradig eingeteilt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose (Baumgartner et al., 2009)

	<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>KÖF/KOF (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	<b>mittlerer Δp (mmHg)</b>	<b>Vmax (m/s)</b>
<b>leichtgradige Stenose</b>	>1.5	>0.85	<20	2.6-2.9
<b>mittelgradige Stenose</b>	1.0-1.5	0.6-0.85	20-40	3.0-4.0
<b>hochgradige Stenose</b>	<1.0	<0.6	>40	>4.0

*KÖF Klappenöffnungsfläche, KOF Körperoberfläche, Δp mittlerer Druckgradient, Vmax maximale Geschwindigkeit*

Auf der Basis der aktuellen Leitlinie von 2021 unterscheidet man insgesamt drei Subgruppen der hochgradigen AS. Hierzu betrachtet man die oben genannten Parameter. Alle Formen der hochgradigen AS haben gemeinsam, dass die Klappenöffnungsfläche (KÖF) bei  $\leq 1 \text{ cm}^2$  oder  $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  liegt.

Als klassische Form wird eine AS mit hohem Gradienten (mittlerer Gradient  $>40 \text{ mmHg}$ ) und hoher Spitzengeschwindigkeit ( $\geq 4.0 \text{ m/s}$ ) unabhängig von der LVEF bezeichnet (high-gradient).

Bei reduzierter LVEF ( $<50\%$ ) kann ein geringer Durchfluss (Schlagvolumenindex (SVi)  $\leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ ), sowie ein niedriger Gradient (mittlerer Gradient  $<40 \text{ mmHg}$ ) vorliegen (low-flow, low-gradient).

Liegt eine erhaltene LVEF ( $\geq 50\%$ ) zugrunde, besteht jedoch ein geringer Durchfluss (SVi  $\leq 35 \text{ ml}/\text{m}^2$ ) und niedriger Gradient (mittlerer Gradient  $<40 \text{ mmHg}$ ) (paradoxical low-flow, low-gradient) sollte eine Computertomographie (CT) zur Beurteilung der Kalklast (CT-Calcium-Scoring) im Bereich der Aortenklappe oder eine Dobutamin-Stressechokardiographie zur Bestätigung des hochgradigen Befundes herangezogen werden (Vahanian et al., 2022).

#### 1.1.4.4 Computertomographie

Zu der präprozeduralen Planung der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation-TAVI) gehört die Durchführung einer CT, da man im Gegensatz zum operativen Verfahren keine direkte Sicht auf die Aortenklappe hat (Achenbach et al., Schoenhagen et al., 2010). Die CT gibt Auskunft über die anatomischen Verhältnisse, insbesondere der Kalklast der Zugangswege (z.B. Femoralarterien) und Aortenwurzel und ermöglicht das Ausmessen des Aortenklappenannulus, um eine entsprechende Klappenprothesengröße auswählen zu können. Im Gegensatz zum operativen Verfahren wird die kalzifizierte Nativklappe bei der TAVI an die Gefäßwand gepresst und nicht reseziert (Lehmkuhl et al., 2013). Anhand des Aortenklappen-Calcium-Scores (aortic valve calcification score-AVC-Score) kann der Schweregrad der Kalzifizierung der Aortenklappe ermittelt werden. Hierfür wird die sogenannte Agatston-Methode angewandt (Clavel et al., 2014). Besteht der Verdacht auf eine hochgradige AS bei jedoch niedrigem transvalvulären Gradienten und niedrigem SVi, dann wird diese Methode zur Mitbeurteilung herangezogen (Vahanian et al., 2022).

#### 1.1.4.5 Herzkatheteruntersuchung

Nach Rücksprache mit dem Herzteam erfolgt häufig präprozedural bzw. präoperativ eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung und zur

Abwägung zwischen dem interventionellen und dem operativen Verfahren (insbesondere bei Erkrankungen mehrerer Herzklappen, jungen Patienten mit bikuspider Aortenklappe oder dem Verdacht auf eine sub- oder supralvalvuläre Obstruktion).

## **1.1.5 Therapie**

### **1.1.5.1 Zeitpunkt der Therapie und Wahl der Therapiemodalität**

Für eine operative oder interventionelle Behandlung der AS wird in der aktuellen Leitlinie bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und hohem transvalvulärem Gradienten, sowie bei symptomatischer hochgradiger AS mit reduzierter LVEF und erniedrigtem Durchfluss und Gradienten eine Klasse-I-Empfehlung ausgesprochen.

Bei symptomatischen Patienten mit AS und erhaltener LVEF mit niedrigem Durchfluss und Gradienten und ebenso bei symptomatischen Patienten mit AS und verminderter LVEF ohne Flussreserve bei der Dobutamin-Stress-Echokardiographie mit niedrigem Durchfluss und Gradienten, sollte ein Eingriff nach einer Klasse-IIa-Empfehlung erst nach Durchführung eines AVC-Scores zur Bestätigung eines hochgradigen Befundes und Therapieplanung herangezogen werden. Als Klasse-I-Empfehlung gilt darüber hinaus bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und reduzierter LVEF ohne andere Ursache eine interventionelle oder operative Behandlung durchführen zu lassen. Ein Eingriff bei asymptomatischer hochgradiger AS mit systolischer LVEF <55% ohne andere Ursache ist eine Klasse-IIa-Empfehlung. Außerdem sollte mit gleichem Empfehlungsgrad eine Behandlung bei asymptomatischer AS bei Symptomen im Rahmen eines Belastungstestes diskutiert werden (Vahanian et al., 2022).

Welche Modalität der Intervention für den jeweiligen Fall geeignet ist, muss im sogenannten Herzteam zwischen Kardiologen und Herzchirurgen sorgfältig abgewogen werden. Um präoperativ das Risiko der Patienten einzustufen, werden die unten aufgeführten Faktoren berücksichtigt, welche Bestandteil des Society of Thoracic Surgeons (STS)-Scores und logistischen EuroScores II sind.

Es fließen zum einen Patienten-bezogene Faktoren wie das Alter, das Geschlecht, vorbestehende Krankheiten wie ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), eine bestehende neurologische Dysfunktion, kardiochirurgische Vor-Operationen, eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine aktive Endokarditis und generell ein kritischer präoperativer Zustand ein. Außerdem werden Herz-bezogene Faktoren wie eine instabile AP, das NYHA-Stadium, ein kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt, eine reduzierte LVEF oder ein pulmonaler Hypertonus abgefragt. Zuletzt spielen Operations-bezogene Faktoren, wie eine Notfall-Operation, eine Operation im Bereich der thorakalen Aorta oder ein Eingriff als Bypass-Operation eine Rolle (Baumgartner et al., 2017). Zusätzlich zu den erwähnten Variablen fließen in den STS-Score erweiterte Patienten-bezogene Faktoren, wie z.B. die Herkunft und das Körpergewicht mit ein. Die Ermittlung der beiden Scores kann über einen Online-Kalkulator erfolgen (<http://riskcalc.sts.org> und <http://www.euroscore.org/calc.html>). Über den STS-Score-Kalkulator kann darüber hinaus auch das Risiko für postoperative Komplikationen errechnet werden (Shroyer et al., 2003). Ein STS-Score von <4% beschreibt ein niedriges Operationsrisiko, wobei ein STS-Score von  $\geq 4\%$  ein erhöhtes Risiko vorhersagen soll. Der Erfolg eines operativen Eingriffes wird daran bewertet, wie gering die Mortalität ist und inwiefern sich der Eingriff auf die Lebensqualität der Patienten ausgewirkt hat (Speir et al., 2013). Mithilfe der Risikoscores wurden Patienten für viele große randomisierte TAVI-Studien evaluiert. Die Scores haben sich über die letzten Jahre als Vorhersage des operativen Risikos für

Patienten, die sich einer Herzklappenintervention unterziehen, etabliert (Arangalage et al., 2014).

Junge Patienten mit geringem Operationsrisiko (<75 Jahre, STS/EuroScore II <4%) und operable Patienten, bei denen der transfemorale Zugangsweg nicht möglich ist, sollten sich nach einer Klasse-I-Empfehlung einem chirurgischen Aortenklappenersatz (surgical aortic valve replacement-SAVR) unterziehen. Wiederum bei älteren Patienten (≥75 Jahre) mit hohem Risiko (STS/EuroScore II >8%) und bei Patienten, die inoperabel sind, wird nach Klasse-I-Empfehlung eine TAVI favorisiert (Vahanian et al., 2022, Blankenberg et al., 2024).

#### **1.1.5.2 Konservative Therapie**

Laut der aktuellen Leitlinie wird nach einer Klasse-III-Empfehlung bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen von einer operativen bzw. interventionellen Behandlung der hochgradigen AS abgeraten, wenn nicht davon auszugehen ist, dass der Eingriff einen positiven Effekt auf die Lebensqualität haben und die Lebenserwartung der Patienten unter einem Jahr liegt (Vahanian et al., 2022). Hier gilt es im Allgemeinen die zugrundeliegende Erkrankung (z.B. eine Herzinsuffizienz) und Begleiterkrankungen (z.B. Bluthochdruck) zu therapieren. Es sollte auf eine zu starke Nachlastsenkung verzichtet und auf eine ausreichende Vorlast geachtet werden. Die medikamentöse Therapie ist rein symptomatisch und hat keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der AS (Vahanian et al., 2022).

#### **1.1.5.3 Chirurgischer Aortenklappenersatz**

Der SAVR galt lange Zeit als Goldstandard in der Therapie der hochgradigen AS. Die allgemeinen Indikationen zur Versorgung der Aortenklappenstenose sind oben aufgeführt.

Eine signifikante Dilatation der Aortenwurzel (auf >4.5 cm Durchmesser), eine bikuspidale Aortenklappe oder eine Septumhypertrophie mit Notwendigkeit zur Durchführung einer Myektomie sind Faktoren, welche die Entscheidung zwischen den beiden Verfahren zugunsten der Operation entscheiden können (Vahanian et al., 2022).

#### **1.1.5.4 Perkutane Ballonvalvuloplastie**

Die Perkutante Ballonvalvulopathie wurde als Therapie der senilen AS mittlerweile von der TAVI abgelöst und wird nur noch als überbrückende Therapie zur Symptomlinderung bei palliativen Patienten oder bei hämodynamisch instabilen Patienten bis zur endgültigen operativen bzw. interventionellen Behandlung, sowie bei Patienten, die dringende Hochrisiko-, nicht-kardiale Operationen benötigen, angewandt (Vahanian et al., 2022). Bei der kongenitalen Aortenstenose kann eine perkutane Ballonvalvuloplastie jedoch alternativ zum chirurgischen Klappenersatz bei Kindern und Jugendlichen noch zum Einsatz kommen (Linke und Schuler, 2010).

#### **1.1.5.5 Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

Die TAVI ist über die letzten Jahre nicht nur die Standardtherapie in der Behandlung der schweren symptomatischen AS bei Patienten mit hohem und mittlerem Operationsrisiko und bei Patienten im hohen Lebensalter geworden, sondern hat sich über die Zeit auch

bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko etabliert (Kuck et al., 2020, Vahanian et al., 2022).

Zuvor war der SAVR die einzige Therapie, konnte jedoch bei ca. 30% der Patienten aufgrund von Kontraindikationen wie einem zu hohen Lebensalter, einer linksventrikulären Dysfunktion und Multimorbiditäten nicht durchgeführt werden (Bach et al., 2009, Bouma et al., 1999, Jung et al., 2005, Varadarajan et al., 2006).

Anhand diverser randomisierter Studien und Beobachtungsstudien konnte über die letzten Jahre immer deutlicher eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI im Vergleich zum SAVR aufgezeigt werden.

Zwischen 2007 und 2009 untersuchte die PARTNER-1-Studie insgesamt 1057 Patienten mit schwerer symptomatischer AS und teilte diese in zwei Kohorten auf. Die Kohorte A mit 699 Patienten, welche randomisiert in TAVI und SAVR aufgeteilt wurde und die Kohorte B mit 358 Patienten, welche für inoperabel eingestuft wurden und zu TAVI und konservative Therapie (häufig inkl. Ballonvalvulopathie) randomisiert wurden. Der durchschnittliche STS-Score der Kohorte A lag bei 11.7%. Die 5-Jahres-Ergebnisse aus der PARTNER-1A-Kohorte ergaben im Hinblick auf die Gesamtmortalität (TAVI-Gruppe: 67.8% vs. SAVR-Gruppe: 62.4%) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Smith et al., 2011). Das Ergebnis aus der Kohorte B ergab bei den 358 inoperablen Patienten, dass die 1-Jahres-Mortalitätsrate jeglicher Ursache in der TAVI-Gruppe mit 30.7% signifikant niedriger war als in der Gruppe mit der Standardtherapie mit 50.7% ( $p < 0.001$ ). Auch bezüglich des kombinierten Endpunktes, zusammengesetzt aus Todeszeitpunkt jeglicher Ursache und wiederholtem Krankenhausaufenthalt, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der TAVI-Gruppe (42.5%) gegenüber der Standardtherapie (71.6%;  $p < 0.001$ ). Gemessen an der NYHA-Klassifikation waren die Patienten, welche nach einem Jahr noch lebten, in der TAVI-Gruppe deutlich weniger symptomatisch, als in der Gruppe der Standardtherapie (Leon et al., 2010).

Die CoreValve-Studie schloss insgesamt 795 Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko ein und randomisierte sie in SAVR vs. TAVI. Der primäre Endpunkt war die 1-Jahres Mortalität und war in der TAVI-Gruppe signifikant niedriger als in der chirurgischen Gruppe (14.2% vs. 19.1%;  $p < 0.001$ ) (Adams et al., 2014).

In diesem Zusammenhang untersuchte die NOTION-Studie erstmalig Patienten mit mittlerem und niedrigem Operationsrisiko. Bis zum Jahr 2014 wurden 274 Patienten mit einem STS-Score von 3.0% und einem mittleren Alter von 79 Jahren eingeschlossen und zu TAVI und SAVR randomisiert. Nach einer Beobachtungszeit von sechs Jahren zeigte sich, dass sich die Mortalität in den beiden Gruppen nicht unterschied (42.5% nach TAVI vs. 37.7% nach SAVR;  $p = 0.58$ ) (Søndergaard et al., 2019).

Zuletzt veröffentlichte Daten zur PARTNER-2A Studie ( $n = 2032$  Patienten, mittleres Alter 82 Jahre, mittlerer STS-Score von 5.8%) ergaben nach insgesamt fünf Jahren keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt bestehend aus Mortalität und der Verhinderung von Schlaganfällen zwischen der TAVI- und der SAVR-Gruppe (Makkar et al., 2020).

Auch die SURTAVI-Studie ( $n = 1764$  Patienten, mittleres Alter 80 Jahre, mittlerer STS-Score 4.5%) zeigte eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI im Vergleich zum SAVR in Bezug auf den primären Endpunkt Mortalität und der Verhinderung von Schlaganfällen auf (Reardon et al., 2017).

Bereits publizierte Ergebnisse aus der PARTNER-3-Studie ( $n = 1000$  Patienten, mittleres Alter 73 Jahre, mittlerer STS-Score 1.9%) zeigten in Bezug auf den primären Endpunkt (Kombination aus Tod jedweder Ursache, Schlaganfall und erneuter Hospitalisierung

nach einem Jahr) einen signifikanten Vorteil der TAVI-Prozedur mit 8.5% im Vergleich zum SAVR (15.1%;  $p < 0.001$ ). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Auftreten von Schlaganfällen mit 1.2% in der TAVI-Gruppe verglichen mit 3.1% in der SAVR-Gruppe (Hazard ratio: 0.38; 95% Konfidenzintervall (CI): 0.15 - 1.00) (Mack et al., 2019).

Eine 2019 veröffentlichte Metaanalyse (n=8020 Patienten aus sieben randomisierten Studien) zeigte ein um 19% ( $p=0.028$ ) signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles nach TAVI im Vergleich zum SAVR (Siontis et al., 2016).

In der EVOLUT Low-Risk-Studie wurden zwei Gruppen (n=1468 Niedrigrisikopatienten, mittleres Alter 74 Jahre, mittlerer STS-Score 1.9%) zu SAVR und TAVI mit selbstexpandierender Prothese randomisiert. Der primäre Endpunkt (Kombination aus Tod und behinderndem Schlaganfall nach zwei Jahren) zeigte eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI (5.3%) gegenüber SAVR (6.7%;  $p$  für Nichtunterlegenheit  $< 0,999$ ) (Popma et al., 2019, Blankenberg et al., 2024).

Der Fokus der aktuellen europäischen Leitlinie von 2021 zur interventionellen vs. operativen Behandlung der AS liegt primär auf den Risikofaktoren der Patienten.

In der bisherigen ESC-Leitlinie von 2017 wurde ein SAVR bei Niedrigrisiko-Patienten empfohlen, die  $\leq 70$  Jahre alt waren und keine anderen Risikofaktoren aufwiesen. Eine TAVI wurde empfohlen bei Patienten  $> 75$  Jahren und einer für TAVI geeigneten Anatomie. Bei den 70- bis 75-Jährigen wurde aufgrund fehlender Langzeitdaten aus randomisierten Studien eine Herzteam-Entscheidung zu TAVI oder SAVR unter Bewertung der Lebenserwartung für den Patienten empfohlen. Es wurden insbesondere Patienten mit hochgradiger AS und niedrigem operativen Risiko (STS-Score  $\leq 4\%$ ) berücksichtigt (Baumgartner et al., 2017, Kuck et al., 2020).

In der aktuellen Leitlinie von 2021 wurde als Stütze für die Entscheidungsfindung im Herzteam eine tabellarische Auflistung eingeführt, welche je nach Risikoprofil dem einen oder dem anderen Verfahren Punkte zuordnet. Beispielsweise ist eine Porzellanaorta eine Kontraindikation für einen SAVR, wiederum eine ausgeprägte Gebrechlichkeit ist ein Grund für ein interventionelles Verfahren. Die aktuelle Leitlinie legt den Schwerpunkt auf eine multifaktorielle Betrachtung jedes einzelnen Patienten, was einen wesentlichen Unterschied zur bisherigen Sichtweise mit Schwerpunkt auf das operative Risiko macht (Baldus et al., 2022, Vahanian et al., 2022).

Über die letzten Jahre lässt sich anhand des Deutschen Aortenklappenregisters (GARY) ein rasanter Anstieg an TAVI-Prozeduren mit gleichzeitigem Rückgang des SAVR beobachten. Beispielsweise wurden 2019 dreifach so viele TAVI-Prozeduren wie SAVR durchgeführt. In Deutschland zeigten sich sowohl 2018, als auch 2019 für die TAVI-Prozeduren, trotz des insgesamt erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils, eine geringere Krankenhaussterblichkeit gegenüber dem SAVR. Insgesamt konnte 2019 für beide Prozeduren eine geringere Krankenhaussterblichkeit im Vergleich zum Vorjahr aufgezeigt werden, was für eine Verbesserung beider Therapien spricht und einen positiven Effekt der Etablierung der Herzteams widerspiegelt (Gaede et al., 2021).

Die erste Aortenklappe wurde 2002 in einem TAVI-Verfahren über einen transfemoralel Zugangsweg über die Vena (V.) femoralis und transseptaler Punktion erfolgreich implantiert. Die Prozedur findet mittlerweile unter milder Sedierung mittels Lokalanästhesie statt, früher wurde diese in der Regel in Allgemeinnarkose durchgeführt (Cribier et al., 2002). Das Verfahren ermöglicht im Vergleich zum operativen Vorgehen eine Aortenklappenimplantation ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Der transarterielle Zugangsweg über die Femoralarterie wurde 2005 über Hanzel et al.

eingeführt (Hanzel et al., 2005). Alternativ zum transfemorale Zugangsweg ist auch ein transapikaler, ein transaxillärer sowie ein transcavalärer, transcarotidaler oder ein direkter aortaler Zugangsweg möglich (Binder und Webb, 2012). Bei einem Zugang über die A. femoralis erfolgt das Vorbringen des Katheters retrograd über die A. iliaca communis und die Aorta ascendens. Bevor die Bioprothese implantiert werden kann, erfolgt häufig zur Vorbereitung zunächst eine Ballonvalvuloplastie. Im rechten Ventrikel wird eine Schrittmachersonde platziert, über die bei der Implantation von ballonexpandierbaren Klappenprothesen das sogenannte „rapid ventricular pacing“, d.h. eine Überstimulation auf bis zu 220 Schläge/Minute, erreicht wird. Hierunter ist eine problemlose Platzierung der Klappenprothese möglich (Binder und Webb, 2012).

#### **1.1.5.5.1 Peri- und postprozedurale Komplikationen nach TAVI**

Das Valve Academic Research Consortium (VARC) hat eine Definition für peri- und postprozedurale Komplikationen nach TAVI veröffentlicht. Diese umfassen unter anderem eine postoperative Schrittmacherpflichtigkeit, das Auftreten von Schlaganfällen, Blutungen, Zugangs- und Gefäßkomplikationen und das akute Nierenversagen (ANV) (Kappetein et al., 2012).

Anhand der Daten aus der externen, verpflichtenden Qualitätssicherung für Deutschland (Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen: IQTIG) lag die Rate an Schrittmacherimplantationen nach TAVI 2017 bei 9.6% (Gaede et al., 2020). Die Häufigkeit des Auftretens von Schlaganfällen nach TAVI reicht von 1% bis 11%, wobei sich ein insgesamt niedrigeres Risiko für Männer (relatives Risiko (RR): 0.82;  $p=0.02$ ) und ein höheres Risiko für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (RR: 1.29;  $p=0.03$ ) und mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern nach TAVI (RR: 1.85;  $p=0.03$ ) zeigt (Auffret et al., 2016). Generell gilt das Vorhandensein von Vorhofflimmern sowie stattgehabter Schlaganfälle in der Anamnese als Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen nach TAVI (Généreux et al., 2012). Beim transarteriellem Zugangsweg kann es zu Gefäßkomplikationen wie Aneurysmata spuria, arteriovenösen (AV)-Fisteln, Gefäßdissektionen und Nachblutungen im Bereich der Punktionsstelle kommen (Généreux et al., 2012). Beispielsweise die vaskuläre Komplikationsrate in Deutschland lag laut der IQTIG zuletzt 2017 bei 10.3% (Gaede et al., 2017), wobei sich diese über die Jahre weiter reduziert und in den aktuellsten Studien deutlich niedriger ausfällt (PARTNER 2: 7.9%; PARTNER 3: 2.2%; EVOLUT Low-Risk: 3.8%) (Gleason et al., 2018, Leon et al., 2016, Mack et al., 2019). Dies mag nicht zuletzt auf die zunehmende Erfahrung der Interventionalisten, sowie einer Verbesserung der Schleusen (von 18-24 French auf 14-16 French) und Verschlussysteme zurückzuführen sein (Barbanti et al., 2017, Siontis et al., 2016).

Obwohl die TAVI-Patienten in der Regel ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, hat die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus nach TAVI über die letzten Jahre deutlich abgenommen. Es zeichnet sich ein Rückgang schwerwiegender lebensbedrohlicher Komplikationen oder intraprozeduraler technischer Schwierigkeiten ab. Auch dieser Trend könnte aus der steigenden Lernkurve der Interventionalisten, sowie dem technischen Fortschritt der Klappenprothesen resultieren (Gaede et al., 2021, 2017).

Das ANV gilt jedoch nach wie vor als schwerwiegende Komplikation nach TAVI. Bei gleichzeitigem Rückgang genannter Komplikationen und einer Optimierung der periprozeduralen Prozesse, ist die Inzidenz des ANV nach TAVI weiterhin hoch (Arsalan et al., 2016).

#### **1.1.5.5.2 Akutes Nierenversagen nach TAVI**

Kommt es nach interventionellen Eingriffen zu einem ANV, so geht dies mit einer Verschlechterung der Prognose einher (Möllmann et al., 2015, Sinning et al., 2010), welche die Lebenserwartung der Patienten deutlich reduziert (Barbanti et al., 2014, Nuis et al., 2012). Auch nach operativen, kardiochirurgischen Eingriffen wurde das ANV als häufige Komplikation beschrieben, die mit einer hohen Mortalität einhergeht (GM et al., 1998, Rosner und Okusa, 2006, Thakar et al., 2005).

Je nachdem welches Patientenkollektiv betrachtet und welche Definition gewählt wurde, variiert die Angabe der Häufigkeit des ANV nach TAVI und liegt zwischen 8.3% und 58% (Schermer und Wahlers, 2015).

Nach der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie wird das ANV in drei Stadien unterteilt. Ein ANV im Stadium 1 liegt vor, wenn das Serumkreatinin um das mindestens 1.5-fache des Ausgangswertes oder um mindestens 0.3 mg/dl angestiegen ist, oder die Urinmenge seit mindestens sechs Stunden 0.5 ml/kg/h unterstritten hat. Ein Übergang in das Stadium 2 erfolgt, wenn der Ausgangswert des Serumkreatinins sich verdoppelt hat oder die Urinmenge seit über zwölf Stunden weniger als 0.5 ml/kg/h beträgt. Bei einem Anstieg des Serumkreatinins um das Dreifache des Ausgangswertes oder einem Serumkreatinin von > 4.0 mg/dl mit einem akuten Anstieg um mindestens 0.5 mg/dl, einer Urinmenge von < 0.3 ml/kg/h für >24 h oder einer Anurie >12 h ist das Stadium 3 des ANV erreicht (siehe Tabelle 2) (Bienholz und Kribben, 2013). Als Grundlage zur Definition des ANV nach TAVI wurde die KDIGO-Leitlinie verwendet und 2012 in die VARC-2-Kriterien implementiert (Kappetein et al., 2012).

Wenn man das ANV nach TAVI nur nach den VARC-2-Kriterien definiert wird, tritt es laut der Literatur bei 7.5% (Généreux et al., 2012) bis 37.5% (Arsalan et al., 2016) der Patienten auf.

Hinsichtlich der Genese des ANV unterscheidet man zwischen einem prärenalen (z.B. aufgrund einer Minderperfusion der Nieren z.B. bei Hypotonie), intrarenalen (z.B. bei Tubulusnekrose, bei makrovaskulären Erkrankungen, medikamentös-toxische Genese) und postrenalen Nierenversagen (z.B. bei einem Abflusshindernis). Das ANV kann zunächst in der Initialphase asymptomatisch ablaufen. In der Phase des manifesten Nierenversagens bei fortbestehender GFR-Verminderung und progredientem Anstieg der renalen Retentionsparameter unterscheidet man dann einen oligurischen und einen nicht-oligurischen Verlauf. Komplikationen in dieser Phase können Überwässerung, Linksherzinsuffizienz, Hirnödem, Hyperkaliämie, metabolische Azidose und/oder Urämie sein. In der dritten Phase, der diuretischen oder polyurischen Phase, kann es zu einem starken Verlust von Wasser, Natrium und Kalium kommen (Kuhlmann, 2014).

#### **1.1.5.5.3 Risikofaktoren des akuten Nierenversagens nach TAVI**

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV nach TAVI zählen zum einen präprozedurale Faktoren wie eine vorbestehende d. h. chronische Niereninsuffizienz, Anämie, Alter, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz (Mehran et al., 2004), aber auch periprozedurale Faktoren wie Phasen der Hypovolämie (Rapid pacing, Kathetermanipulation) (Bagur et al., 2010a), applizierte Kontrastmittelmengen (Möllmann et al., 2015, Ranucci et al., 2008, Sinning et al., 2010), vaskuläre Komplikationen (Yamamoto et al., 2013), sowie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) (Barbanti et al., 2014, Nuis et al., 2012). Insbesondere die multimorbiden,

inoperablen Patienten scheinen ein hohes Risiko für ein ANV zu haben, denn in verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das ANV multifaktoriell bedingt ist. Das Patientenkollektiv, welches sich einer TAVI-Prozedur unterzieht weist in der Regel viele der genannten Risikofaktoren auf, welche in ihrer Zusammenschau das Entstehen des ANV begünstigt (Bagur et al., 2010).

#### **1.1.5.5.4 Präventive Maßnahmen zur Vorbeugung des akuten Nierenversagens nach TAVI**

Das ANV nach TAVI spielt eine zentrale Rolle für das Überleben der Patienten nach TAVI, weshalb eine sorgfältige präprozedurale Risikostratifizierung unabdingbar ist (Voigtländer et al., 2015). Umso wichtiger ist es, mögliche Maßnahmen zur Vorbeugung eines ANV nach kardiologischen und kardiochirurgischen Operationen zu identifizieren und anzuwenden. In Studien wurden bereits verschiedene Ansätze herausgearbeitet, von denen sich jedoch nur wenige im klinischen Alltag etabliert haben.

Ein Beispiel ist die Behandlung mit N-Acetylcystein. In einer Arbeit aus 2008 wurden aus insgesamt 41 Studien Daten extrahiert, aus denen analysiert wurde, welchen Einfluss N-Acetylcystein, Theophyllin und u.a. Furosemid auf die Entwicklung einer Kontrastmittel (KM)-induzierten Nephropathie (contrast-induced nephropathy-CIN) haben. Das Risiko für die Entwicklung einer CIN konnte mit der Anwendung von N-Acetylcystein (RR: 0.62 (95% CI 0.44 bis 0.88)) und Theophyllin (RR: 0.49 (CI 0.23 bis 1.06)) im Vergleich zur Anwendung einer Kochsalzlösung reduziert werden. Im Gegensatz dazu wurde unter Furosemid (RR: 3.27 (CI 1.48 bis 7.26)) ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer CIN beobachtet. Die nephroprotektive Wirkung von N-Acetylcystein war insgesamt statistisch signifikant, bei Theophyllin konnte lediglich ein statistisch nicht signifikanter Einfluss gezeigt werden (Kelly et al., 2008). Andere Arbeiten zeigten allerdings keinen signifikanten Einfluss von N-Acetylcystein in Bezug auf eine Prävention einer CIN (Berwanger, 2011, Kshirsagar et al., 2004), sodass sich diese Therapie im klinischen Alltag nicht durchgesetzt hat.

Über den positiven Effekt des kurzfristigen Einsatzes von Statinen zur Vorbeugung einer CIN berichtet eine Arbeit, welche insgesamt 21 Studien mit 7746 Patienten zusammenfasst. Der Pathomechanismus ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird eine Verhinderung der Aufnahme des Kontrastmittels in die Tubuluszellen, sowie eine allgemeine antiinflammatorische Wirkung der Statine (Baldus et al., 2022, Li et al., 2016). Eine doppel-blind kontrollierte Studie mit Atorvastatin musste vorzeitig gestoppt werden, da eine hochdosierte perioperative Atorvastatin-Behandlung im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Verringerung des Risikos für das Auftreten eines ANV führte. Unter allen Teilnehmern (n=615) trat das ANV bei 64 von 308 (20.8%) in der Atorvastatin-Gruppe gegenüber 60 von 307 (19.5%) in der Placebo-Gruppe auf. Bei den Statin-naiven Patienten (n=99), trat das ANV bei 22 von 102 (21.6%) in der Atorvastatin-Gruppe gegenüber 13 von 97 (13.4%) in der Placebo-Gruppe auf. In der Gruppe der Patienten, die bereits ein Statin einnahmen (n=416), trat das ANV bei 42 von 206 (20.4%) in der Atorvastatin-Gruppe gegenüber 47 von 210 (22.4%) in der Placebo-Gruppe auf (Billings et al., 2016).

Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse und geringen Datenlage hat sich der Einsatz von Statinen für diese Indikation nicht durchgesetzt.

Die intravenöse Flüssigkeitszufuhr vor und nach kardiologischen Eingriffen ist eine etablierte Methode in der klinischen Routine, um ein ANV zu verhindern (Naidu et al., 2016, Trivedi et al., 2003). In Studien konnte gezeigt werden, dass die präventive

präprozedurale intravenöse Hydratation das Risiko eines postprozeduralen ANV vermindert (Brar et al., 2014, Mueller et al., 2002, Trivedi et al., 2003). Eine eingeschränkte LVEF stellt diesbezüglich allerdings einen limitierenden Faktor dar, da das Risiko einer Volumenüberladung mit Komplikationen wie beispielsweise einem Lungenödem oder einer akuten Herzinsuffizienz besteht. Bei dieser Patientengruppe empfiehlt es sich, die intravenöse Flüssigkeitsgabe mit einer diuretischen Medikation zu kombinieren (Solomon et al., 1994, Weinstein et al., 1992).

Die bisherigen Erkenntnisse aus den Studien zur Prävention des ANV nach TAVI sind ohne wegweisendes Ergebnis verlaufen. Bis auf die routinemäßige intravenöse Flüssigkeitszufuhr vor und nach der TAVI-Prozedur bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Entwickeln eines ANV haben sie sich in der klinischen Routine nicht etabliert.

Es herrscht demnach weiterhin ein hohes Bestreben präventive Methoden aufzuzeigen, welche das ANV nach TAVI erfolgreich verhindern. Dieses Ziel wurde auch im Rahmen des Einsatzes von dem Renal Guard-System in dieser Studie verfolgt.

#### **1.1.5.5.5 Renal Guard –System**

Das Renal Guard -System (Renal Guard® Solutions, Milford, Massachusetts) wurde entwickelt, um die nephrotoxischen Effekte von Kontrastmittel auf die Nieren zu reduzieren, indem es die intravenöse Flüssigkeitszufuhr an die Urinausscheidung der Patienten anpasst.

Das Prinzip dieses Systems ist es, durch eine kontinuierliche Hydratation und gleichzeitige Förderung der Urinausscheidung durch die Verabreichung von Schleifendiuretika das Risiko für eine CIN zu reduzieren. Die Urinausscheidung der Patienten wird dabei kontinuierlich durch das Renal Guard-System überwacht, sodass eine Hyperhydratation vermieden werden kann (Gu et al., 2013, Stevens et al., 1999). Der zugrundeliegende Mechanismus ist eine Kombination aus verschiedenen Faktoren. Zum einen soll eine verminderte renale Konzentration des Kontrastmittels durch ein schnelles Auswaschen erreicht werden, sodass eine kürzere KM-Exposition stattfindet. Darüber hinaus soll es zu einer Verringerung des Sauerstoffverbrauchs in der Medulla und zu einer Aufrechterhaltung des Flusses in den Nierentubuli und den Sammelkanälen kommen, wodurch eine Akkumulation des Kontrastmittels in den tubulären Zellen verhindert werden soll. Durch die angepasste Flüssigkeitsersatzfähigkeit ermöglicht das Renal Guard-System durch eine relativ geringe Furosemid-Dosis eine hohe Urinmenge zu erzielen, wodurch eine Aufrechterhaltung des intravaskulären Volumens gewährleistet wird und das Risiko einer Hyper- oder Hypohydratation minimiert ist (Briguori et al., 2011a).

Studien konnten bereits zeigen, dass bei Patienten im Rahmen von Koronarinterventionen mit dem Renal Guard-System das Auftreten eines ANV signifikant reduziert werden konnte (Briguori et al., 2011, Marenzi et al., 2012, Mattathil et al., 2017). Insgesamt ist die Datenlage zur Untersuchung des Effektes vom Renal Guard-System auf die Verhinderung von ANV nach TAVI gering (Barbanti et al., 2015, Rihal und Kashani, n.d.). Die Wirksamkeit des Renal Guard-Systems zur Verhinderung des ANV nach TAVI, insbesondere bei den besonders gefährdeten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist noch nicht ausreichend untersucht (Chatani et al., 2015, Elhmidi et al., 2014).

#### 1.1.5.5.6 Frühe Detektion von akutem Nierenversagen

Das Kreatinin, als Stoffwechselprodukt, ist ein klassischer Marker zur Detektion eines ANV in der klinischen Routine. Aufgrund einer starken Beeinflussung durch verschiedene Faktoren ist es jedoch in seiner Beurteilung nicht unbedingt zuverlässig. Ein Anstieg des Kreatininwertes setzt meist erst dann ein, wenn bereits ein Großteil des Nierengewebes geschädigt ist. Außerdem ist der Wert abhängig von der Muskelmasse der Patienten. Zudem kann u. a. eine Hyperhydratation ein ANV maskieren. Insgesamt eignet sich der Marker somit nicht für eine Früherkennung einer akuten Nierenschädigung (Bellomo et al., 2004, Moran und Myers, 1985). Das Kreatinin dient primär als Marker für die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), da es nicht proteingebunden vorliegt, frei filtriert wird und renal nicht metabolisiert wird.

Die GFR verhält sich umgekehrt proportional zum Serumkreatininspiegel (Perrone et al., 1992). Dabei hat ein rascher GFR-Abfall in der Regel nur einen verlangsamt an Kreatinin-Anstieg zur Folge. Es konnte nachgewiesen werden, dass erst ein Abfall der GFR unter 50% einen erhöhten Kreatininspiegel zur Folge hat, was als „kreatininblinder Bereich“ bezeichnet wird. Innerhalb dieses Bereiches führen große Veränderungen der GFR nur zu geringen Änderungen des Kreatinin-Spiegels (Shemesh et al., 1985).

Das Protein Cystatin C (Protease-Inhibitor) wird im Blutserum bestimmt. Dadurch, dass es ausschließlich glomerulär filtriert wird und keine tubuläre Sekretion stattfindet, gibt sein Serumspiegel Auskunft über die Leistung der glomerulären Filtration der Niere. Im Vergleich zum Kreatinin wird es weniger von Faktoren wie der Muskelmasse, Akute-Phase-Reaktionen, Nahrungsgewohnheiten oder dem Alter und Geschlecht beeinflusst, weshalb das Cystatin C als stabiler und verlässlicher Marker zur Diagnostik des ANV herangezogen werden kann (Newman, 2002, Shlipak et al., 2013). Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung der Berechnung der GFR aus Cystatin C sensibler das Risiko von Tod und Nierenerkrankungen im Endstadium vorhersagen konnte als die Verwendung der GFR aus der Messung aus Kreatinin allein. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass Beeinflussungsfaktoren vom Kreatinin, wie die Muskelmasse, die Ernährung und körperliche Aktivität, bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt werden. Cystatin C wird stattdessen von äußeren Faktoren wie Fettleibigkeit, Entzündungen und Diabetes mellitus beeinflusst, die in ihrer Gesamtheit ebenfalls die Entwicklung eines ANV begünstigen. Die Ermittlung der GFR aus einer Kombination aus Kreatinin und Cystatin C führt zu einer Verbesserung der Genauigkeit der GFR (Shlipak et al., 2013).

Das Neutrophilengelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL) ist ein Glykoprotein, das in reifen Granula der neutrophilen Granulozyten gespeichert ist und aufgrund einer akuten tubulären Schädigung in den Blutkreislauf freigesetzt wird. In Studien zeigte sich, dass NGAL bereits zwei Stunden nach einer akuten nephrotoxischen oder ischämischen Nierenschädigung im Urin nachgewiesen werden konnte (Bennett et al., 2008, Mori und Nakao, 2007). Präprozedural erhöhte NGAL-Werte vor TAVI könnten ein Hinweis auf eine bereits bestehende, von der Prozedur unabhängige, Nierenschädigung geben. Erhöhte NGAL-Werte nach einer TAVI sind wahrscheinlich auf das Verfahren selbst zurückzuführen (Sadon et al., 2021). Eine frühe Identifizierung von Biomarkern wie NGAL kann dazu beitragen, das Risiko des Auftretens eines ANV einzuschätzen. Zur Vorhersage von ANV findet man in der Literatur optimale obere NGAL-Grenzwerte von 142 ng/ml (EDTA-Plasma) und 148 ng/ml (Heparin-Plasma) (Banai et al., 2020, Rozenfeld et al., 2020, Sadon et al., 2021).

Der NGAL-Anstieg bei einer akuten Nierenschädigung folgt einer dosisabhängigen Kurve in Bezug auf den Schweregrad der Nierenschädigung. Erhöhte NGAL-Spiegel im Urin ergeben einen Hinweis auf einen intrarenalen Nierenschaden (Kashani et al., 2017).

Als weiterer Parameter kann die Proteinurie selbst zur präoperativen Risikobewertung herangezogen werden, denn eine präoperativ bestehende Proteinurie kann je nach ihrem Ausmaß Auskunft über das Risiko der Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach einem operativen Eingriff geben. Eine 2012 publizierte Studie untersuchte den Nutzen der Betrachtung der Proteinurie in der präoperativen Risikostratifizierung einer akuten Nierenschädigung. Unter dem Gesichtspunkt, dass eine Proteinurie strukturelle Schäden an den Glomeruli oder der Nierentubuli widerspiegelt, wurde angenommen, dass dies die Vorhersage einer akuten Nierenschädigung unterstützen kann (Coca et al., 2012, Grams et al., 2010, Hsu et al., 2008, Huang et al., 2011). Das Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine albumin creatinin ratio-UACR) und die Protein-Konzentration im Urinteststreifen wurden prospektiv bei 1159 Patienten präoperativ bestimmt und die Patienten wurden vier klinischen Risikokategorien zugeordnet: 10 mg/g oder weniger ( $\leq 1.1$  mg/mmol), 11 bis 29 mg/g (1.2–3.3 mg/mmol), 30 bis 299 mg/g (3.4–33.8 mg/mmol) und 300 mg/g oder mehr ( $\geq 33.9$  mg/mmol). Der primäre Endpunkt war eine postoperative akute Nierenschädigung, definiert durch das Stadium 1-Kriterium des Acute Kidney Injury Network (Serumkreatinin-Anstieg  $\geq 50\%$  oder  $\geq 0.3$  mg/dl). In allen UACR-Kategorien wurde ein Anstieg der Inzidenz von akuten Nierenschäden festgestellt (10 mg/g oder weniger: 26%, 11 bis 29 mg/g: 35%, 30 bis 299 mg/g: 42%, 300 mg/g oder mehr: 57%; p-Wert für den Trend  $< 0.001$ ). Die UACR-Kategorien waren unabhängig voneinander mit der Dialyse im Krankenhaus und der Dauer des Krankenhausaufenthalts assoziiert. Die einzelnen Stadien der Proteinurie waren vergleichbare oder stärkere Vorhersagevariablen für das Entwickeln eines ANV im Stadium 1 als bekannte Risikofaktoren wie ein Bluthochdruck, eine chronische Herzinsuffizienz, ein Diabetes mellitus oder stattgehabte Myokardinfarkte oder Herzoperationen (Coca et al., 2012).

Darüber hinaus können die Natrium- und Harnstoffexkretion im Urin beurteilt werden. Betrachtet man zunächst die Natriumkonzentration im Urin allein, so ist diese aufgrund der Abhängigkeit von der Ausscheidungsmenge nicht stark aussagekräftig. Um eine von der Urinmenge unabhängige Variable zu erhalten, bezieht man die Natriumausscheidung auf die Ausscheidung von Kreatinin und erhält die sogenannte fraktionelle Natriumexkretion ( $FE_{Na}$ ). Der Normwert der  $FE_{Na}$  liegt bei 1-3, ein prärenales (renale Minderperfusion) Nierenversagen zeichnet sich in der Regel bei einer  $FE_{Na}$  von  $< 1$  ab, bei einem intrarenalen (z.B. akute Tubulusnekrose) und postrenalen (z.B. Harnsteine) ANV liegt der Wert in der Regel bei  $> 3$  (siehe Tabelle 4a). Da die fraktionelle Natriumexkretion durch Verabreichung von Diuretika nur eingeschränkt aussagekräftig ist, haben wir die Berechnung der fraktionellen Harnstoffexkretion hinzugezogen (Lameire et al., 2005). Werte der  $FE_{Urea}$  von  $> 50\%$  weisen auf einen intrarenalen Nierenschaden hin (Kaplan und Kohn, 1992) (siehe Tabelle 4b).

## 2. Fragestellung

Die Zielsetzung dieser Dissertation bestand darin, die Inzidenz des ANV nach TAVI herauszuarbeiten sowie anhand einer retrospektiven Analyse mit den Daten aus der Renal Guard-Studie mögliche Faktoren zu identifizieren, mit denen das ANV frühzeitig detektiert und die Genese identifiziert werden kann.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Nierenfunktionsmessung

Zur Nierenfunktionsmessung erfolgten im Rahmen der Studie bei allen Patienten regelmäßige Blutentnahmen (am Aufnahmetag, am ersten Tag nach TAVI (d1), sowie regelmäßig bis zur Entlassung) zum Monitoring der Nierenfunktion. Die für diese Arbeit relevanten Werte aus der Blutentnahme waren Serumkreatinin, GFR, Harnstoff, Serumelektrolyte, Albumin, sowie der Biomarker Cystatin C. Darüber hinaus wurde sowohl vor als auch nach der Prozedur über 24 Stunden Sammelurin abgenommen und hieraus wichtige Parameter wie Kreatinin, Albumin und Elektrolyte bestimmt. Zusätzlich wurde eine Urinbiobank angelegt, aus welcher weitere Biomarker wie das NGAL bestimmt wurden.

##### 3.1.1 Definition des akuten Nierenversagens

###### 3.1.1.1 Kreatinin

Betrachtet wurde das Auftreten eines ANV, definiert gemäß der Kriterien des Forschungskonsortiums VARC-2. 2012 wurde die unten genannte Definition zum ANV nach TAVI veröffentlicht, welche in Tabelle 2 in drei Stadien nach dem Serumkreatinin-Anstieg oder der Urinausscheidung in den ersten sieben Tagen nach der Intervention eingeteilt ist (Kappetein et al., 2012).

Tabelle 2: Einteilung akutes Nierenversagen nach VARC-2 (Kappetein et al., 2012)

<b>Stadium 1</b>	Serumkreatinin 150 – 199% des Ausgangswertes oder Anstieg um > 0.3 mg/dl (> 26.4 mmol/l) oder Urinmenge < 0.5 ml/kg/h für 6 - 12 h
<b>Stadium 2</b>	Serumkreatinin 200 – 299% des Ausgangswertes oder Urinmenge < 0.5 ml/kg/h für 12 - 24 h
<b>Stadium 3</b>	Serumkreatinin > 300% des Ausgangswertes oder Serumkreatinin > 4.0 mg/dl (> 354 mmol/l) mit einem akuten Anstieg um mindestens 0.5 mg/dl (44 mmol/l) oder Urinmenge < 0.3 ml/kg/h für > 24 h oder Anurie für > 12 h

###### 3.1.1.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Folgende Definition der GFR wurde im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt: normale Nierenfunktion:  $GFR \geq 60$  ml/min; eingeschränkte Nierenfunktion:  $GFR 30-59$  ml/min; hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion:  $GFR \leq 29$  ml/min (Bienholz und Kribben, 2013).

###### 3.1.2 Neutrophilengalactinase-assoziierte Lipocalin

Zur NGAL-Bestimmung wurde im Rahmen der Studie von allen Patienten eine Urinprobe (10 ml) am Tag vor, sowie einen Tag nach der TAVI gesammelt. Die Proben wurden zehn Minuten bei 1000 g zentrifugiert, um Zelltrümmer zu entfernen. Der Überstand wurde bei  $-80$  °C gelagert. Aus diesen Proben erfolgte die Bestimmung von des Biomarkers NGAL sowie Natrium, Kreatinin, Harnstoff und Albumin.

Die NGAL-Messung erfolgte mit Hilfe des Zwei-Schritt-Immunoassays ARCHITECT Urine NGAL Assay, welcher mittels CMIA-Technik zum Nachweis von NGAL Mikropartikel nutzt, die mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet sind. Das Verfahren wird durch eine Verdünnung der Urinprobe mit einem Waschpuffer in einem 1:10 Verhältnis eingeleitet. Ein Anteil dieser Probe wird mit weiterem Waschpuffer, sowie mit dem anti-NGAL beschichteten paramagnetischen Mikropartikel zusammengefügt mit dem Ziel, dass das NGAL sich an die anti-NGAL beschichteten Partikel bindet. Es erfolgen wiederholte Wasch-Zyklen und zuletzt entsteht eine Chemilumineszenz Reaktion, welche in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen wird. Anhand des optischen Systems des ARCHITECT Assays wird die RLE bestimmt, welche proportional zur NGAL-Menge ist (Abbott Ireland Diagnostics Division Longford, Grenier et al., 2010).

### 3.1.3 Albumin-Kreatinin-Verhältnis

Zur Bestimmung der Proteinurie nutzen wir das Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR). Anhand des UACR erfolgt die Messung von Albumin im Urin. Die Albumin Konzentration wird nicht auf das Urinvolumen, sondern auf die Kreatinin Konzentration im Urin bezogen, somit ist die Einheit "mg/g Kreatinin (Krea)". Der Normwert liegt bei <30 mg/g Krea. Eine Mikroalbuminurie liegt bei Werten zwischen 30-300 mg/g Krea vor. Bei Werten von >300 mg/g Krea handelt es sich um eine Makroalbuminurie (siehe Tabelle 3) (Gesellschaft für Nephrologie und Gesellschaft für Klinische Chemie).

Tabelle 3: Einteilung Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR) (Gesellschaft für Nephrologie und Gesellschaft für Klinische Chemie)

<b>A1: normal</b>	<30 mg/g Krea
<b>A2: Mikroalbuminurie</b>	30 bis 300 mg/g Krea
<b>A2: Makroalbuminurie</b>	> 300 mg/g Krea

*Krea Kreatinin*

### 3.1.4 Fraktionelle Natrium- und Harnstoffexkretion

Als weiterer Parameter wurde die fraktionelle Natriumexkretion herangezogen und anhand der unten aufgeführten Tabelle 4a beurteilt.

Tabelle 4a: Fraktionelle Natriumexkretion (Stein, 1994)

<b>Laborparameter</b>	<b>Normal</b>	<b>Prärenal</b>	<b>Intrarenal</b>	<b>Postrenal</b>
FE <sub>Na</sub> (%)	1-3	<1	>3	>3
Natrium im Urin (mmol/l)	40-80	<20	>30	>40

*FE<sub>Na</sub> fraktionelle Natriumexkretion*

Ergänzend wurde die fraktionelle Harnstoffexkretion berechnet und nach der unten aufgeführten Tabelle 4b interpretiert.

Tabelle 4b: Fraktionelle Harnstoffexkretion (Kaplan und Kohn, 1992)

<b>Laborparameter</b>	<b>Prärenal</b>	<b>Intrarenal</b>
FE <sub>urea</sub> (%)	≤35%	>50%

*FE<sub>urea</sub> fraktionelle Harnstoffexkretion*

### **3.1.5 Erholung der Nierenfunktion**

Neben der Beurteilung des Schweregrades des ANV nach TAVI wurde als weiterer Parameter die Erholung der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Entlassung herangezogen. Eine Erholung der Nierenfunktion wurde definiert ab einem Abfall des Kreatininwertes bei Entlassung auf mindestens 20% des Kreatinin-Ausgangswertes (Siew et al., 2020).

### **3.2 Studiendesign/-durchführung**

Die Renal Guard-Studie ist eine randomisierte Studie mit prospektiver Datenerhebung. Die Durchführung der Studie erfolgte am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg. Durch eine Blockrandomisierung wurden insgesamt 100 Patienten, die mittels TAVI bei hochgradiger Aortenklappenstenose versorgt werden sollten, in zwei Gruppen (Renal Guard-Gruppe und Kontrollgruppe) eingeteilt.

Bei den Patienten aus der Kontrollgruppe erfolgte die routinemäßige periinterventionelle intravenöse Flüssigkeitszufuhr (1 ml/kg Körpergewicht Vollelektrolytlösung prä- und postprozedural). Den Patienten aus der Renal Guard-Gruppe wurde das Renal Guard-System, nach einer vorbereitenden Durchspülung des Systems mit einer Vollelektrolytlösung (Sterofundin), 60 Minuten vor der Prozedur über eine periphere Venenverweilkanüle und einen transurethralen Dauerkatheter (DK) angeschlossen. Zunächst erfolgte eine Bolus-Injektion von 250 ml Sterofundin sowie die intravenöse Gabe eines Schleifendiuretikums (Furosemid 0.25 mg/kg). Anschließend folgte eine kontinuierliche Hydratation unter strengem Monitoring der Ein- und Ausfuhr. Das Renal Guard-System wurde vier Stunden nach der Prozedur entfernt. Periprozedural erfolgten regelmäßige laborchemische Kontrollen der Nierenfunktion sowie des Elektrolythaushaltes.

Aus den im Rahmen der Renal Guard-Studie erhobenen Daten erfolgte eine Subanalyse mit der Bestimmung der Inzidenz des ANV, der Detektion von ANV anhand oben beschriebener Biomarker und eine Diskriminierung von prärenalem und intrarenalem ANV, welche ich für die vorliegende Arbeit analysiert habe.

### **3.3 Aufklärung über Risiken und Komplikationen im Rahmen der Studie**

Jeder Patient wurde vor der Prozedur ausführlich über mögliche Risiken und Komplikationen aufgeklärt. Dies beinhaltete eine Aufklärung über Infektionen im Bereich der Venenverweilkanüle bis hin zur Sepsis, Haut-, Weichteil- oder Nervenschädigungen. Bei Anlage des DKs wurde über das Risiko einer Verletzung und/oder einer Infektion des Urogenitaltraktes bis hin zur Urosepsis aufgeklärt. Wir besprachen das Risiko der Entwicklung eines Lungenödems durch die vermehrte intravenöse Flüssigkeitsgabe bei unzureichender Ausscheidung. Unverträglichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen auf das harntreibende Medikament (Diuretikum) sind sehr selten, die Patienten wurden jedoch über Haut- und Schleimhautreaktionen, Juckreiz, fieberhafte Zustände, Entzündungen der Blutgefäße (Vaskulitis) oder Nierenentzündungen (interstitielle Nephritis) aufgeklärt. Auch über das Risiko eines anaphylaktischen Schockes, der intensivmedizinische Maßnahmen erfordern kann und potenziell lebensbedrohlich ist, wurden alle Studien-Teilnehmer informiert. Wir besprachen, dass im Rahmen der intravenösen Flüssigkeitsgabe ein Ungleichgewicht der Elektrolyte entstehen könnte. Infolge eines relativen Natriummangels (hypertone Hyponatriämie) könnte es in seltenen Fällen zu Komplikationen wie Apathie, Wadenkrämpfen, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Erbrechen und Verwirrheitszuständen kommen. Ein Kaliummangel könnte Muskelschwäche,

Sensibilitätsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Erbrechen, Obstipation und Meteorismus verursachen. Alle Patienten wurden ausführlich über die oben aufgeführten Risiken aufgeklärt und waren mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

### 3.4 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in die Studie wurden weibliche und männliche Patienten mit symptomatischer schwerer AS und chronischer Niereninsuffizienz, definiert als GFR < 60 ml/min, die sich einer TAVI unterzogen. Die Patienten wurden im Rahmen eines ausführlichen Gespräches bei stationärer Aufnahme auf eine mögliche Teilnahme an der Studie hingewiesen. Voraussetzung war die Volljährigkeit und Zustimmungsfähigkeit zur Teilnahme an der Studie.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit hämodynamischer Instabilität (kardiogener Schock), Patienten, die bereits an einer anderen Studie teilnahmen und Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz. Außerdem konnten Patienten, bei denen die Anlage eines transurethralen DKs nicht möglich war und Patienten, bei denen eine notfallmäßige TAVI stattfinden musste sowie nicht-zustimmungsfähige bzw. nicht-geschäftsfähige Patienten nicht an der Studie teilnehmen. Einen schematischen Überblick über die Einschluss- und Ausschlusskriterien gibt folgende Abbildung (siehe Abbildung 1).

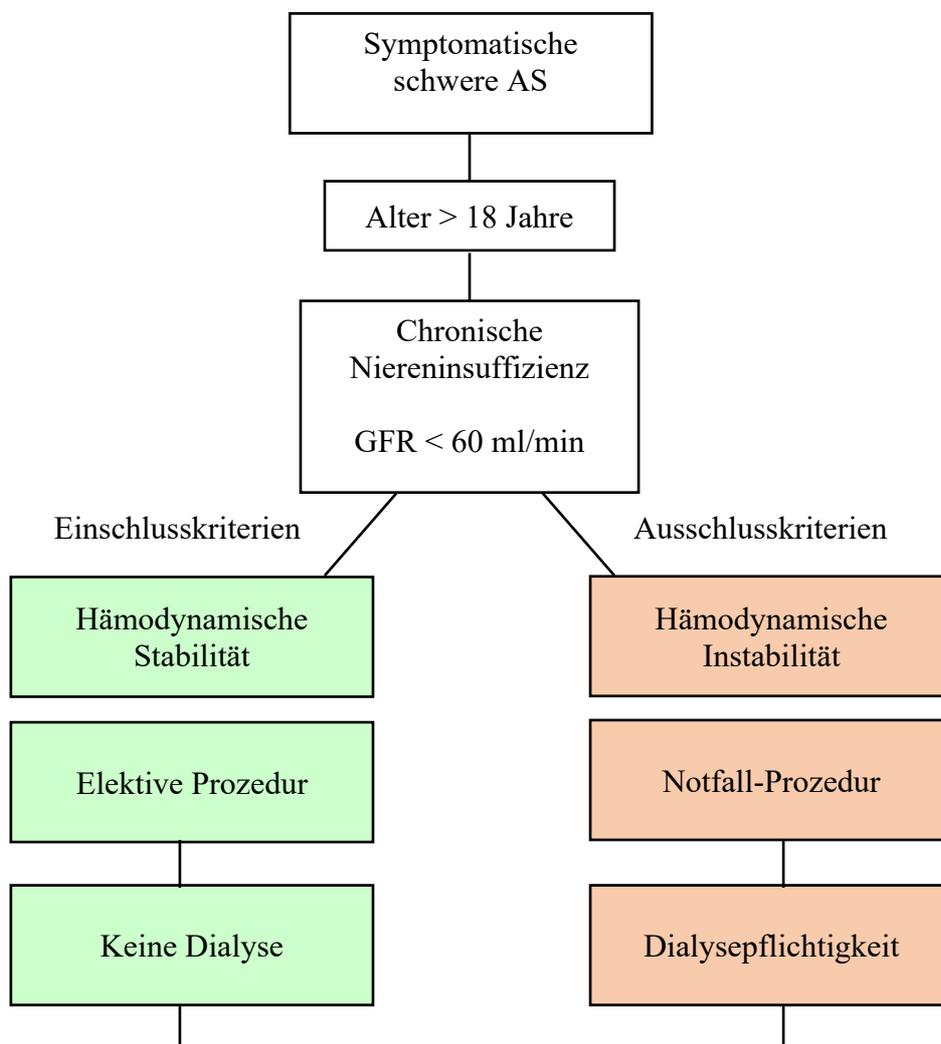




Abbildung 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien  
*AS Aortenklappenstenose, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, DK Dauerkatheter*

### 3.5 Datenerfassung

#### 3.5.1 Präprozedurale Daten

Die präprozedurale Datenerhebung umfasste eine ausführliche allgemeine- und Medikamentenanamnese, eine körperliche Untersuchung und die Erfassung des NYHA-Stadiums. Alle Patienten erhielten standardmäßig eine ausführliche Blutuntersuchung mit Blutbild, Gerinnungsstatus, Bestimmung der Leber- und Schilddrüsenwerte, sowie der renalen Retentionsparameter (Kreatinin, Cystatin C, GFR, Harnstoff, usw.), sowie die Entnahme einer Urinprobe für die Biobank (NGAL, Kreatinin, Albumin, Harnstoff). Außerdem erfolgte die Durchführung eines 24-Stunden-Sammelurins. Alle Patienten wurden einer präoperative Risikobewertung mittels EuroScore II und STS-Score unterzogen. Zur routinemäßigen apparativen Diagnostik gehörten ein EKG, eine TTE sowie (falls indiziert) eine TOE zur Bestimmung des Klappengradienten, der AÖF und der LVEF, eine EKG-getriggerte CT-Angiographie zur Beurteilung des Zugangsweges, des Anulusdiameters und der Kalklast.

#### 3.5.2 Periprozedurale Daten

Im Rahmen der periprozeduralen Datenerfassung erfolgte die Dokumentation des Zugangsweges, begleitender Interventionen (z.B. Koronarintervention/Stenting) sowie potentieller Komplikationen (z.B. Gefäßkomplikationen, Blutungen, Transfusionsbedarf, Schrittmacherpflichtigkeit). Aus den periprozeduralen Daten erfassten wir vor allem die durch die Anästhesie gemessenen Parameter aus der Blutgasanalyse (BGA), die Menge der verabreichten Flüssigkeit (peripher und durch das Renal Guard-System), Transfusionen und Furosemid sowie die Urinausscheidung. Außerdem wurden die hämodynamischen Messwerte aus der Links- (Druckverhältnisse im linken Ventrikel und in der Aorta) und Rechtsherzkatheteruntersuchung (Druckverhältnisse im kleinen Körperkreislauf) vor und nach der Implantation der Aortenklappe dokumentiert. Darüber hinaus wurde die Menge an Kontrastmittel, sowie die genaue Durchleuchtungszeit notiert.

#### 3.5.3 Postprozedurale Daten

Für die postprozeduralen Datenerhebung dokumentierten wir die täglichen Laborkontrollen mit Bestimmung des Blutbildes, der Herzenzyme, sowie der oben genannten Parameter inkl. der renalen Retentionsparameter. Am Folgetag der Operation erfolgte die Entnahme einer Urinprobe für die Biobank (u.a. zur NGAL-Bestimmung) und eine 24-Stunden-Sammelurin-Untersuchung wurde durchgeführt. Das postprozedurale TTE-Ergebnis, sowie das NYHA-Stadium vor Entlassung wurden dokumentiert.

Darüber hinaus wurden etwaige Komplikationen nach der TAVI (wie z.B. eine Schrittmacherpflichtigkeit oder Gefäßkomplikationen) erfasst.

### 3.6 Beschreibung der TAVI-Prozedur

Die TAVI-Prozedur findet in einem Hybrid-Operationssaal statt. Hier besteht im Notfall die Möglichkeit zur Konversion auf eine offene Herzoperation. In dem Saal befindet sich ein Katheterplatz mit einem Röntgen-C-Bogen für die Durchleuchtung. Zum Monitoring wird ein 3-Kanal-EKG und eine Sauerstoffsättigung an die Patienten angeschlossen. Außerdem erfolgt durch die Kollegen der Anästhesie eine Instrumentierung mittels arterieller Kanüle zum invasiven Blutdruck-Monitoring sowie die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK). In der Regel erfolgt die Prozedur in Analgosedierung sowie unter Heparinisierung (mit einer Ziel-Aktivierten Gerinnungszeit (activated clotting time- (ACT) von >250). Die favorisierte Punktionsstelle ist in der Regel die Femoralarterie.

Für die Erfassung der Parameter der Hämodynamik im linken Ventrikel und der Aorta wird ein Pigtail-Katheter verwendet. Über eine weitere Punktion an der V. jugularis interna wird durch die Kollegen der Anästhesie eine venöse Schleuse eingelegt, hierüber wird ein passagerer Schrittmacher in den rechten Ventrikel platziert, um das sogenannte „rapid pacing“ während der Ballonvalvoplastie bzw. Klappenimplantation zu erreichen. Unter Röntgen-Kontrolle wird die entsprechende Klappe im Annulus positioniert und implantiert. Anschließend erfolgt eine Angiographie, um eine mögliche paravalvuläre Leckage (PVL) zu identifizieren und ggf. mit einer erneuten Ballondilatation zu behandeln. Nach Entfernung der Katheter wird die Leiste mit dem Verschlusssystem verschlossen und es wird ein Druckverband angelegt.

### 3.7 Statistische Analysen

Für die vorliegende Subanalyse im Rahmen der Renal Guard-Studie wurden kontinuierliche Variablen durch den Median mit 25%/75%-Perzentil sowie durch einen Mittelwert +/- Standardabweichung beschrieben. Binäre Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Gruppenunterschiede wurden mit dem Mann-Whitney U Test und dem ANOVA-Test (kontinuierlich) untersucht oder mit dem  $\chi^2$ -Test (binär). Bei Hypothesentests zwischen stark variierenden Gruppengrößen wurde für binäre Variablen der exakte Fisher-Test verwendet (Vavilis et al., 2017).

Fehlende Werte wurden mit Hilfe des Paketes MICE imputiert (van Buuren und Groothuis-Oudshoorn, 2011).

Insgesamt wurden 100 imputierte Datensätze erstellt und die einzelnen Variablen mit der Methode Predictive Mean Matching (Little, 1988) vervollständigt. Die Variablen präprozeduraler Harnstoff und NGAL wurden aufgrund ihrer Verteilung logarithmiert imputiert.

Abhängig vom Endpunkt wurden lineare, logistische oder Cox-Regressionen berechnet. Um einer möglichen Überanpassung des Modells entgegenzuwirken, wurde die Firth-Korrektur für logistische und Cox-Regressionen angewandt (Firth, 1993). Dies wurde mit den Paketen logistf (Heinze und Schemper, 2002) und coxphf (Regression et al., 2020) umgesetzt.

Für alle Analysen wurde die R-Version 4.0.3 (2020-10-10) verwendet. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

### **3.8 Studienendpunkte**

Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines ANV nach TAVI, definiert nach VARC-2. Sekundäre Endpunkte wurden ebenfalls nach VARC-2 definiert und umfassten eine Erholung der Nierenfunktion, die 30-Tages- und 12-Monats-Mortalität, vorübergehende oder dauerhafte Dialysepflichtigkeit nach TAVI, vaskuläre Komplikationen, Blutungen, hämodynamische Parameter (RHK), die Dokumentation des NYHA-Stadiums, sowie der LVEF und PVL, rhythmologische Komplikationen, permanente Schrittmacherversorgung sowie andere TAVI-assoziierten Komplikationen (Konversion zur offenen Herzchirurgie).

## 4. Ergebnisse

Für die Renal Guard-Studie wurden insgesamt 100 Patienten, welche am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg mit einer TAVI versorgt wurden, rekrutiert. Der Zeitpunkt des Studien-Einschlusses war zwischen Januar 2017 und Oktober 2018. Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da diese ihre Einverständniserklärung vor Beginn der TAVI-Prozedur aus persönlichen Gründen zurückzogen. Nach Abschluss der Studie konnten bei insgesamt 98 Patienten die Daten analysiert werden (Renal Guard n=47, Kontrolle n=51). Alle Patienten wurden vor der Intervention von einem interdisziplinären Herzteam bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten visitiert und für die TAVI-Intervention evaluiert.

### 4.1 Klinische Basischarakteristika

Die klinischen Basischarakteristika aus den beiden Gruppen sind in Tabelle 5a aufgeführt. Das mittlere Alter lag bei  $81.34 \pm 5.7$  Jahren. Der logistische EuroScore II unseres Patientenkollektivs lag durchschnittlich bei  $13.85 \pm 10.57$ , wobei die Verteilung in den beiden Gruppen sehr ähnlich war. Das Verhältnis zwischen Mann und Frau war 51% zu 49% wobei in der Renal Guard-Gruppe 23 und in der Kontroll-Gruppe 28 Männer vertreten waren.

Bezüglich der Nierenfunktion lag der Mittelwert der GFR aller Patienten bei  $36.62 \pm 10.15$  ml/min und der Mittelwert des Serumkreatinins lag bei  $1.54 \pm 0.49$  mg/dl (Normwert: 0.55-1.02 mg/dl), wobei die Verteilung in den beiden Gruppen gleich war. Von den insgesamt 98 Patienten lag bei 36 (Renal Guard n=18, Kontrolle n=18) ein Diabetes mellitus als Grunderkrankung vor, etwa die Hälfte (49%) der Patienten litt unter Vorhofflimmern, 65% hatte eine Koronare Herzerkrankung und 20% eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

Tabelle 5a: Basischarakteristika Renal Guard - und Kontrollgruppe

	Gesamtkollektiv (n=98)	Renal Guard (n=47)	Kontrolle (n=51)	p-Wert
<i>Klinische Angaben</i>				
Alter (Jahren)	81.34 ± 5.70	81.72 ± 4.71	80.98 ± 6.50	0.520
Geschlecht männlich (%)	51 (52.04)	23 (48.94)	28 (54.90)	0.698
Bluthochdruck (%)	81 (82.65)	40 (85.11)	41 (80.39)	0.727
Koronare Herzerkrankung (%)	65 (66.33)	34 (72.34)	31 (60.78)	0.320
Z.n. PCI (%)	57 (58.16)	28 (59.57)	29 (56.86)	0.947
Z.n. Bypass-Op (%)	12 (12.24)	5 (10.64)	7 (13.73)	0.875
Diabetes mellitus (%)	36 (36.73)	18 (38.30)	18 (35.29)	0.922
Pulmonale Hypertonie (%)	5 (5.10)	4 (5.00)	1 (5.56)	0.409
Z.n. Schlaganfall(%)	10 (10.20)	7 (14.89)	3 (5.88)	0.255
pAVK (%)	20 (20.41)	10 (21.28)	10 (19.61)	1
Vorhofflimmern (%)	49 (50.00)	21 (44.68)	28 (54.90)	0.419
NYHA 0 (%)	2 (2.06)	1 (2.17)	1 (1.96)	1
NYHA I (%)	6 (6.19)	2 (4.35)	4 (7.84)	0.771
NYHA II (%)	14 (14.43)	8 (17.39)	6 (11.76)	0.618
NYHA III (%)	66 (68.04)	31 (67.39)	35 (68.63)	1
NYHA IV(%)	9 (9.28)	4 (8.70)	5 (9.80)	1
Logistic EuroScore (%)	13.85 ± 10.57	14.03 ± 9.91	13.68 ± 11.23	0.874
Gewicht (kg)	83.03 ± 18.48	85.92 ± 19.80	80.37 ± 16.93	0.152

<i>Präoperative Laborparameter</i>				
Serumkreatinin (mg/dl)	1.54 ± 0.49	1.58 ± 0.59	1.49 ± 0.36	0.351
GFR (ml/min)	36.62 ± 10.15	36.89 ± 10.71	36.38 ± 9.70	0.803
Harnstoff (mg/dl)	34.17 ± 16.88	30.67 ± 14.19	37.40 ± 18.51	0.102
Cystatin C (mg/l)	1.94 ± 0.62	1.94 ± 0.61	1.93 ± 0.63	0.984
NGAL (ng/ml)	96.27 ± 192.10	111.39 ± 213.98	82.33 ± 169.60	0.527
Pro-BNP (ng/l)	6170.83 ± 7705.58	4913.7 ± 6833.3	7330.2 ± 8312.1	0.163
Hämoglobin (g/dl)	11.63 ± 1.94	11.32 ± 1.86	11.91 ± 1.98	0.127
CRP (mg/l)	11.36 ± 22.24	10.66 ± 19.15	12.00 ± 24.92	0.767
Serumkalium (mmol/l)	4.35 ± 0.44	4.37 ± 0.43	4.33 ± 0.45	0.634
Serumnatrium (mmol/l)	139.05 ± 3.21	139.02 ± 3.18	139.08 ± 3.27	0.928
pH	7.40 ± 0.10	7.40 ± 0.12	7.39 ± 0.07	0.593
Kreatinin-Clearance	56.15 ± 37.87	57.70 ± 37.73	54.73 ± 38.08	0.765
<i>Echokardiographische Parameter Vor TAVI</i>				
LVEF (%)	49.30 ± 13.07	50.94 ± 12.18	47.80 ± 13.77	0.249
Aortenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	0.81 ± 0.34	0.76 ± 0.23	0.85 ± 0.42	0.221
Mittlerer Gradient Aortenklappe (mmHg)	33.84 ± 15.92	34.31 ± 16.43	33.42 ± 15.61	0.765

Z.n. Zustand nach, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI (percutaneous coronary intervention-PCI) perkutane Koronarintervention, NYHA New York Heart Association, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, NGAL Neutrophilengalactinase-assoziierte Lipocalin, pro-BNP natriuretisches Peptid Typ B, CRP C-reaktives Protein, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion

## 4.2 Prozedurale und postprozedurale Ergebnisse

Die prozeduralen Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen (5b,c) aufgeführt. Der favorisierte Zugangsweg für die Patienten war der transfemorale, welcher bei 90% (Renal Guard n=42, Kontrolle n=48) gewählt wurde. Ein transaxillärer Zugangsweg wurde bei drei Patienten aus der Renal Guard- und bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe angewandt und bei vier Patienten wurde die TAVI von transapikal implantiert (jeweils n=2). Es fiel eine ungleiche Verteilung der periprozedural verabreichten Transfusion von EKs zwischen den beiden Gruppen auf. Die Renal Guard-Gruppe erhielt mit 17.49% (n=8) signifikant häufiger EKs als die Kontrollgruppe mit 2.85% (n=1). Beide Gruppen erhielten insgesamt 193.27 ± 83.37 ml Kontrastmittel, wobei es diesbezüglich trotz Anwendung des Renal Guard-Systems keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab. Die Renal Guard-Gruppe hat periprozedural im Schnitt 28.83 ± 26.42 mg Furosemid verabreicht bekommen. Betrachtet man die hämodynamischen Parameter aus der RHK-Untersuchung, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen.

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs fällt auf, dass sich die hämodynamischen Parameter nach Implantation der Aortenklappe und Aufhebung der Stenose sofort deutlich verbesserten. Das Schlagvolumen (SV) steigerte sich von  $55.54 \pm 23.44$  ml vor TAVI auf  $63.50 \pm 28.96$  nach TAVI, ebenso wie das Herzzeitvolumen (cardiac output-CO), welches von  $4.1 \pm 1.3$  l/min auf  $4.5 \pm 1.8$  l/min anstieg. Der transaortale Peak-to-Peak (PP)-Gradient fiel von  $40.7 \pm 23.9$  mmHg auf  $3.3 \pm 3.1$  mmHg ab.

Tabelle 5b: Periprozedurale Ergebnisse Renal Guard - und Kontrollgruppe

	Gesamtkollektiv (n=98)	Renal Guard (n=47)	Kontrolle (n=51)	p-Wert
<i>Zugangsweg</i>				
Transfemorale (%)	90 (91.84)	42 (89.36)	48 (94.12)	0.624
Transaxillär (%)	4 (4.08)	3 (6.38)	1 (1.96)	0.552
Transapikal (%)	4 (4.08)	2 (4.26)	2 (3.92)	1
<i>Prozedurale Ergebnisse</i>				
Periprozedurale Bluttransfusion (%)	10 (9.87)	8 (17.49)	1 (2.85)	<b>0.045</b>
Kontrastmittelmenge (ml)	193.27 ± 83.37	199.12 ± 89.70	187.87 ± 77.29	0.566
Furosemid (mg)	28.83 ± 26.42	26.46 ± 20.96		
Totale Infusionsmenge RG-System (ml)	2276.62 ± 1312.21	2276.62 ± 1312.21		
<i>Hämodynamische Parameter Vor TAVI</i>				
LV-ESP (mmHg)	156.52 ± 28.96	158.86 ± 29.27	154.36 ± 28.74	0.482
LV-EDP (mmHg)	15.06 ± 7.82	15.94 ± 7.80	14.25 ± 7.81	0.326
AO-sys (mmHg)	117.53 ± 20.70	118.81 ± 22.16	116.35 ± 19.33	0.601
AO-dias (mmHg)	52.95 ± 13.29	54.30 ± 13.96	51.70 ± 12.61	0.394
AO-mean (mmHg)	76.95 ± 13.03	78.57 ± 14.81	75.45 ± 11.03	0.298
PP (mmHg)	40.70 ± 23.91	41.19 ± 26.19	40.24 ± 21.81	0.859
P mean (mmHg)	40.11 ± 17.49	40.45 ± 18.74	39.80 ± 16.41	0.862
P max (mmHg)	61.98 ± 33.30	58.30 ± 32.45	65.37 ± 33.78	0.432
Area (cm <sup>2</sup> )	0.71 ± 0.29	0.70 ± 0.29	0.73 ± 0.29	0.713
PAP sys (mmHg)	40.83 ± 16.14	42.26 ± 16.61	39.50 ± 15.63	0.502
PAP dias (mmHg)	16.52 ± 9.80	17.72 ± 9.78	15.41 ± 9.74	0.332
PAP mean (mmHg)	27.37 ± 13.64	28.32 ± 13.25	26.49 ± 13.99	0.597
PCW (mmHg)	15.94 ± 9.03	16.95 ± 9.06	15.00 ± 8.94	0.383
RA (mmHg)	8.62 ± 6.77	8.74 ± 6.46	8.51 ± 7.07	0.89
HR (/min)	72.35 ± 14.87	73.59 ± 13.50	71.21 ± 16.05	0.486
SV (ml)	55.54 ± 23.44	56.93 ± 23.60	54.26 ± 23.31	0.662
CO (L/min)	4.07 ± 1.32	4.20 ± 1.28	3.95 ± 1.36	0.463
<i>Nach TAVI</i>				
LV-ESP (mmHg)	131.47 ± 23.87	130.24 ± 21.89	132.60 ± 25.70	0.645
LV-EDP (mmHg)	16.66 ± 8.31	16.80 ± 8.99	16.52 ± 7.70	0.879
AO_sys (mmHg)	129.54 ± 26.08	127.68 ± 25.38	131.26 ± 26.80	0.532
AO dias (mmHg)	50.24 ± 11.50	49.53 ± 11.63	50.89 ± 11.43	0.586
AO mean (mmHg)	79.32 ± 15.88	79.09 ± 15.44	79.54 ± 16.40	0.896
PP max (mmHg)	3.27 ± 3.07	3.44 ± 3.14	3.12 ± 3.03	0.635
P mean (mmHg)	8.46 ± 4.06	7.96 ± 3.83	8.92 ± 4.25	0.241
P max (mmHg)	13.58 ± 8.41	13.02 ± 7.82	114.09 ± 8.92	0.623
Area (cm <sup>2</sup> )	2.28 ± 0.60	2.30 ± 0.62	2.27 ± 0.58	0.854
PAP sys (mmHg)	41.77 ± 16.48	40.76 ± 16.50	42.70 ± 16.48	0.642
PAP dias (mmHg)	17.06 ± 10.44	17.19 ± 10.20	16.94 ± 10.69	0.926

PAP_mean (mmHg)	27.51 ± 12.09	27.63 ± 12.32	27.39 ± 11.92	0.938
PCW (mmHg)	16.35 ± 8.58	16.05 ± 8.33	16.63 ± 8.82	0.804
RA (mmHg)	9.80 ± 7.16	9.71 ± 6.77	9.89 ± 7.54	0.921
HR (/min)	74.39 ± 17.01	73.98 ± 16.40	74.77 ± 17.65	0.838
SV (ml)	63.50 ± 28.96	65.62 ± 29.55	61.56 ± 28.37	0.588
CO (L/min)	4.54 ± 1.80	4.57 ± 1.78	4.51 ± 1.82	0.897

RG Renal Guard, LV-ESP endsystolischer Druck im linken Ventrikel, LV-EDP enddiastolischer Druck im linken Ventrikel, AO\_sys systolischer aortaler Druck, AO\_dias diastolischer aortaler Druck, AO\_mean aortaler Mitteldruck, PP Peak-to-peak Gradient, Area Öffnungsfläche, PAP pulmonalarterieller Druck, PAP\_sys systolischer pulmonalarterieller Druck, PAP\_dias diastolischer pulmonalarterieller Druck, PAP\_mean mittlerer pulmonalarterieller Druck, PCW pulmonalkapillärer Wedge-Druck, RA Druck im rechten Vorhof, SV Schlagvolumen, CO Herzzeitvolumen, HR Herzfrequenz

Die Komplikationen nach TAVI, welche als sekundäre Endpunkte benannt wurden, sind in der unten aufgeführten Tabelle zusammengefasst.

Bei insgesamt 7% des Gesamtkollektivs trat nach der TAVI eine Schrittmacherpflichtigkeit ein, wobei hiervon zwei (4.3%) in der Renal Guard- und fünf (9.8%) in der Kontroll-Gruppe vertreten waren. Gefäßkomplikationen traten bei insgesamt zehn Patienten auf, was 10.20% des Gesamtkollektivs ausmacht. Auch hier war insgesamt eine gleichmäßige Verteilung mit vier (8.5%) in der Renal Guard- und sechs (11.8%) in der Kontrollgruppe zu beobachten. Hervorzuheben ist, dass Katheter-assoziierte Komplikationen wie eine Makrohämaturie oder eine Harnwegsinfektion in der Renal Guard-Gruppe nicht häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe. Der postprozedurale C-reaktive Protein (CRP)-Spiegel nach TAVI war in beiden Gruppen ähnlich. Die 30-Tages-Sterblichkeit lag insgesamt bei 3.4% und auch hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Renal Guard-Gruppe: 2.7% und Kontrollgruppe: 3.9%; p=1). Bei Betrachtung der 12-Monats-Sterblichkeit nach TAVI lag diese in der Renal Guard-Gruppe bei 2.7% und in der Kontrollgruppe bei 5.9%, wobei sich auch hier bei einem p=0.79 statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufzeigte.

In Bezug auf die Laborparameter und Biomarker (Kreatinin, GFR, Harnstoff, Cystatin C, NGAL) zeigte sich auch nach dem Eingriff kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 5c: Postprozedurale Ergebnisse Renal Guard- und Kontrollgruppe

	Gesamtkollektiv (n=98)	Renal Guard (n=47)	Kontrolle (n=51)	p-Wert
<i>Komplikationen</i>				
Schrittmacherimplantation (%)	7 (7.14)	2 (4.3)	5 (9.8)	0.501
Gefäßkomplikation (%)	10 (10.20)	4 (8.5)	6 (11.8)	0.843
Neu aufgetretenes VHF (%)	4 (4.35)	4 (8.5)	2 (4.0)	0.633
Postprozedurale Bluttransfusion (%)	10 (9.73)	4 (9.5)	5 (9.9)	1
30-Tages Mortalität (%)	3 (3.35)	1 (2.7)	2 (3.9)	1
12-Monats-Mortalität (%)	4 (4.4)	1 (2.7)	3 (5.9)	0.79
<i>Dauerkatheter-assoziierte Komplikationen</i>				
Harnwegsinfektion (%)	10 (10.2)	3 (7.4)	7 (12.8)	0.603
Makrohämaturie (%)	1 (1.0)	1 (2.2)	0 (0)	0.967
<i>Echokardiographische Parameter Nach TAVI</i>				
LVEF (%)	51.6 ± 12.0	52.0 ± 11.1	51.1 ± 12.9	0.73
Mittlerer Gradient Aortenklappe (mmHg)	8.4 ± 7.7	8.5 ± 9.2	8.3 ± 6.0	0.903

Paravalvuläre Leckage >mild (%)	1 (1.14)	0 (0.25)	1 (1.96)	1
<i>Laborparameter Nach TAVI</i>				
Serumkreatinin max. 7 d (mg/dl)	1.74 ± 0.76	1.78 ± 0.79	1.71 ± 0.74	0.614
GFR min. 7 d (ml/min)	34.74 ± 13.04	34.22 ± 12.76	35.21 ± 13.40	0.716
Serumharnstoff max. 7 d (mg/dl)	34.66 ± 18.68	33.25 ± 17.88	35.96 ± 19.47	0.484
Cystatin C (mg/l)	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.9	0.977
NGAL (ng/ml)	115.22 ± 195.67	118.3 ± 212.4	112.4 ± 180.0	0.901
CRP max. 7 d (mg/dl)	85.04 ± 62.81	86.30 ± 67.59	83.88 ± 58.69	0.852
Hämoglobin min. 7 d (g/dl)	8.8 ± 1.4	8.6 ± 1.2	8.9 ± 1.5	0.278
<i>Weitere postprozedurale Ergebnisse</i>				
Gewicht d1 postop (kg)	83.46 ± 19.22	82.93 ± 19.33	85.81 ± 18.86	0.626
Gewicht bei Entlassung (kg)	81.54 ± 16.91	81.26 ± 17.02	82.79 ± 16.57	0.777

VHF Vorhofflimmern, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, max. 7 d maximaler Wert innerhalb von 7 Tagen, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, d1 erster postprozeduraler Tag

### 4.3 Inzidenz des akuten Nierenversagens

Von den 98 Patienten trat das ANV nach TAVI nach den oben genannten VARC-2-Kriterien bei insgesamt 18 Patienten (18.37%) auf. Hiervon waren 10 (21.3%) Patienten in der Renal Guard – und acht (15.7%) Patienten in der Kontrollgruppe, was keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt. Die Mehrheit der Patienten entwickelte ein ANV gemäß Stadium 1 (Renal Guard n=8 (80% der ANV), Kontrolle n=7 (87.5% der ANV)). Bei einem Patienten in der Renal Guard-Gruppe trat ein ANV gemäß Stadium 2 auf, und ein Patient in jeder der beiden Gruppen erlitt ein ANV gemäß Stadium 3 (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2).

Tabelle 6: Ergebnisse ANV nach VARC-2 Renal Guard - und Kontrollgruppe

	<b>Gesamtkollektiv (n=98)</b>	<b>Renal Guard (n=47)</b>	<b>Kontrolle (n=51)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ANV Gesamt</b>	18 (18.37)	10 (21.28)	8 (15.69)	0.651
<b>ANV Stadium 0 (%)</b>	80 (81.63)	37 (78.72)	43 (84.31)	-
<b>ANV Stadium 1 (%)</b>	15 (15.31)	8 (17.02)	7 (13.73)	-
<b>ANV Stadium 2 (%)</b>	1 (1.02)	1 (2.13)	0 (0)	-
<b>ANV Stadium 3(%)</b>	2 (2.04)	1 (2.13)	1 (1.96)	-

ANV akutes Nierenversagen

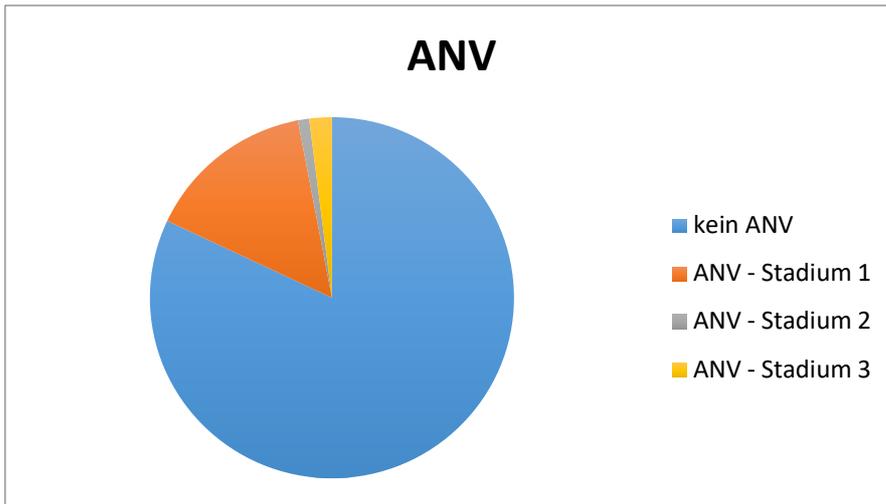


Abbildung 2: Verteilung der ANV-Stadien  
ANV akutes Nierenversagen

Nach Vorlage der Ergebnisse erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen (Gruppe 1: kein ANV und Gruppe 2: ANV) und diese beiden Gruppen wurden zunächst anhand der Basischarakteristika miteinander verglichen (siehe Tabelle 7a).

Bezüglich der Komorbiditäten fällt auf, dass die Patienten mit einer pAVK signifikant häufiger ein ANV entwickelt haben (ANV n=7 (38.89%), kein ANV n=13 (16.25); p=0.049). Im Hinblick auf andere Grunderkrankungen, wie einem Diabetes mellitus, einer Koronaren Herzerkrankung und einem Bluthochdruck zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Betrachtet man die präprozeduralen Ausgangswerte, so lag der Mittelwert der GFR bei den Patienten ohne ANV bei  $37.16 \pm 9.66$  ml/min und bei denen mit ANV bei  $34.23 \pm 12.12$  ml/min. Der Serumkreatininwert war mit  $1.85 \pm 0.82$  mg/dl bei den Patienten, die ein ANV entwickelt haben, signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ohne ANV mit  $1.47 \pm 0.34$  mg/dl (p=0.002). Der Wert für den Serumharnstoff lag bei den Patienten mit ANV im Mittel bei  $41.19 \pm 16.78$  mg/dl und bei denen ohne ANV bei  $32.59 \pm 16.57$  mg/dl. Der Cystatin C- Mittelwert lag bei denen ohne ANV bei  $1.88 \pm 0.57$  mg/l im Vergleich zur ANV-Gruppe mit  $2.17 \pm 0.74$  mg/l. In den Untersuchungen vom Cystatin C aus dem Serum sowie vom NGAL aus dem Urin zeichneten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen ab. In der ANV-Gruppe waren zwölf Männer und sechs Frauen vertreten.

Tabelle 7a: Basischarakteristika akutes Nierenversagen (ANV) und kein akutes Nierenversagen (kein ANV)

	Gesamtkollektiv (n=98)	kein ANV (n=80)	ANV (n=18)	p-Wert
<i>Klinische Angaben</i>				
Alter (Jahren)	81.34 ± 5.70	81.42 ± 5.85	80.94 ± 5.12	0.748
Geschlecht männlich (%)	51 (52.04)	39 (48.75)	12 (66.67)	0.199
Bluthochdruck (%)	81 (82.65)	64 (80.00)	17 (94.44)	0.185
Koronare Herzerkrankung (%)	65 (66.33)	51 (63.75)	14 (77.78)	0.408
Z.n. PCI (%)	57 (58.16)	44 (55.00)	13 (72.22)	0.2
Z.n. Bypass-OP (%)	12 (12.24)	8 (10.00)	4 (22.22)	0.225
Diabetes mellitus (%)	36 (36.73)	29 (36.25)	7 (38.89)	1
Pulmonale Hypertonie (%)	5 (5.10)	4 (5.00)	1 (5.56)	1
Z.n. Schlaganfall (%)	10 (10.20)	9 (11.25)	1 (5.56)	0.683

pAVK (%)	20 (20.41)	13 (16.25)	7 (38.89)	<b>0.049</b>
Vorhofflimmern (%)	49 (50.00)	36 (45.00)	13 (72.22)	0.066
Logistic EuroScore (%)	13.85 ± 10.57	13.33 ± 10.19	16.17 ± 12.14	0.304
Gewicht (kg)	83.03 ± 18.48	82.65 ± 19.21	84.72 ± 15.14	0.672
<i>Präoperative Laborparameter</i>				
Serumkreatinin (mg/dl)	1.54 ± 0.49	1.47 ± 0.34	1.85 ± 0.82	<b>0.002</b>
GFR (ml/min)	36.62 ± 10.15	37.16 ± 9.66	34.23 ± 12.12	0.267
Harnstoff (mg/dl)	34.17 ± 16.88	32.59 ± 16.57	41.19 ± 16.78	0.07
Cystatin C (mg/l)	1.94 ± 0.62	1.88 ± 0.57	2.17 ± 0.74	0.134
NGAL (ng/ml)	96.27 ± 192.10	92.55 ± 183.95	112.80 ± 228.80	0.723
Pro-BNP (ng/l)	6170.83 ± 7705.58	5510.81 ± 7004.35	9107.24 ± 9906.03	0.134
Hämoglobin (g/dl)	11.63 ± 1.94	11.74 ± 1.88	11.13 ± 2.17	0.226
CRP (mg/l)	11.36 ± 22.24	11.32 ± 23.28	11.50 ± 17.42	0.976
Serumkalium (mmol/l)	4.35 ± 0.44	4.30 ± 0.37	4.56 ± 0.62	0.042
Serumnatrium (mmol/l)	139.05 ± 3.21	139.10 ± 3.25	138.83 ± 3.11	0.754
pH	7.40 ± 0.10	7.40 ± 0.10	7.38 ± 0.08	0.536
Kreatinin-Clearance	56.15 ± 37.87	56.31 ± 38.08	55.44 ± 36.99	0.949

ANV akutes Nierenversagen, Z.n. Zustand nach, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI perkutane Koronarintervention, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, NGAL Neutrophilengelatinase-assoziierte Lipocalin, pro-BNP natriuretisches Peptid Typ B, CRP C-reaktives Protein

In der unten aufgeführten Tabelle 7b sind die prozeduralen Ergebnisse der Patienten mit und ohne ANV gegenübergestellt. Von den 90 Patienten mit dem Zugangsweg über die Femoralarterie waren 15 in der ANV-Gruppe vertreten und 75 in der Gruppe ohne ANV. Die vier Patienten mit transaxillärem Zugangsweg erlitten kein ANV.

Die Patienten mit transapikalem Zugangsweg erlitten signifikant häufiger ein ANV (kein ANV n=1 (1.25%), ANV n= 3 (16.67%); p=0.019).

Betrachtet man beide Gruppen, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtmenge an verabreichtem Kontrastmittel (Gesamtmenge: 193.3 ± 83.4 ml, kein ANV: 196.60 ± 87.86 und ANV: 178.48 ± 58.51; p=0.447).

Beim Vergleich der hämodynamischen Werte zeigte sich, dass der LV-EDP (ANV: 17.65 ± 6.20 mmHg; kein ANV: 16.43 ± 8.72 mmHg), die Herzfrequenz (ANV: 81.34 ± 19.94/min; kein ANV: 72.83 ± 15.98/min) und der mittlere pulmonal arterielle Druck (ANV: 30.83 ± 14.77 mmHg; kein ANV: 26.76 ± 11.33 mmHg) in der Gruppe mit Nierenversagen nach TAVI mehr angestiegen sind und das Herzzeitvolumen in der ANV-Gruppe (4.05 ± 2.02 L/min) geringer angestiegen ist als in der Gruppe ohne ANV (4.65 ± 1.73 L/min). Insgesamt zeigte sich jedoch hierfür keine statistische Signifikanz.

Bezüglich der verabreichten Infusionsmenge, sowie Furosemid-Dosis zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (ANV: 2293.4 ± 1316.0 ml Infusion, 28.5 ± 26.2 mg Furosemid; kein ANV: 2202.2 ± 1304.6 ml Infusion, 30.5 ± 27.7 mg Furosemid; p=0.828-0.838).

Tabelle 7b: Periprozedurale Ergebnisse akutes Nierenversagen (ANV) und kein akutes Nierenversagen (kein ANV)

	Gesamtkollektiv (n=98)	kein ANV (n=80)	ANV (n=18)	p-Wert
<i>Zugangsweg</i>				
Transfemoral (%)	90 (91.84)	75 (93.75)	15 (83.33)	0.16
Transaxillär (%)	4 (4.08)	4 (5.00)	0 (0)	1
Transapikal (%)	4 (4.08)	1 (1.25)	3 (16.67)	<b>0.019</b>
<i>Prozedurale Ergebnisse</i>				

Periprozedurale Bluttransfusion (%)	10 (9.87)	6 (7.95)	3 (18.44)	0.256
Kontrastmittelmenge (ml)	193.27 ± 83.37	196.60 ± 87.86	178.48 ± 58.51	0.447
Furosemid (mg)	28.83 ± 26.42	28.45 ± 26.15	30.49 ± 27.72	0.828
Totale Infusionsmenge RG-System (ml)	2276.62 ± 1312.21	2293.42 ± 1316.01	2202.18 ± 1304.56	0.838
<i>Hämodynamische Parameter Vor TAVI</i>				
LV-ESP (mmHg)	156.52 ± 28.96	158.41 ± 28.68	148.11 ± 29.27	0.231
LV-EDP (mmHg)	15.06 ± 7.82	15.26 ± 8.02	14.16 ± 6.92	0.643
AO-sys (mmHg)	117.53 ± 20.70	117.88 ± 20.50	115.97 ± 21.98	0.743
AO-dias (mmHg)	52.95 ± 13.29	52.82 ± 13.83	53.51 ± 10.82	0.855
AO-mean (mmHg)	76.95 ± 13.03	77.01 ± 12.85	76.68 ± 14.12	0.927
PP (mmHg)	40.70 ± 23.91	41.56 ± 23.70	36.86 ± 24.63	0.579
P mean (mmHg)	40.11 ± 17.49	41.37 ± 17.24	34.49 ± 17.64	0.231
Pmax (mmHg)	61.98 ± 33.30	63.79 ± 33.46	54.00 ± 31.79	0.36
Area (cm <sup>2</sup> )	0.71 ± 0.29	0.72 ± 0.28	0.69 ± 0.33	0.799
PAP sys (mmHg)	40.83 ± 16.14	40.55 ± 15.74	42.06 ± 18.02	0.769
PAP dias (mmHg)	16.52 ± 9.80	15.81 ± 9.14	19.69 ± 11.98	0.226
PAP mean (mmHg)	27.37 ± 13.64	27.00 ± 13.26	29.01 ± 15.34	0.659
PCW (mmHg)	15.94 ± 9.03	15.88 ± 8.55	16.18 ± 11.08	0.921
RA (mmHg)	8.62 ± 6.77	8.29 ± 6.60	10.11 ± 7.41	0.394
HR (/min)	72.35 ± 14.87	72.36 ± 14.85	72.33 ± 15.31	0.486
SV (ml)	55.54 ± 23.44	55.74 ± 23.51	54.66 ± 23.24	0.896
CO (L/min)	4.07 ± 1.32	4.11 ± 1.33	3.89 ± 1.31	0.647
<i>Nach TAVI</i>				
LV-ESP (mmHg)	131.47 ± 23.87	132.50 ± 24.11	126.90 ± 22.78	0.401
LV-EDP (mmHg)	16.66 ± 8.31	16.43 ± 8.72	17.65 ± 6.20	0.611
AO sys (mmHg)	129.54 ± 26.08	130.08 ± 27.14	127.17 ± 21.17	0.676
AO dias (mmHg)	50.24 ± 11.50	49.80 ± 11.22	52.17 ± 12.83	0.44
AO mean (mmHg)	79.32 ± 15.88	79.40 ± 16.44	79.00 ± 13.49	0.926
PP max (mmHg)	3.27 ± 3.07	3.16 ± 2.93	3.79 ± 3.68	0.474
P mean (mmHg)	8.46 ± 4.06	8.56 ± 4.03	8.00 ± 4.30	0.598
P max (mmHg)	13.58 ± 8.41	13.49 ± 8.45	13.97 ± 8.07	0.893
Area (cm <sup>2</sup> )	2.28 ± 0.60	2.27 ± 0.60	2.33 ± 0.59	0.77
PAP sys (mmHg)	41.77 ± 16.48	40.89 ± 15.50	45.66 ± 20.09	0.386
PAP dias mmHg)	17.06 ± 10.44	16.40 ± 9.72	20.03 ± 12.94	0.289
PAP mean (mmHg)	27.51 ± 12.09	26.76 ± 11.33	30.83 ± 14.77	0.299
PCW (mmHg)	16.35 ± 8.58	16.22 ± 8.17	16.94 ± 10.29	0.815
RA (mmHg)	9.80 ± 7.16	9.49 ± 7.01	11.21 ± 7.74	0.464
HR (/min)	74.39 ± 17.01	72.83 ± 15.98	81.34 ± 19.94	0.077
SV (ml)	63.50 ± 28.96	64.04 ± 27.94	61.13 ± 33.36	0.775
CO (L/min)	4.54 ± 1.80	4.65 ± 1.73	4.05 ± 2.02	0.319

*ANV akutes Nierenversagen, RG Renal Guard, LV-ESP endsystolischer Druck im linken Ventrikel, LV-EDP enddiastolischer Druck im linken Ventrikel, AO\_sys systolischer aortaler Druck, AO\_dias diastolischer aortaler Druck, AO\_mean aortaler Mitteldruck, PP Peak-to-peak Gradient, Area Öffnungsfläche, PAP pulmonalarterieller Druck, PAP\_sys systolischer pulmonalarterieller Druck, PAP\_dias diastolischer pulmonalarterieller Druck, PAP\_mean mittlerer pulmonalarterieller Druck, PCW pulmonalkapillärer Wedge-Druck, RA Druck im rechten Vorhof, SV Schlagvolumen, CO Herzzeitvolumen, HR Herzfrequenz*

Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die im Laufe des stationären Aufenthaltes ein ANV entwickelt haben und vergleicht diese in Bezug auf die postprozeduralen Komplikationen mit denen ohne ANV, dann zeigt sich, dass diese postprozedural signifikant häufiger Blutkonserven (EKs) erhielten (Gesamtkollektiv n=10 (9.73%), ANV n=5 (25.32%) vs. kein ANV n=5 (6.23%); p=0.035). Hinsichtlich anderer Komplikationen wie neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF), einer Makrohämaturie oder Harnwegsinfektionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In Bezug auf die 30-Tages Mortalität (kein ANV n=0 und ANV n=3;

p=0.009) und die 12-Monats-Mortalität (kein ANV n=0 und ANV n=4; p<0.001) zeichnet sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe ohne ANV ab (siehe Tabelle 7c).

Tabelle 7c: Postprozedurale Ergebnisse akutes Nierenversagen (ANV) und kein akutes Nierenversagen (kein ANV)

	Gesamtkollektiv (n=98)	kein ANV (n=80)	ANV (N=18)	p-Wert
<i>Komplikationen</i>				
Schrittmacherimplantation (%)	7 (7.14)	5 (6.25)	2 (11.11)	0.609
Gefäßkomplikation (%)	10 (10.20)	9 (11.25)	1 (5.56)	0.683
Neu aufgetretenes VHF (%)	6 (6.14)	5 (5.89)	1 (7.21)	0.864
Harnwegsinfektion (%)	10 (10.21)	7 (9.37)	3 (13.92)	0.682
Makrohämaturie (%)	1 (1.04)	0 (0)	1 (5.88)	0.177
Postprozedurale Bluttransfusion (%)	10 (9.73)	5 (6.23)	5 (25.32)	<b>0.035</b>
30-Tages Mortalität (%)	3 (3.35)	0	3 (16.67)	<b>0.009</b>
12-Monats-Mortalität (%)	4 (4.43)	0	4 (22.22)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Postprozedurale Laborparameter</i>				
Serumkreatinin max. 7 d (mg/dl)	1.74 ± 0.76	1.53 ± 0.38	2.71 ± 1.21	<b>&lt;0.001</b>
GFR min. 7 d (ml/min)	34.74 ± 13.04	37.10 ± 11.92	24.24 ± 12.85	<b>&lt;0.001</b>
Serumharnstoff max. 7 d (mg/dl)	34.66 ± 18.68	29.49 ± 9.70	57.67 ± 29.41	<b>&lt;0.001</b>
Cystatin C (mg/l)	1.96 ± 0.91	1.83 ± 0.75	2.55 ± 1.26	<b>0.032</b>
NGAL (ng/ml)	115.22 ± 195.67	97.29 ± 160.74	195.04 ± 298.24	0.126
CRP max. 7 d (mg/dl)	85.04 ± 62.81	70.53 ± 47.29	149.59 ± 81.77	<b>&lt;0.001</b>
Hämoglobin min. 7 d (g/dl)	8.76 ± 1.37	8.91 ± 1.33	8.13 ± 1.38	<b>0.041</b>
<i>Weitere postprozedurale Ergebnisse</i>				
Gewicht d1 postop (kg)	83.46 ± 19.22	82.93 ± 19.33	85.81 ± 18.86	0.626
Gewicht bei Entlassung (kg)	81.54 ± 16.91	81.26 ± 17.02	82.79 ± 16.57	0.777

ANV akutes Nierenversagen, VHF Vorhofflimmern, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, max. 7 d maximaler Wert innerhalb von 7 Tagen, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, d1 erster postprozeduraler Tag

Im Hinblick auf die Ergebnisse der postprozeduralen Laborparameter zeigte sich neben den gängigen Parametern wie Serumkreatinin, der GFR und dem Serumharnstoff auch ein signifikanter Unterschied im Cystatin C-Wert in der ANV-Gruppe, welcher mit  $2.55 \pm 1.26$  mg/l höher lag als in der Gruppe ohne ANV mit  $1.83 \pm 0.75$  mg/l (p=0.032). Außerdem fiel auf, dass die Gruppe mit ANV im Vergleich zu der Gruppe ohne ANV einen signifikant höheren CRP-Wert aufzeigte (ANV:  $149.59 \pm 81.77$  mg/dl; kein ANV:  $70.53 \pm 47.29$  mg/dl, p=<0.001).

In dem Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied in den präoperativen NGAL-Werten zwischen der Gruppe mit und ohne ANV ermittelt werden (kein ANV:  $92.55 \pm 183.95$  ng/ml und ANV:  $112.80 \pm 228.80$  ng/ml; p=0.723) (siehe Tabelle 7a).

Postprozedurale Biomarker-Analysen aus dem Urin zeigten, dass die Patienten mit ANV zwar numerisch höhere NGAL-Spiegel nach TAVI aufwiesen als die Gruppe ohne ANV (ANV:  $195.0 \pm 298.2$  ng/ml und kein ANV:  $97.3 \pm 160.7$  ng/ml), dies war jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0.126). Bei nur drei von insgesamt 13 (23.1%) Proben zeigte sich ein relevant erhöhter NGAL-Wert (>150 ng/ml) (siehe Abbildung 3).

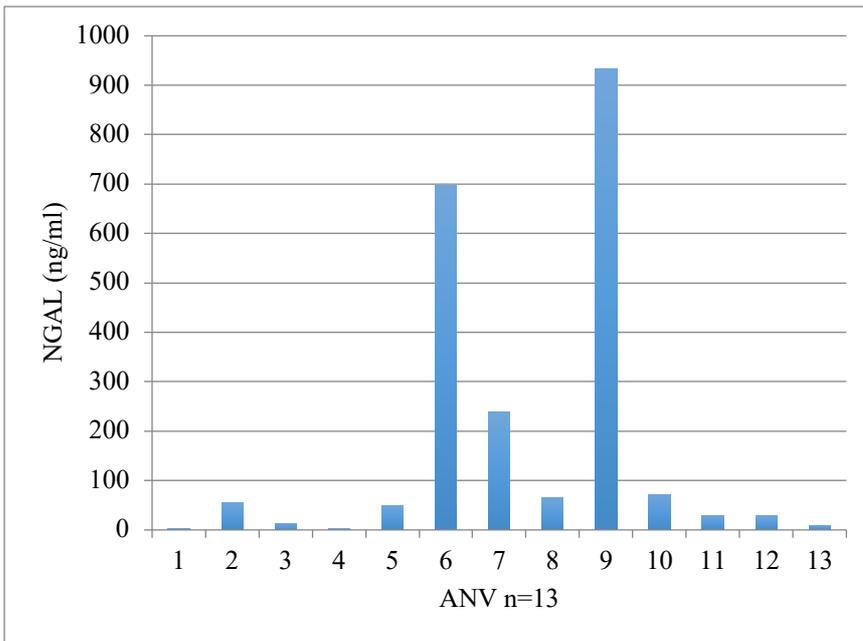


Abbildung 3: NGAL (ng/ml) in der ANV-Gruppe  
 NGAL Neutrophilengalactinase-assoziierte Lipocalin, ANV akutes Nierenversagen

Bei der Analyse der uns vorliegenden Urinproben der Patienten aus der ANV-Gruppe zeigte sich präoperativ bei sieben von den 16 vorhandenen Proben keine relevante Proteinurie, weitere sechs Patienten wiesen lediglich eine Mikroalbuminurie auf. Bei nur insgesamt drei (18.8%) zeigte sich eine Makroalbuminurie (siehe Abbildung 4).

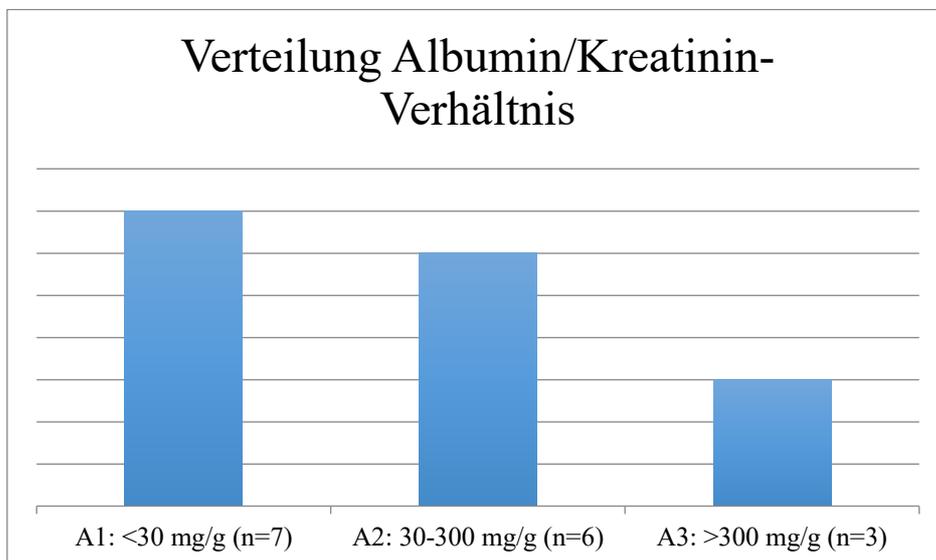


Abbildung 4: Verteilung Präoperatives Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin (UACR) in der ANV-Gruppe (Milik und Hryniewicz, 2014)  
 UACR Albumin/Kreatinin-Verhältnis, ANV akutes Nierenversagen

Als weiteren Parameter betrachteten wir die Fraktionelle Natriumexkretion. Hierfür lagen uns 13 Proben aus der ANV-Gruppe vor. Bei der Mehrzahl der Patienten (91%) lag, anhand der Betrachtung dieses Wertes, eine prärenale Genese des ANV vor.

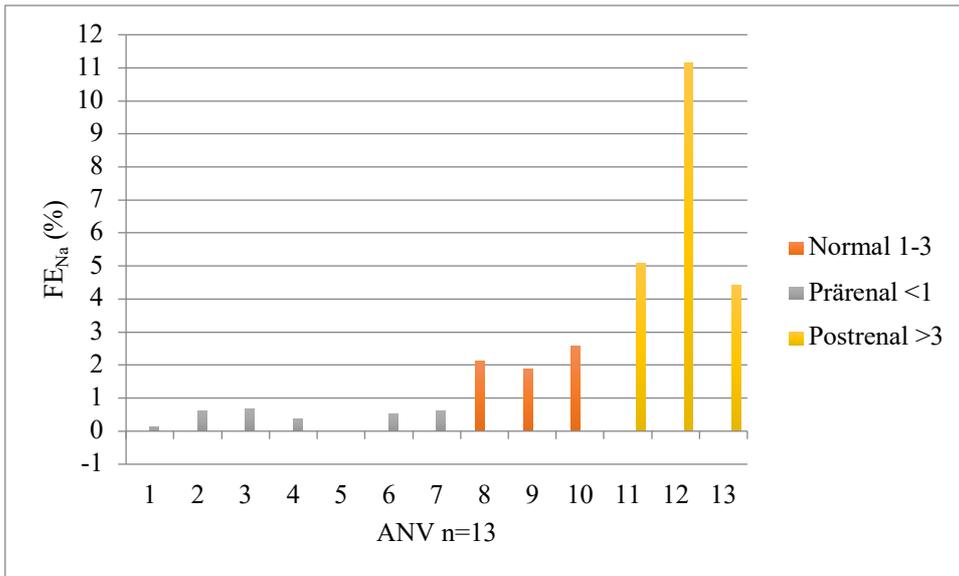


Abbildung 5a: Fraktionelle Natriumexkretion (FE<sub>Na</sub>)  
 FE<sub>Na</sub> Fraktionelle Natriumexkretion, ANV akutes Nierenversagen

Zur Bestimmung der Fraktionellen Harnstoffexkretion lagen uns aus der ANV-Gruppe insgesamt 12 Proben vor. Hier konnte aufgezeigt werden, dass nur bei drei (25%) Patienten ein FE<sub>Urea</sub>-Wert von >50% berechnet wurde, was in diesen Fällen für ein intrarenales Nierenversagen spricht (siehe Abbildung 5).

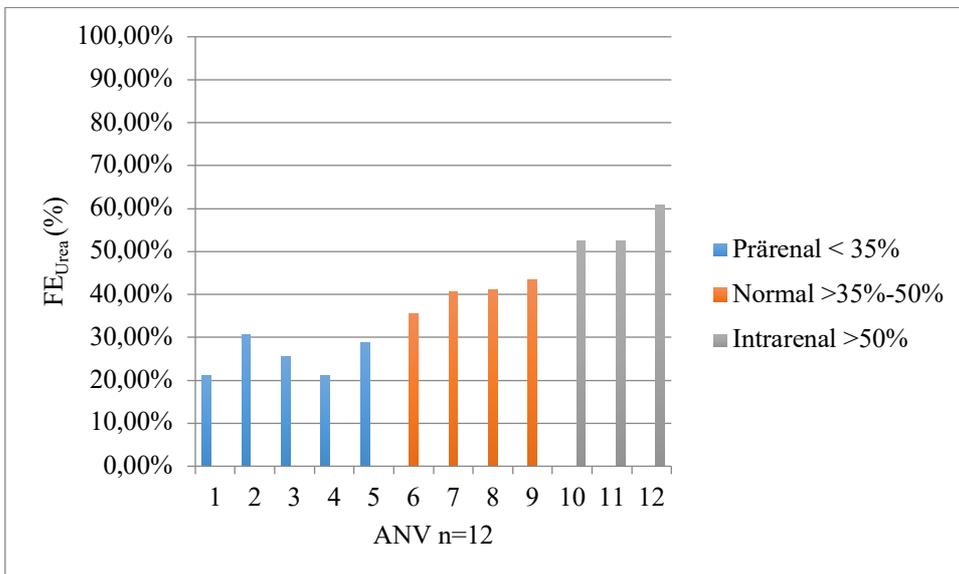


Abbildung 5b: Fraktionelle Harnstoffexkretion (FE<sub>Urea</sub>)  
 FE<sub>Urea</sub> Fraktionelle Harnstoffexkretion, ANV akutes Nierenversagen

#### 4.4 Erholung der Nierenfunktion

In unserer Studie zeigte sich bei allen Patienten, die ein ANV erlitten haben (ANV n=18) bei 13 Patienten (72%) bereits zum Entlassungszeitpunkt eine Erholung der Nierenfunktion (siehe Abbildung 6).

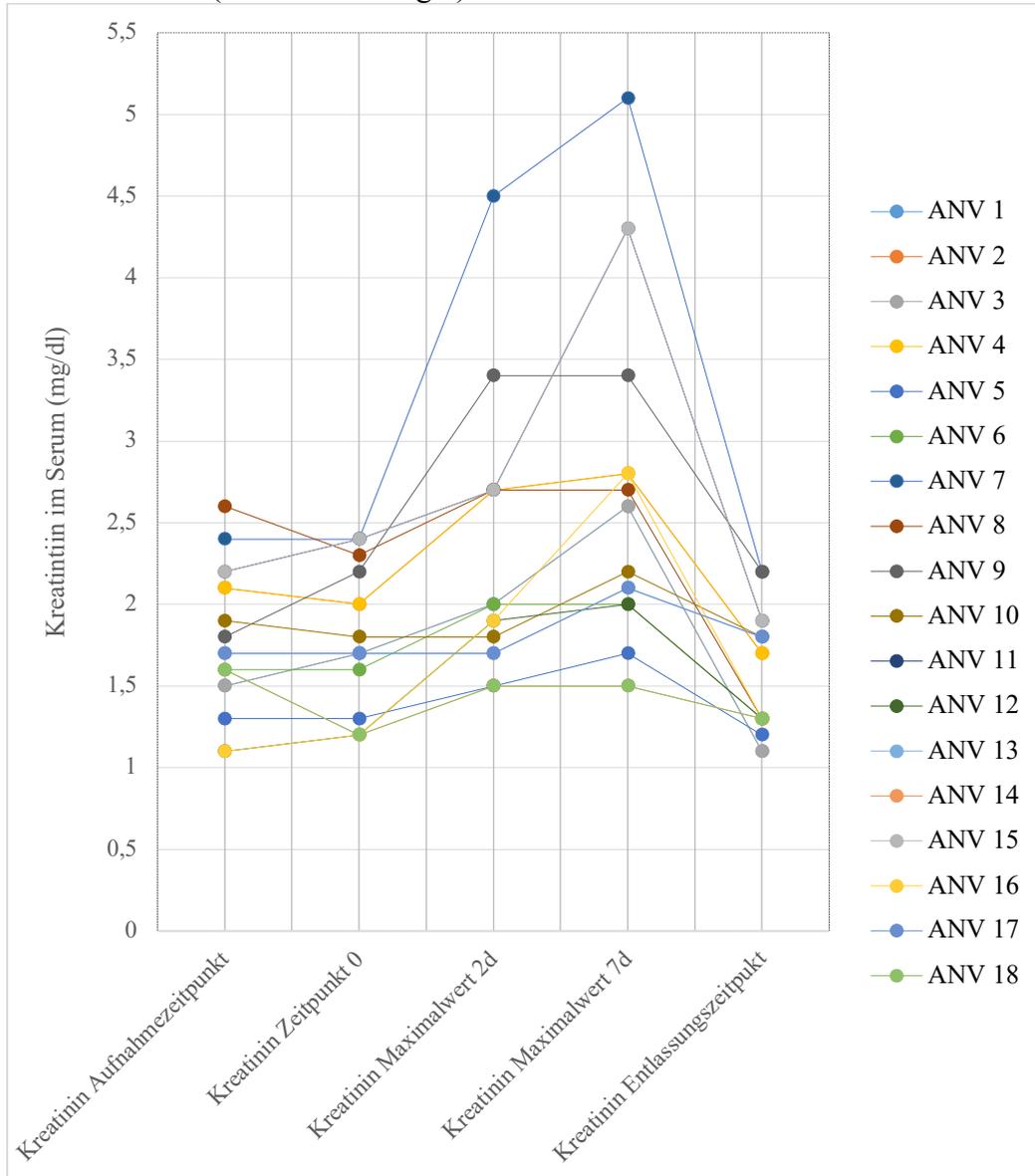


Abbildung 6: Verlauf Kreatininwerte der ANV-Gruppe  
ANV akutes Nierenversagen

## 5. Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand einer Literaturrecherche auf die Inzidenz, Diagnostik und Genese sowie Früherkennung des ANV nach Interventionen bzw. Operationen analysiert und diskutiert.

Orientiert hat sich unsere Studie an dem Studiendesign von Barbanti et al. aus dem Jahr 2015. In diese Studie wurden insgesamt 112 Patienten eingeschlossen, von denen ein großer Anteil als Ausgangswert eine normwertige Nierenfunktion aufwies (Serumkreatinin-Ausgangswert Renal Guard: 1.0 (0.85-1.15) mg/dl vs. Kontrolle: 0.97 (0.83-1.16) mg/dl;  $p=0.357$ ) (Barbanti et al., 2015). Die Studie zeigte im Vergleich zu unserer Studie ein signifikant selteneres Auftreten des ANV in der Renal Guard-Gruppe (RR: 0.21;  $p=0.014$ ). Die Inzidenz von ANV betrug 5.4% in der Renal Guard- und 25.2% in der Kontrollgruppe, wobei sich der Serumkreatinin-Ausgangswert in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied (Barbanti et al., 2015). Insgesamt war die Inzidenz von ANV in unserer Population mit 21.3% in der Renal Guard-Gruppe und 15.7% in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Population von Barbanti et al. (25.2%) niedriger, obwohl unsere Patienten zu Studienbeginn eine stärker eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen (mittlere GFR vom Gesamtkollektiv in unserer Studie:  $36.62 \pm 10.15$  ml/min). Die Inzidenz von ANV in unserem Gesamtkollektiv belief sich auf 18.4%.

Es ist bekannt, dass generell die Komplikationsraten nach TAVI im Laufe der Jahre deutlich zurückgegangen sind, was auf die Weiterentwicklung der TAVI-Prothesen und Implantationstechniken, aber auch auf die Veränderung der Patientenkollektive hinsichtlich des perioperativen Risikos zurückzuführen ist (Arora et al., 2018, Winter et al., 2020). Ein Grund für die relativ geringere Inzidenz von ANV in unserer Studie könnte also der Rekrutierungszeitpunkt sein. Dieser lag in der Studie von Barbanti et al. etwa zwei Jahre früher.

Im Rahmen unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Patienten, die ein Nierenversagen entwickelt haben, sich im Stadium 1 nach VARC-2 befanden. Hiervon waren acht Patienten (80% der ANV) in der Renal Guard-Gruppe und sieben (87.5% der ANV) in der Kontrollgruppe vertreten.

In der Studie von Barbanti et al. zeigte sich ein ANV im Stadium 1 bei 5.4% in der Renal Guard- und 23.2% in der Kontrollgruppe, nur ein Patient aus der Kontrollgruppe entwickelte ein ANV im Stadium 3. Somit ergab sich ebenso eine hohe Prävalenz von ANV im Stadium 1. Für das ANV im Stadium 1 ist bereits bekannt, dass es nicht mit schlechteren Ergebnissen nach TAVI verbunden ist (Barbanti et al., 2015). Bei fast allen Fällen normalisierte sich der Kreatininwert bis zur Entlassung und kein Patient benötigte eine Dialyse (Barbanti et al., 2015, Rihal und Kashani, n.d.). Es ist ferner bekannt, dass höhere ANV-Stadien mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, wohingegen für das ANV im Stadium 1 eine insgesamt bessere Prognose beschrieben wird (Saia et al., 2013).

Im Hinblick auf die geringe Fallzahl in unserer Studie, die ein ANV im Stadium 2 und 3 erlitten haben, fällt bei genauerer Betrachtung auf, dass zwei von drei Patienten im postprozeduralen Verlauf ein Multiorganversagen entwickelten. So zeigten sich in der ANV-Gruppe postprozedural signifikant höhere CRP-Werte im Vergleich zur Gruppe ohne Nierenversagen (ANV:  $149.59 \pm 81.77$  mg/dl und kein ANV:  $85.04 \pm 62.81$ ;  $p<0.001$ ). Außerdem fand sich in der Gruppe mit ANV ein signifikant niedriger Hämoglobinwert im Vergleich zur Gruppe ohne Nierenversagen (kein ANV:  $8.91 \pm 1.33$

g/dl und ANV:  $8.13 \pm 1.38$ ;  $p=0.041$ ). Diese Beobachtungen geben einen Hinweis auf eine multifaktoriell bedingte Genese des ANV in diesen Fällen.

Es ist bekannt, dass im Rahmen einer Aortenklappenintervention, ob chirurgisch oder interventionell, die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten das Risiko für ein ANV erhöht. Hier wird in der Literatur eine mehrdimensionale Beziehung zwischen der Verabreichung von EKs und der Nierenfunktion beschrieben. Einerseits könnte ein erhöhter Blutverlust die Notwendigkeit der Verabreichung von EKs bedingen. Somit bestünde eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen hypotensiven Zustand, der ein wichtiger pathophysiologischer Mechanismus eines ANV darstellt. Auf der anderen Seite spielen die durch die Lagerung der Konzentrate verursachten strukturellen Zellveränderungen eine Rolle, die zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Molekülen und prokoagulierenden Lipide führen, welche zu einer direkten Verletzung der Nieren beitragen könnten (Bove et al., 2004, Karkouti et al., 2009, Najjar et al., 2015, Parolari et al., 2012). Auch hierzu passen die erhöhten CRP-Werte in der ANV-Gruppe. In unserer Studie fiel auf, dass in der Renal Guard-Gruppe signifikant häufiger EKs verabreicht wurden als in der Kontrollgruppe (Renal Guard  $n=8$  (8.51%), Kontrolle  $n=1$  (2%);  $p=0.041$ ). Es zeigte sich sogar ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines ANV nach postprozeduraler Verabreichung von EKs (ANV: 25.32% vs. kein ANV: 6.23%;  $p=0.035$ ). Aufgrund der oben genannten Folgen im Rahmen der Verabreichung von EKs und dem in unserer Studie auch nachgewiesenen negativen Einfluss auf die Entwicklung eines ANV, sollte in der klinischen Routine eine restriktive Verabreichung von EKs etabliert und das Risiko vs. dem Nutzen gut abgewogen werden.

In vergangenen Studien konnte in Zusammenarbeit unserer mit weiteren Arbeitsgruppen bereits gezeigt werden, dass die chronische Nierenfunktionsstörung sowie die akute Nierenfunktionsstörung nach TAVI eine bedeutende Rolle für die Langzeitprognose der Patienten aufweisen (Vogtländer et al., 2015). So fand sich insbesondere bei Patienten mit ANV nach TAVI eine 12-Monatsmortalität von 60% im Vergleich zu 41.2% ( $p=0.23$ ) bei den Patienten mit einem Anstieg der GFR nach TAVI (Vogtländer et al., 2015).

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass der Serumkreatininwert bei der Mehrzahl der Patienten (72%) mit passagerer Nierenfunktionsverschlechterung bei Entlassung wieder auf seinen Ausgangswert zurückkehrte und somit eine Erholung der Nierenfunktion stattgefunden hat.

Eine Erholung der Nierenfunktion geht mit einer deutlich besseren Langzeitprognose einher (Pannu et al., 2013). Eine Subanalyse der PARTNER-1-Studie zeigte bei 42% der Patienten eine 10%ige Verbesserung der Nierenfunktion nach TAVI (Beohar et al., 2017). Eine andere Arbeit hat gezeigt, dass bereits innerhalb von 48 Stunden eine Besserung der Nierenfunktion nach TAVI einsetzen kann (Azarbal et al., 2018). Eine sogenannte Erholung der Nierenfunktion nach TAVI wurde in der Arbeit von Nijenhuis et al. als eine Senkung des Serumkreatininspiegels um mehr als 20% innerhalb von 48 h nach TAVI definiert. Hier wurden insgesamt 639 Patienten anhand des Serumkreatinin-Verhältnisses vor und nach TAVI untersucht und in drei Gruppen unterteilt. Bei 15% zeigte sich einer Erholung der Nierenfunktion, 75% der Patienten wiesen einen stabilen Verlauf der Nierenleistung auf und weitere 10% ein ANV mit anhaltend schlechter Nierenfunktion (Nijenhuis et al., 2018). Eine Erklärung für die Verbesserung der Nierenfunktion nach TAVI ergibt sich sehr wahrscheinlich aus der Steigerung des Herzzeitvolumens und der konsekutiv gesteigerten Perfusion der Nieren. Tritt eine Erholung der Nierenfunktion ein, so bleibt sie in der Regel erhalten. Diese Patienten weisen unabhängig von der Ausgangsfunktion der Nieren vor der TAVI eine geringere 30-Tages- und 2-Jahres-Sterblichkeit auf. Die höchste Sterblichkeitsrate ergab sich in der

Gruppe mit einem ANV und anhaltend schlechter Nierenleistung (Nijenhuis et al., 2018). In Bezug auf die 12-Monats-Mortalität (kein ANV n=0 und ANV n=4; p<0.001) zeichnete sich auch in unserer Studie, trotz der hohen Rate an Erholung der Nierenfunktion, ein signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten ohne ANV ab. Das ist der Grund, weshalb die präoperative Einschätzung von Risikopatienten eine sehr hohe klinische Relevanz hat.

Zur Identifikation von Risikopatienten für die Entwicklung eines ANV betrachten wir zunächst den Serumkreatinin-Ausgangswert. Die Patienten mit ANV besaßen in unserem Kollektiv signifikant höhere Ausgangswerte im Vergleich zu denen ohne ANV (ANV:  $1.9 \pm 0.8$  mg/dl vs. kein ANV:  $1.5 \pm 0.3$  mg/dl; p=0.002).

Vergleichsweise ergab eine Analyse von insgesamt 526 Patienten nach TAVI aus dem Jahre 2019, dass unter den Patienten mit postprozeduralem ANV (9.5%), die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines ANV bei erhöhtem Kreatinin-Ausgangswert höher war ( $1.30$  mg/dl vs.  $1.09$  mg/d; p=0.01). Auch in dieser Analyse erlitten die meisten (78.8%) der Patienten nach TAVI ein ANV im Stadium 1 (Langfritz et al., 2019).

Betrachtet man die Baseline-Charakteristika aus der Studie von Bagur et al., welche insgesamt 213 Patienten mit hochgradiger AS nach TAVI untersuchte, dann zeichnet sich kein signifikanter Unterschied im Serumkreatinin-Ausgangswert zwischen den Patienten mit ANV ( $1.17 \pm 0.5$  mg/dl) und ohne ANV ( $1.25 \pm 0.54$  mg/dl) (p=0.442) ab (Bagur et al., 2010). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV konnte ein Bluthochdruck, eine pulmonale Hypertonie sowie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung herausgearbeitet werden (Bagur et al., 2010). Aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine singuläre Betrachtung des Serumkreatinin-Ausgangswertes nicht ausreicht, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Patienten gefährdet sind, ein ANV zu entwickeln.

Um diese gefährdeten Patienten identifizieren und präoperativ entsprechende Maßnahmen zum Schutz der Nierenfunktion einleiten zu können, gibt es neben Kreatinin eine Reihe weiterer Biomarker, welche zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden können. Für unsere Arbeit haben wir hierfür unter anderem das Cystatin C bestimmt.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikant höherer Cystatin C-Ausgangswert in der ANV-Gruppe gegenüber der Gruppe ohne ANV (ANV:  $2.17 \pm 0.74$  mg/l, kein ANV:  $1.88 \pm 0.57$  mg/l; p=0.134). Postprozedural ergaben sich signifikant höhere Cystatin C-Werte in der betroffenen Gruppe mit ANV (ANV:  $2.55 \pm 1.26$  mg/l vs. kein ANV:  $1.83 \pm 0.75$  mg/l; p=0.032). Wie bereits erwähnt ist das Cystatin C ein verlässlicher Marker zur Detektion von ANV, da dieser im Vergleich zum Kreatinin nicht von Faktoren wie der Muskelmasse, Akute-Phase-Reaktionen, Nahrungsgewohnheiten oder dem Alter und Geschlecht beeinflusst wird (Newman, 2002, Shlipak et al., 2013).

Eine Studie von Gaede et al. hat unter anderem unter der Bestimmung von Cystatin C 483 Patienten mit schwerer AS nach TAVI in Hinblick auf die Entwicklung eines postprozeduralen ANV untersucht. Die Inzidenz von ANV belief sich auf 22.8%, wobei der Ausgangswert der GFR und des Kreatinins sich von unserem Patientenkollektiv unterschied (GFR-Ausgangswert ANV:  $57.8 \pm 26.5$  ml/min vs. kein ANV:  $65.9 \pm 27.2$  ml/min; p<0.01 und Serumkreatinin-Ausgangswert ANV:  $1.33 \pm 0.69$  mg/dl vs. kein ANV:  $1.16 \pm 0.51$  mg/dl; p=0.04). Unter allen Patienten mit ANV entwickelten 47.3% ein ANV im Stadium 1, weitere 24.5% im Stadium 2 und 28.2% im Stadium 3 nach VARC-2. Unter den ANV-Patienten zeigte sich eine höhere maximale relative Veränderung des Kreatinins (ANV:  $1.94 \pm 0.67$  mg/dl vs. kein ANV:  $1.08 \pm 0.24$  mg/dl;

$p < 0.0001$ ), des NGAL (ANV:  $129 \pm 122$  ng/ml vs. kein ANV:  $52 \pm 72$  ng/ml;  $p < 0.0001$ ) und des Cystatin Cs (ANV:  $0.58 \pm 0.53$  mg/l vs. kein ANV:  $0.15 \pm 0.39$  mg/l;  $p < 0.0001$ ). Hieraus ging hervor, dass NGAL und Cystatin C im hohen Maße mit ANV assoziiert waren, wobei sich für Cystatin C im Vergleich zum NGAL zeigte, dass auch das ANV Stadium 3 vorhergesagt werden konnte und insbesondere Cystatin C somit als Grundlage für frühzeitige Interventionsstrategien zur Verhinderung eines TAVI-assoziierten ANV nützlich sein könnte (Gaede et al., 2017). Harmoinen et al. kamen in ihrer Studie zur Untersuchung der Aussagekraft von Kreatinin und Cystatin C zu der Erkenntnis, dass Cystatin C insbesondere bei normalem Body-Mass-Index (BMI) und normaler bzw. nur leicht verminderter GFR eine bessere Aussagekraft aufwies als Kreatinin (Harmoinen et al., 2000). Diese Erkenntnisse bieten eine Erklärung für die geringe Aussagekraft vom Cystatin C in unserem Kollektiv, denn im Vergleich zu dem Patientenkollektiv von Gaede et al., wurden in unserer Studie nur Patienten mit reduzierter Nierenleistung betrachtet. In verschiedenen anderen Studien konnte gezeigt werden, dass das Cystatin C als Marker zur Früherkennung einer akuten Nierenschädigung mehrere Vorteile gegenüber Kreatinin bieten kann. Im sogenannten „kreatininblinden Bereich“ könnte durch Cystatin C bereits eine milde Verschlechterung der GFR aufgedeckt werden, wohingegen ein Anstieg des Serumkreatinins erst ab einer Einschränkung der GFR von 50% des Ausgangswertes angezeigt wird (Shemesh et al., 1985). Eine Arbeit von Herget-Rosenthal et al. ergab, dass Cystatin C ein ANV bereits ein bis zwei Tage früher als Kreatinin aufdeckte (Herget-Rosenthal et al., 2004). Die Hinzunahme von Cystatin C zur Detektion des ANV ist sensitiver und ggf. auch zeitlich früher zu erreichen als die Betrachtung des Serumkreatininwertes allein (Yong et al., 2017).

Anders als Kreatinin und Cystatin C ist NGAL kein Marker der Nierenfunktion sondern der Nierenschädigung, sodass der Wert nicht von der Nierenfunktion bzw. GFR abhängig ist, sondern den Untergang von Nierengewebe anzeigt (Mori et al., 2005). Haase et al. fassten in einer Meta-Analyse aus zehn prospektiven Studien an 2322 Patienten zusammen, dass NGAL unabhängig vom Zeitpunkt der Nierenschädigung 24 bis 48 Stunden vor Auftreten eines ANV signifikant erhöht ist und in Abwesenheit eines signifikanten Serumkreatinin-Anstiegs ein ANV vorhersagen kann (Haase et al., 2009). In unserem Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied in den präoperativen NGAL-Werten zwischen den beiden Gruppen mit und ohne ANV identifiziert werden (kein ANV:  $92.55 \pm 183.95$  ng/ml und ANV:  $112.80 \pm 228.80$  ng/ml;  $p = 0.723$ ). Die ANV-Gruppe wies zwar insgesamt höhere NGAL-Spiegel nach TAVI auf als die Gruppe ohne ANV (ANV:  $195.0 \pm 298.2$  ng/ml und kein ANV:  $97.3 \pm 160.7$  ng/ml), dies war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0.126$ ). Nur bei insgesamt 23.1% zeigte sich ein relevant erhöhter NGAL-Wert ( $>150$  ng/ml).

Die 2016 veröffentlichten Ergebnisse aus einer internationalen, multizentrischen, prospektiven Kohorten-Studie mit 927 Patienten mit akuter kardialer Dekompensation ergab für NGAL für das Auftreten des primären Endpunktes (Tod, Dialyspflichtigkeit, Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz und ambulante durch Herzinsuffizienz bedingte Notfälle) einen ähnlichen prädiktiven Wert wie für den Serumkreatinin-Ausgangswert. Die Bestimmung von NGAL zeigte somit keinen signifikanten klinischen Wert, wobei bei dem untersuchten Patientenkollektiv tubuläre Nierenschädigungen sehr selten vorkamen (Wettersten et al., 2020). Ähnlich zu dem bei Wettersten et al. untersuchten Patientenkollektiv traten intrarenale Nierenschäden bei unseren Patienten ebenfalls sehr selten auf, was eine Erklärung für den nur geringen Anstieg des NGALs sein kann. Unter Berücksichtigung unserer folgenden Ergebnisse aus der fraktionellen Natrium- und Harnstoffexkretion ergibt sich aus dem nur geringen

Anstieg des NGALs in unserem Patientenkollektiv ebenfalls ein Hinweis auf die prärenale Genese des ANV.

Arbeiten von McIlroy et al. und Koyner et al. zeigten, dass NGAL im Urin bei Patienten mit bereits reduzierter Nierenfunktion (GFR <60ml/min) schlechter ein ANV vorhersagen kann, als bei denen mit einer GFR von >60ml/min (Koyner et al., 2010, McIlroy et al., 2010). In unserem Patientenkollektiv war eine GFR von <60ml/min ein Einschlusskriterium, was ebenfalls eine Erklärung dafür bietet, dass das NGAL nicht signifikant erhöht war.

Da die diagnostische und prognostische Aussagekraft von NGAL bei milden ANV-Verläufen und bei vorgeschädigter Nierenfunktion gering ist und die Untersuchungskosten insgesamt sehr hoch sind, hat sich der Einsatz von NGAL in der klinischen Routine kardiologischer und kardiochirurgischer Eingriffe daher bislang noch nicht etabliert.

Die präoperativen Werte zur Proteinurie zeigten, dass von den vorhandenen Proben der ANV-Patienten bei 43.75% keine relevante Albuminurie vorlag, weitere 37.5% der Patienten mit ANV wiesen lediglich eine Mikroalbuminurie auf und nur bei drei von den 16 Proben lag eine Makroalbuminurie vor. Passend hierzu trat unter allen Patienten mit ANV die milde Form nach dem Stadium 1 bei 83.3% auf, nur bei 5.56% das Stadium 2 und bei 11.11% das Stadium 3, was einen schweren Verlauf widerspiegelt. Die Proteinurie spielt somit in der präoperativen Abschätzung des Schweregrades einer akuten Nierenschädigung eine wichtige Rolle (Coca et al., 2012, Grams et al., 2010, Hsu et al., 2008, Huang et al., 2011).

In einer Kohortenstudie mit 1581 Patienten wurde der Zusammenhang zwischen einer aus Kreatinin- und Cystatin C-basierten GFR und der UACR mit unerwünschten Ereignissen untersucht. Hier ergab sich für ein UACR zwischen 30 und 300 mg/g ein erhöhtes Risiko für den gemeinsamen Endpunkt Myokardinfarkt und Gesamtmortalität. Personen mit einer GFR von 45-59 ml/min ohne Albuminurie zeigten ein deutlich geringeres Risiko für den gemeinsamen Endpunkt im Vergleich zu jenen mit Albuminurie (Kühn et al., 2021). Eine andere Arbeit, welche Daten 14586 US-amerikanischen Personen aus der Bevölkerung zusammenfasst, zeigte, dass Personen mit Makroalbuminurie und einer GFR <60 ml/min ein vierfach höheres Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle und ein dreifach höheres Risiko für alle Todesursachen aufwiesen als Personen ohne Albuminurie und einer GFR  $\geq$ 90 ml/min (Astor et al., 2008, Cirillo et al., 2008). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine Beurteilung der Albuminurie unter Berücksichtigung der GFR eine Hilfestellung gibt, Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zu identifizieren und die Möglichkeit bietet, Präventionsmaßnahmen zur Vorbeugung eines ANV einzuleiten (Ninomiya et al., 2009).

Darüber hinaus haben wir weitere Urinparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen. In unserem Kollektiv lag bei der Mehrzahl der Patienten (91%) die fraktionelle Natriumexkretion in dem Bereich einer prärenalen Nierenschädigung. Auch nach Berechnung der fraktionellen Harnstoffexkretion stellten wir fest, dass nur bei 25% der Patienten mit ANV ein FE<sub>Urea</sub>-Wert von >50 % vorlag, was in diesen Fällen für ein intrarenales Nierenversagen sprechen würde. Somit lässt sich auch hier bestätigen, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten (75%) ein prärenales ANV vorlag.

Unterstützen lässt sich diese Beobachtung anhand einer geringer ausgeprägten Verbesserung der Hämodynamik in der ANV-Gruppe. Somit könnten protektive Effekte auf die Nierenfunktion, wie die Zunahme des HZV, eine milde Abnahme der Herzfrequenz und die Abnahme der Drücke im kleinen Kreislauf, insgesamt gedämpfter

ausgefallen sein. So fanden wir einen Anstieg des HZV und eine milde Abnahme der Herzfrequenz in der Gruppe ohne ANV mit  $4.65 \pm 1.73$  L/min und  $72.83 \pm 15.98$ /min und eine Abnahme des pulmonalarteriellen Druckes mit  $26.76 \pm 11.33$  mmHg im Vergleich zur ANV-Gruppe mit  $4.05 \pm 2.02$  L/min,  $81.34 \pm 19.94$ /min und  $30.83 \pm 14.77$  mmHg.

Auch wenn wir in den systematisch durchgeführten Hämodynamik-Datensätzen keine wesentlichen Unterschiede feststellen konnten, so finden sich Hinweise für eine vermehrte Linksherzbelastung in der ANV-Gruppe mit einem LV-EDP von  $17.65 \pm 6.20$  mmHg im Vergleich zur Gruppe ohne ANV mit  $16.43 \pm 8.72$  mmHg.

Ferner kann nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass Blutdruckschwankungen zwischen den einzelnen Messungen nicht doch aufgetreten sind und sich einer Dokumentation entzogen haben.

Kaplan und Kohn erkannten 1992, dass die Bestimmung der fraktionellen Natriumexkretion als Richtwert für die Nierendurchblutung durch die Verwendung von Diuretika erschwert wird und kamen zu der Erkenntnis, dass die fraktionelle Harnstoffexkretion vom Volumenstatus beeinflusst wird und somit als empfindlicher Indikator für die Nierendurchblutung verwendet werden kann (Kaplan und Kohn, 1992). In der Literatur wird für die  $FE_{Urea}$  eine hohe Sensitivität (85%), eine hohe Spezifität (92%) und ein hoher positiver Vorhersagewert (98%) beschrieben (Carvounis et al., 2002).

Anhand unserer Ergebnisse aus den Bestimmungen der Urinparameter und -biomarker (NGAL, Proteinurie, fraktionelle Natrium- und Harnstoffexkretion) können hilfreiche und prognostisch relevante Aussagen zur Nierenfunktion herausgearbeitet werden. Bei den Patienten, welche bereits anhand der Laborparameter eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, können somit Urinparameter herangezogen werden, um eine weitere Einschätzung des Schweregrades der Nierenfunktionsstörung zu gewinnen. Dadurch können besonders gefährdete Patienten besser identifiziert und im Verlauf engmaschiger kontrolliert werden. Darüber hinaus kann eine postprozedurale Betrachtung der Urinparameter einen Hinweis zur Genese der Nierenfunktionsstörung geben, um somit die Behandlung besser steuern und entsprechend präventive Maßnahmen gezielter einsetzen zu können.

Die Ergebnisse der Studie führen uns zu der Annahme, dass die Ursache des ANV im Rahmen der TAVI-Prozedur in unserem Patientenkollektiv in der Mehrzahl der Fälle eine prärenale Genese hatte.

In der Literatur wird neben der rein intrarenalen Genese auch eine prärenale und kombiniert prä- und intrarenale Genese der ANV nach TAVI beschrieben (Schnerer und Wahlers, 2015), was sich mit unseren Ergebnissen deckt. Eine Studie von Brigouri et al. von 2011 zeigte einen positiven Effekt des Renal Guard-Systems nach TAVI, wobei die Genese des ANV in dieser Studie primär ein intrarenales ANV war (Kontrastmittelmenge Kontrollgruppe:  $145 \pm 79$  ml, Renal Guard-Gruppe:  $135 \pm 76$  ml) (Brigouri et al., 2011). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der Effekt vom Renal Guard-System vielleicht ausgeprägter ausgefallen wäre, wenn in unserer Studie häufiger eine CIN beobachtet worden wäre. Außerdem hätte sich ggf. ein signifikanter Unterschied in den postprozeduralen NGAL-Werten abgezeichnet.

Zum Thema der CIN gibt es in der Literatur verschiedene Arbeiten, wobei einige Studien einen Zusammenhang zwischen der verabreichten KM-Menge und dem Auftreten eines

ANV nach TAVI zeigten (Linden et al., 2010, Madershahian et al., 2011, Möllmann et al., 2015, Ranucci et al., 2008, Sinning et al., 2010a, Strauch et al., 2010, Yamamoto et al., 2013) und wiederum andere keinen Zusammenhang darlegen konnten (Aregger et al., 2009, Bagur et al., 2010a, J. S. McDonald et al., 2015, R. J. McDonald et al., 2014, Nijenhuis et al., 2018, Strauch et al., 2010, Thongprayoon et al., 2016). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang in der Menge des verabreichten KM zwischen den Patienten mit und ohne ANV sehen. Dies mag damit zusammenhängen, dass die Genese des ANV in dem untersuchten Kollektiv nur zu einem geringen Anteil auf das KM zurückzuführen und somit intrarenaler Genese war und der Großteil der Patienten ein mildes, prärenales ANV erlitten hat.

Vergangene Studien haben bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nahegelegt, dass der Mechanismus hinter dem ANV bei dieser speziellen Patientenpopulation nicht unbedingt mit der applizierten Kontrastmittelmenge zusammenhängt, sondern eher mit anderen Faktoren, wie z. B. Blutungen, Hypotonie, Bluttransfusionen und anderen Mechanismen einhergeht und somit multifaktoriell bedingt ist (Bagur et al., 2010, Cao et al., 2017, Mack et al., 2019).

Im Hinblick auf die Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV fällt anhand unserer Ergebnisse auf, dass die Patienten in der ANV-Gruppe signifikant häufiger an einer pAVK erkrankt waren (ANV n=7 (38.89%), kein ANV n=13 (16.25); p=0.049). In der Literatur ist die pAVK neben einem hohen Lebensalter sowie einem erhöhtem BMI als unabhängiger präoperativer Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Nierenversagens beschrieben (Kheterpal et al., 2007). Es ist ebenso bekannt, dass unter den pAVK-Patienten eine erhöhte Prävalenz chronischer Nierenfunktionsstörungen herrscht (Selvin et al., 2009).

Auch für andere Komorbiditäten wie einem Diabetes mellitus ist in der Literatur ein Zusammenhang mit der Entwicklung eines ANV beschrieben (Vallon, 2014). Diabetes mellitus gilt als eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, wobei die Kombination mit einem Bluthochdruck und einem hohen Alter das Risiko der Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionsstörung verstärkte (Padmanabhan et al., 2017). In unserem Patientenkollektiv konnte dieser Zusammenhang nicht aufgezeigt werden, was an der geringen Fallzahl liegen könnte.

Als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines ANV im Kontext der TAVI-Prozedur wird in der Literatur ein transapikaler Zugangsweg identifiziert. Auch in unserer Studie ergab sich, dass die Patienten mit transapikalem Zugangsweg signifikant häufiger (p=0.019) ein ANV erlitten (kein ANV: 1.25%, ANV: 16.67%). Eine Arbeit von Thongprayoon et al. untersuchte unter 366 Patienten, die sich einer TAVI unterzogen, das Auftreten von ANV im Hinblick auf den Zugangsweg. Insgesamt 171 (47%) Patienten erhielten den transapikalen Zugangsweg, wobei das Auftreten von ANV in dieser Gruppe signifikant höher war als in der Gruppe mit transfemoralem Zugangsweg (38% vs. 18%; p<0.01). Der Zugangsweg hatte jedoch keinen Einfluss auf schwere Nierenschäden oder die langfristige Nierenfunktion, denn die Patienten erlitten mehrheitlich ein Nierenversagen im Stadium 1 (Thongprayoon et al., 2017). Eine Erklärung hierfür ergibt sich aus der Tatsache, dass die Patienten, bei denen der transapikale Zugangsweg als einzige Option bleibt, häufig an einer schweren pAVK leiden. Durch die Drahtmanipulationen innerhalb der Aorta über den transapikalen Zugangsweg können Cholesterinembolien entstehen und Kalkplaques abgelöst werden, welche die Entstehung einer akuten Nierenschädigung begünstigen. Außerdem kann eine Minderperfusion der Niere durch eine tiefe Vollnarkose, die bei dem transapikalen Zugangsweg notwendig ist, ebenfalls zur Entwicklung eines ANV beitragen (Thongprayoon et al., 2016). Bedeutsam

ist ferner die häufiger notwendige Gabe von Katecholaminen zur Blutdruckstabilisierung im Rahmen der Instrumentierung des Apex (transapikaler Zugang), als auch zur Antagonisierung der Anästhetika-induzierten Senkung der Nachlast. Aufgrund des schlechten Outcomes wird der transapikale Zugangsweg mittlerweile kaum noch verwendet. Im Gegensatz zum transapikalen Zugang zeigte sich beim transaxillärem Zugangsweg in unserem Kollektiv kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ANV nach TAVI (kein ANV n=4, ANV n=0; p=1). Die Entscheidung über die Art des Zugangsweges im Rahmen der TAVI sollte im Herzteam unter Berücksichtigung der Nierenfunktion ausführlich diskutiert werden.

## 6. Zusammenfassung

Wir konnten anhand der Ergebnisse unserer Studie und des Vergleiches mit anderen Studien herausarbeiten, dass die Betrachtung und Einschätzung der genannten Risikofaktoren für die präoperative Risikostratifizierung bezüglich der Entwicklung eines ANV nach TAVI eine wichtige Rolle spielt.

Insgesamt stellten wir fest, dass es Labor- und Urinparameter-Konstellationen gibt, denen man im Rahmen der präoperativen Visite besondere Aufmerksamkeit schenken sollte.

Dieses Thema hat eine besonders hohe klinische Relevanz, da das ANV nach wie vor als schwerwiegende Komplikation nach kardiologischen und kardiochirurgischen Eingriffen gilt. Besonders gefährdet sind Patienten mit bereits vorgeschädigter Nierenfunktion. Eben bei diesem Kollektiv wurde im Rahmen der randomisierten Renal Guard-Studie am Universitären Herz- und Gefäßzentrum in Hamburg das Auftreten des ANV nach TAVI untersucht.

Ein ANV definiert nach den VARC-2-Kriterien trat bei insgesamt 18 von 98 Patienten (18.37%) auf. Hervorzuheben ist, dass unter allen Patienten, die ein ANV entwickelten, bei 80% ein mildes ANV im Stadium 1 vorlag.

Bei der Mehrheit (72%) dieser Patienten mit ANV war der Serumkreatininwert bei der Entlassung wieder auf seinen Ausgangswert zurückgekehrt. Diese Patienten haben somit eine Erholung der Nierenfunktion erfahren, was einen günstigen Einfluss auf ihre Langzeitprognose hat.

Im Hinblick auf die Genese des ANV konnten wir zeigen, dass das Auftreten eines ANV nach TAVI in unserem Kollektiv überwiegend prärenal bedingt war. Dies ergibt sich anhand der Auswertung verschiedener Labor- und Urinparameter. 18.8% der ANV-Patienten wiesen präinterventionell eine Makroalbuminurie auf, somit lag das Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufes des ANV immerhin bei knapp 1/5tel der Patienten vor.

Der NGAL-Wert aus dem Urin der Patienten war bei nur 21.2% erhöht und die Werte der fraktionellen Natrium- und Harnstoffexkretion bewegten sich in der Mehrheit (91% und 75%) der Fälle im Bereich einer milden, prärenalen Nierenschädigung.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV konnte in unserer Studie ein vergleichsweise höherer Kreatinin-Ausgangswert, eine pAVK als Grunderkrankung, ein transapikaler Zugangsweg im Rahmen der Intervention, sowie die Verabreichung von EKs herausgearbeitet werden.

Aufgrund der prognostischen Relevanz für das Langzeitüberleben der Patienten nach TAVI spielt die präoperative Risikostratifizierung im Hinblick auf die Entwicklung eines ANV nach TAVI eine wichtige Rolle. Ergänzend zum Routinelabor können anhand von Biomarkern (NGAL, Cystatin C) und spezifischen Urinparametern (UACR, Natrium-/Harnstoffextraktion) besonders gefährdete Patienten identifiziert werden.

## 7. Zusammenfassung auf Englisch

Based on the results of our study and the comparison with other studies, we were able to work out that the consideration and assessment of the above-mentioned risk factors play an important role for the preoperative risk stratification with regard to the development of acute kidney injury (AKI) after TAVI.

Overall, we found that there are laboratory and urine parameter constellations that should be given special attention during the preoperative visit. This topic has a particularly high clinical relevance, since AKI is still considered as a serious complication after cardiological and cardiosurgical interventions. Patients with already impaired kidney function are particularly at risk. The occurrence of AKI after TAVI was examined in this collective as part of the randomized Renal Guard study at the University Heart Center in Hamburg.

AKI according to the VARC-2 criteria occurred in a total of 18 of 98 patients (18.37%). Notably, among all patients who developed AKI, 80% had mild stage 1 AKI. In the majority (72%) of these patients with AKI, serum creatinine had returned to baseline at discharge. These patients have thus experienced a recovery in renal function, which has a major positive impact on their long-term prognosis.

Concerning the genesis of AKI, it could be worked out that the occurrence of AKI after TAVI in our collective was predominantly prerenal. This results from the evaluation of various laboratory and urine parameters. 18.8% of the AKI patients had macroalbuminuria before the intervention, so the risk of developing a severe course of the AKI was present in one out of five of patients. Urinary NGAL was elevated in only 21.2% of patients, and fractional sodium and urea excretion values were in the range of mild prerenal renal injury in the majority (91% and 75%) of cases.

In our study, a comparatively higher baseline creatinine value, peripheral artery disease (PAD) as the underlying disease, a transapical access route as part of the intervention, and the transfusion of packed red blood cells (pRBCs) were identified as risk factors for the development of AKI.

Due to the prognostic relevance for the long-term survival of patients after TAVI, preoperative risk stratification plays an important role regarding the development of AKI after TAVI. In addition to the routine laboratory, patients who are particularly at risk can be identified using biomarkers (NGAL, cystatin C) and specific urine parameters (UACR, sodium/urea extraction).

## 8. Abkürzungsverzeichnis

A: Arterie

ACT: Aktivierte Gerinnungszeit (*Englisch: activated clotting time*)

AKE: Aortenklappenersatz

ANV: akutes Nierenversagen (*Englisch: acute kidney injury (AKI)*)

AP: Angina Pectoris

AS: Aortenklappenstenose

AV: arteriovenös

AVC-Score: Aortenklappen-Calcium-Score (*Englisch: aortic valve calcification score*)

BGA: Blutgasanalyse

BMI: Body-Mass-Index

CI: Konfidenzintervall

CIN: Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (*Englisch: contrast-induced nephropathy*)

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CO: Herzzeitvolumen (*Englisch: cardiac output*)

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*Englisch: chronic obstructive pulmonary disease*)

CT: Computertomographie

DK: Dauerkatheter

EF: Ejektionsfraktion

EK: Erythrozytenkonzentrat

EKG: Elektrokardiogramm

GARY: Deutsches Aortenklappenregister

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

IQTIG: Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KG: Körpergewicht

KOF: Körperoberfläche

KÖF: Klappenöffnungsfläche

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt (*Englisch: left ventricular outflow tract*)

NYHA: New York Heart Association

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit (*Englisch: peripheral artery disease (PAD)*)

PCI: Perkutane Koronarintervention (*Englisch: percutaneous coronary intervention*)

pRBC: packed red blood cells

PVL: paravalvuläre Leckage

RR: relatives Risiko

SAVR: chirurgischer Aortenklappenersatz (*Englisch: surgery aortic valve replacement*)

STS: Society of Thoracic Surgeons

SV: Schlagvolumen

SVi: Schlagvolumenindex

TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation (*Englisch: transcatheter aortic valve implantation*)

TF: transfemorale

TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz

TOE: transösophageale Echokardiographie (*Englisch: transesophageal echocardiography*)

TTE: transthorakale Echokardiographie

V: Vena

VARC: Valve Academic Research Consortium

VHF: Vorhofflimmern

Vmax: maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

ZVK: zentraler Venenkatheter

## 9. Literaturverzeichnis

- Abbott Ireland Diagnostics Division Longford: *Architect Urine NGAL (G6-2943/R07, B1P371)*. Firmenschrift: Packungsbeilage (10/2015)
- Achenbach, A. S., Barkhausen, J., Beer, M., Beerbaum, P., Dill, T., Eichhorn, J., ... Fischbach, R. (n.d.). *Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herz-bildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie for Pediatric Cardiology (DGPK) on the Use of Cardiac Imaging with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Einleitung*.  
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1299400>
- Adams, D. H., Popma, J. J., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Coselli, J. S., Deeb, G. M., ... U.S. CoreValve Clinical Investigators. (2014). Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England Journal of Medicine*, 370(19), 1790–1798. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590>
- Arangalage, D., Cimadevilla, C., Alkholder, S., Chiampan, A., Himbert, D., Brochet, E., ... Messika-Zeitoun, D. (2014). Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 107(6–7), 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.05.002>
- Aregger, F., Wenaweser, P., Hellige, G. J., Kadner, A., Carrel, T., Windecker, S., & Frey, F. J. (2009). Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(7), 2175–2179.  
<https://doi.org/10.1093/NDT/GFP036>
- Aronow, W. S. (2007). Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiology in Review*, 15(5), 217–225. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31805f6796>
- Arora, S., Strassle, P. D., Qamar, A. M. D., Kolte, D., Pandey, A., Paladugu, M. B., ... Vavalle, J. P. (2018). Trends in inpatient complications after transcatheter and surgical aortic valve replacement in the transcatheter aortic valve replacement era. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 11(11), 1–3.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007517>
- Arsalan, M., Squiers, J. J., Farkas, R., Worley, C., Herbert, M., Stewart, W., ... Holper, E. M. (2016). Prognostic Usefulness of Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology*, 117(8), 1327–1331. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2016.01.037>
- Astor, B. C., Hallan, S. I., Miller, E. R., Yeung, E., & Coresh, J. (2008). Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *American Journal of Epidemiology*, 167(10), 1226–1234.  
<https://doi.org/10.1093/AJE/KWN033>
- Auffret, V., Regueiro, A., Del Trigo, M., Abdul-Jawad Altisent, O., Campelo-Parada, F., Chiche, O., ... Rodés-Cabau, J. (2016). Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(7), 673–684.

<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2016.05.065>

- Azarbal, A., Leadholm, K. L., Ashikaga, T., Solomon, R. J., & Dauerman, H. L. (2018). Frequency and Prognostic Significance of Acute Kidney Recovery in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*, *121*(5), 634–641. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2017.11.043>
- Bach, D. S., Siao, D., Girard, S. E., Duvernoy, C., McCallister, B. D., & Gualano, S. K. (2009). Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, *2*(6), 533–539. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.848259>
- Bagur, R., Webb, J. G., Nietlispach, F., Dumont, É., De Larocheire, R., Doyle, D., ... Rodés-Cabau, J. (2010a). Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European Heart Journal*, *31*(7), 865. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHP552>
- Bagur, R., Webb, J. G., Nietlispach, F., Dumont, É., De Larocheire, R., Doyle, D., ... Rodés-Cabau, J. (2010b). Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: Predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European Heart Journal*, *31*(7), 865–874. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHP552>
- Bagur, R., Webb, J. G., Nietlispach, F., Ric Dumont, E. ´, De Larocheilliè Re, R., Doyle, D., ... Rodé S-Cabau, J. (2010). CLINICAL RESEARCH Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European Heart Journal*, 865–874. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp552>
- Baldus, S., Bauersachs, J., Beckmann, A., Bleiziffer, S., Böning, A., Conradi, L., ... Beyersdorf, F. (2022). Gemeinsamer Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zu den Leitlinien (2021) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Die Kardiologie*, *16*(4), 270–278. <https://doi.org/10.1007/s12181-022-00555-3>
- Banai, A., Rozenfeld, K. L., Lewit, D., Merdler, I., Loewenstein, I., Banai, S., & Shacham, Y. (2020). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the prediction of acute kidney injury in chronic kidney disease patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*, *32*. <https://doi.org/10.1016/J.IJCHA.2020.100695>
- Barbanti, M., Gulino, S., Capranzano, P., Immè, S., Sgroi, C., Tamburino, C., ... Tamburino, C. (2015). Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PROTECT-TAVI Trial (PROphylactic effect of furosEmide-induCed diuresis with matched isotonic intravenous hydraTion in Transcatheter Aortic Valve Implantation). *JACC. Cardiovascular Interventions*, *8*(12), 1595–1604. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2015.07.012>
- Barbanti, M., Gulino, S., Capranzano, P., Immè, S., Sgroi, C., Tamburino, C., ... Tamburino, C. (2015). *Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in*

*Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement The PROTECT-TAVI Trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydration in Transcatheter Aortic Val.*

- Barbanti, M., Latib, A., Sgroi, C., Fiorina, C., De Carlo, M., Bedogni, F., ... Tamburino, C. (2014). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis: Results from a large multicentre Italian research project. *EuroIntervention*, *10*(1), 133–140. <https://doi.org/10.4244/EIJV10I1A20>
- Barbanti, M., Webb, J. G., Gilard, M., Capodanno, D., & Tamburino, C. (2017). Transcatheter aortic valve implantation in 2017: State of the art. *EuroIntervention*, *13*(September), AA11–AA21. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00567>
- Baumgartner, H., Cremer, J., Eggebrecht, H., Diegeler, A., Hamm, C., Welz, A., ... Falk, V. (n.d.). Leitlinien. *Der Kardiologe*. <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0256-3>
- Baumgartner, Helmut, Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., ... Brecker, S. J. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, *38*(36), 2739–2786. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Baumgartner, Helmut, Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Evangelista, A., Griffin, B. P., ... Quiñones, M. (2009). Erratum: Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice (European Journal of Echocardiography 10). *European Journal of Echocardiography*, *10*(3), 479. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jep039>
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., & Palevsky, P. (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care (London, England)*, *8*(4). <https://doi.org/10.1186/cc2872>
- Bennett, M., Dent, C. L., Ma, Q., Dastrala, S., Grenier, F., Workman, R., ... Devarajan, P. (2008). Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *3*(3), 665–673. <https://doi.org/10.2215/CJN.04010907>
- Beohar, N., Doshi, D., Thourani, V., Jensen, H., Kodali, S., Zhang, F., ... Kirtane, A. (2017). Association of Transcatheter Aortic Valve Replacement With 30-Day Renal Function and 1-Year Outcomes Among Patients Presenting With Compromised Baseline Renal Function: Experience From the PARTNER 1 Trial and Registry. *JAMA Cardiology*, *2*(7), 742–749. <https://doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2017.1220>
- Berwanger, O. (2011). Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: Main results from the randomized acetylcysteine for contrast-induced nephropathy trial (ACT). *Circulation*, *124*(11), 1250–1259. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038943>
- Bienholz, A., & Kribben, A. (2013a). KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen:

- Deutsche Übersetzung. *Nephrologe*, 8(3), 247–251.  
<https://doi.org/10.1007/S11560-013-0752-1/FIGURES/2>
- Bienholz, A., & Kribben, A. (2013b). KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung. *Nephrologe*, 8(3), 247–251.  
<https://doi.org/10.1007/s11560-013-0752-1>
- Billings, F. T., Hendricks, P. A., Schildcrout, J. S., Shi, Y., Petracek, M. R., Byrne, J. G., & Brown, N. J. (2016). High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(9), 877–888. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0548>
- Binder, R. K., & Webb, J. G. (2012). TAVI: From home-made prosthesis to global interventional phenomenon. *Heart*, 98(SUPPL. 4), 30–37.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302400>
- Blankenberg, S., Seiffert, M., Vonthein, R., Baumgartner, H., Bleiziffer, S., Borger, M. A., ... Falk, V. (2024). Transcatheter or Surgical Treatment of Aortic-Valve Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 390(17), 1572–1583.  
[https://doi.org/10.1056/NEJMOA2400685/SUPPL\\_FILE/NEJMOA2400685\\_DAT A-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA2400685/SUPPL_FILE/NEJMOA2400685_DAT A-SHARING.PDF)
- Bouma, B. J., Van den Brink, R. B. A., Van der Meulen, J. H. P., Verheul, H. A., Cheriex, E. C., Hamer, H. P. M., ... Tijssen, J. G. P. (1999). To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*, 82(2), 143. <https://doi.org/10.1136/HRT.82.2.143>
- Bove, T., Calabrò, M. G., Landoni, G., Aletti, G., Marino, G., Crescenzi, G., ... Zangrillo, A. (2004). The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18(4), 442–445.  
<https://doi.org/10.1053/J.JVCA.2004.05.021>
- Brar, S. S., Aharonian, V., Mansukhani, P., Moore, N., Shen, A. Y. J., Jorgensen, M., ... Kane, K. (2014). Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The POSEIDON randomised controlled trial. *The Lancet*, 383(9931), 1814–1823. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60689-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60689-9)
- Brennan, J, Petrescu, M, McCarthy, P. et al. CONTEMPORARY PREVALENCE OF VALVULAR HEART DISEASE & DIAGNOSTIC VARIABILITY ACROSS CENTERS. *JACC*. 2022 Mar, 79 (9\_Supplement) 1723.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(22\)02714-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(22)02714-0)
- Briguori, C., Visconti, G., Focaccio, A., Airolidi, F., Valgimigli, M., Sangiorgi, G. M., ... Condorelli, G. (2011a). Renal insufficiency after contrast media administration trial II (REMEDIAL II): RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, 124(11), 1260–1269.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030759>
- Briguori, C., Visconti, G., Focaccio, A., Airolidi, F., Valgimigli, M., Sangiorgi, G. M., ... Condorelli, G. (2011b). Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, 124(11), 1260–1269.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030759>

- Cao, W., Cui, S., Yang, L., Wu, C., Liu, J., Yang, F., ... Hou, F. F. (2017). Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Renal Perfusion Impairment and Predicting Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Progression. *Antioxidants and Redox Signaling*, 27(17), 1397–1411. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7006>
- Carvounis, C. P., Nisar, S., & Guro-Razuman, S. (2002). Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney International*, 62(6), 2223–2229. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.2002.00683.X>
- Chatani, K., Abdel-Wahab, M., Wübken-Kleinfeld, N., Gordian, K., Pötzing, K., Mostafa, A. E., ... Richardt, G. (2015). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Impact of contrast agents, predictive factors, and prognostic importance in 203 patients with long-term follow-up. *Journal of Cardiology*, 66(6), 514–519. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.02.007>
- Cirillo, M., Lanti, M. P., Menotti, A., Laurenzi, M., Mancini, M., Zanchetti, A., & De Santo, N. G. (2008). Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Archives of Internal Medicine*, 168(6), 617–624. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.168.6.617>
- Clavel, M. A., Pibarot, P., Messika-Zeitoun, D., Capoulade, R., Malouf, J., Aggarwal, S., ... Enriquez-Sarano, M. (2014). Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: Results of an international registry study. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1202–1213. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.066>
- Coca, S. G., Jammalamadaka, D., Sint, K., Thiessen Philbrook, H., Shlipak, M. G., Zappitelli, M., ... Parikh, C. R. (2012). Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143(2), 495–502. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.023>
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., ... Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*, 106(24), 3006–3008. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8>
- Czarny, M. J., & Resar, J. R. (2014). Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 8(Suppl 1), 15. <https://doi.org/10.4137/CMC.S15716>
- Elhmidi, Y., Bleiziffer, S., Deutsch, M. A., Krane, M., Mazzitelli, D., Lange, R., & Piazza, N. (2014). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Incidence, predictors and impact on mortality. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 107(2), 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.01.002>
- Finn, M., & Green, P. (2014). Transcatheter aortic valve implantation in the elderly: Who to refer? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(2), 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.08.003>

- Firth, D. (1993). Bias Reduction of Maximum Likelihood Estimates. *Biometrika*, 80(1), 27. <https://doi.org/10.2307/2336755>
- Gaede, L., Blumenstein, J., Husser, O., Liebetrau, C., Dörr, O., Grothusen, C., ... Möllmann, H. (2021). Aortic valve replacement in Germany in 2019. *Clinical Research in Cardiology*, 110(3), 460–465. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01788-6>
- Gaede, L., Blumenstein, J., Kim, W. K., Liebetrau, C., Dörr, O., Nef, H., ... Möllmann, H. (2017). Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clinical Research in Cardiology*, 106(6), 411–419. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1070-1>
- Gaede, L., Blumenstein, J., Liebetrau, C., Dörr, O., Kim, W. K., Nef, H., ... Möllmann, H. (2020). Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 109(3), 303–314. <https://doi.org/10.1007/S00392-019-01509-8>
- Gaede, L. G., Arsalan, M. A., Renker, M. R., John, E. J., Weferling, M. W., Van Linden, A. V. L., ... Liebetrau, C. (2017). P6339 Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of TAVI associated acute kidney injury. *European Heart Journal*, 38(suppl\_1). <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHX493.P6339>
- Généreux, P., Head, S. J., Van Mieghem, N. M., Kodali, S., Kirtane, A. J., Xu, K., ... Leon, M. B. (2012). *Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions A Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients From 16 Studies*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.022>
- Généreux, P., Head, S. J., Wood, D. A., Kodali, S. K., Williams, M. R., Paradis, J. M., ... Leon, M. B. (2012). Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: Review of current evidence and clinical implications. *European Heart Journal*, 33(19), 2388–2400. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs220>
- Gesellschaft für Nephrologie, D., & Gesellschaft für Klinische Chemie, D. (n.d.). *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie Rationelle Labordiagnostik zur Abklärung Akuter Nierenschädigungen und Progredienter Nierenerkrankungen*.
- Gleason, T. G., Reardon, M. J., Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Lee, J. S., ... Adams, D. H. (2018). 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(22), 2687–2696. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2146>
- GM, C., EM, L., KE, H., F, G., & J, D. (1998). Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *The American Journal of Medicine*, 104(4), 343–348. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00058-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00058-8)
- Grams, M. E., Astor, B. C., Bash, L. D., Matsushita, K., Wang, Y., & Coresh, J. (2010). Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(10), 1757–1764. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010128>

- Grenier, F. C., Ali, S., Syed, H., Workman, R., Martens, F., Liao, M., ... Wong, P. Y. (2010). Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: Assay performance, specimen handling requirements and biological variability. *Clinical Biochemistry*, 43(6), 615–620. <https://doi.org/10.1016/J.CLINBIOCHEM.2009.12.008>
- Gu, G. Q., Lu, R., Cui, W., Liu, F., Zhang, Y., Yang, X. H., ... Jia, W. M. (2013). Low-dose furosemide administered with adequate hydration reduces contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Cardiology*, 125(2), 69–73. <https://doi.org/10.1159/000350648>
- Haase, M., Bellomo, R., Devarajan, P., Schlattmann, P., Haase-Fielitz, A., Bagshaw, S. M., ... Zhaohui, N. (2009). Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 54(6), 1012–1024. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2009.07.020>
- Hanzel, G. S., Harrity, P. J., Schreiber, T. L., & O'Neill, W. W. (2005). Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 64(3), 322–326. <https://doi.org/10.1002/ccd.20299>
- Harmoinen, A., Ylinen, E., Ala-Houhala, M., Janas, M., Kaila, M., & Kouri, T. (2000). Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 15(1–2), 105–108. <https://doi.org/10.1007/S004670000421>
- Heinze, G., & Schemper, M. (2002). A solution to the problem of separation in logistic regression. *Statistics in Medicine*, 21(16), 2409–2419. <https://doi.org/10.1002/sim.1047>
- Herget-Rosenthal, S., Marggraf, G., Hüsing, J., Göring, F., Pietruck, F., Janssen, O., ... Kribben, A. (2004). Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*, 66(3), 1115–1122. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x>
- Herold et al. : *Innere Medizin 2020. Herold 2020, ISBN: 978-3-981-46609-6*
- Hsu, C. Y., Ordóñez, J. D., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Go, A. S. (2008). The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, 74(1), 101–107. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.107>
- Huang, T. M., Wu, V. C., Young, G. H., Lin, Y. F., Shiao, C. C., Wu, P. C., ... Wu, K. D. (2011). Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(1), 156–163. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050553>
- Iung, B., Baron, G., Butchart, E. G., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O. W., ... Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, 24(13), 1231–1243. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)
- Iung, B., Cachier, A., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Delahaye, F., Tornos, P., ...

- Vahanian, A. (2005). Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European Heart Journal*, 26(24), 2714–2720. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHI471>
- Kammel, J. M., Bence, C. M., Money, A. J., & Swinford, S. T. (2015). Aortic stenosis. *Learning Cardiac Auscultation: From Essentials to Expert Clinical Interpretation*, 51–62. [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6738-9\\_5/COVER](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6738-9_5/COVER)
- Kaplan, A. A., & Kohn, O. F. (1992). Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *American Journal of Nephrology*, 12(1–2), 49–54. <https://doi.org/10.1159/000168417>
- Kappetein, A. P., Head, S. J., Généreux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., ... Leon, M. B. (2012). Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(15), 1438–1454. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.001>
- Karkouti, K., Wijeyesundera, D. N., Yau, T. M., Callum, J. L., Cheng, D. C., Crowther, M., ... Beattie, ; W Scott. (2009). *Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery Focus on Modifiable Risk Factors*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786913>
- Kashani, K., Cheungpasitporn, W., & Ronco, C. (2017). Biomarkers of acute kidney injury: The pathway from discovery to clinical adoption. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(8), 1074–1089. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0973>
- Kelly, A. M., Dwamena, B., Cronin, P., Bernstein, S. J., & Carlos, R. C. (2008). Meta-analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Annals of Internal Medicine*, 148(4), 284–294. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00007>
- Kheterpal, S., Tremper, K. K., Englesbe, M. J., O'Reilly, M., Shanks, A. M., Fetterman, D. M., ... Swartz, R. D. (2007). Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*, 107(6), 892–902. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000290588.29668.38>
- Koyner, J. L., Vaidya, V. S., Bennett, M. R., Ma, Q., Worcester, E., Akhter, S. A., ... Murray, P. T. (2010). Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(12), 2154–2165. <https://doi.org/10.2215/CJN.00740110>
- Kshirsagar, A. V., Poole, C., Mottl, A., Shoham, D., Franceschini, N., Tudor, G., ... Finn, W. F. (2004). N-Acetylcysteine for the Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Trials. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(3), 761–769. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000116241.47678.49>
- Kuck, K. H., Bleiziffer, S., Eggebrecht, H., Ensminger, S., Frerker, C., Möllmann, H., ... Walther, T. (2020a). Consensus paper of the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG) on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) 2020. *Kardiologe*, 14(3), 182–204. <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00398-w>

- Kuck, K. H., Bleiziffer, S., Eggebrecht, H., Ensminger, S., Frerker, C., Möllmann, H., ... Walther, T. (2020b). Consensus paper of the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG) on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) 2020. *Kardiologie*, *14*(3), 182–204. <https://doi.org/10.1007/s12181-020-00398-w>
- Kuhlmann, U. et al. . 2008. (2014). Verlauf und Komplikationen des ANV. *Nephrologie*. <https://doi.org/10.1055/B-0034-16561/BIB>
- Kühn, A., van der Giet, M., Kuhlmann, M. K., Martus, P., Mielke, N., Ebert, N., & Schaeffner, E. S. (2021). Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. *American Journal of Kidney Diseases*, *77*(3), 386–396.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.015>
- Lameire, N., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2005). Acute renal failure. *The Lancet*, *365*(9457), 417–430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17831-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17831-3)
- Lehmkuhl, L., Foldyna, B., Haensig, M., Von Aspern, K., Lücke, C., Andres, C., ... Gutberlet, M. (2013). Role of preprocedural computed tomography in transcatheter aortic valve implantation. *RoFo Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, *185*(10), 941–949. <https://doi.org/10.1055/S-0033-1350416>
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., ... Webb, J. G. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *374*(17), 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1514616>
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., ... Pocock, S. (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England Journal of Medicine*, *363*(17), 1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1008232>
- Li, H., Wang, C., Liu, C., Li, R., Zou, M., & Cheng, G. (2016). Efficacy of Short-Term Statin Treatment for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography/Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 21 Randomized Controlled Trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, *16*(3), 201–219. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0164-5>
- Linden, A. Van, Kempfert, J., Rastan, A. J., Holzhey, D., Blumenstein, J., Schuler, G., ... Walther, T. (2010). Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients §. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *39*, 835–843. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.034>
- Linke, H. R., & Schuler G. (2010). Kardiologie Journal für Austrian Journal of Cardiology Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds Online-Datenbank mit Autoren-und Stichwortsuche Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose für alle Patienten? *Austrian Journal of Cardiology*, *17*(8), 280–284. Retrieved from [www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)
- Little, R. J. A. (1988). Missing-data adjustments in large surveys. *Journal of Business and Economic Statistics*, *6*(3), 287–296.

<https://doi.org/10.1080/07350015.1988.10509663>

- Ma, M., Gao, W. dong, Gu, Y. F., Wang, Y. S., Zhu, Y., & He, Y. (2019). Clinical effects of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, *14*(1), 161–175. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1935-6>
- Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., ... Smith, C. R. (2019a). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *380*(18), 1695–1705. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814052>
- Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., ... Smith, C. R. (2019b). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*, *380*(18), 1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
- Madershahian, N., Scherner, M., Liakopoulos, O., Rahmanian, P., Kuhn, E., Hellmich, M., ... Wahlers, T. (2011). *Renal impairment and transapical aortic valve implantation: impact of contrast medium dose on kidney function and survival*. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr199>
- Makkar, R. R., Thourani, V. H., Mack, M. J., Kodali, S. K., Kapadia, S., Webb, J. G., ... Leon, M. B. (2020). Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*, *382*(9), 799–809. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910555>
- Marenzi, G., Ferrari, C., Marana, I., Assanelli, E., De Metrio, M., Teruzzi, G., ... Bartorelli, A. L. (2012). Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC. Cardiovascular Interventions*, *5*(1), 90–97. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2011.08.017>
- Mattathil, S., Ghumman, S., Weinerman, J., & Prasad, A. (2017). Use of the RenalGuard system to prevent contrast-induced AKI: A meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiology*, *30*(5), 480–487. <https://doi.org/10.1111/joic.12417>
- McDonald, J. S., McDonald, R. J., Lieske, J. C., Carter, R. E., Katzberg, R. W., Williamson, E. E., & Kallmes, D. E. (2015). Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure. *Mayo Clinic Proceedings*, *90*(8), 1046–1053. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2015.05.016>
- McDonald, R. J., McDonald, J. S., Carter, R. E., Hartman, R. P., Katzberg, R. W., Kallmes, D. F., & Williamson, E. E. (2014). Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology*, *273*(3), 714–725. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.14132418>
- McIlroy, D. R., Wagener, G., & Lee, H. T. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *5*(2), 211–219. <https://doi.org/10.2215/CJN.04240609>

- Mehran, R., Aymong, E. D., Nikolsky, E., Lasic, Z., Iakovou, I., Fahy, M., ... Dangas, G. (2004). A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(7), 1393–1399. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2004.06.068>
- Melina Langfritz1; Mohammady Shahin, M. F. N. M. M. T. M. A. D. M. M. M. M. G. P. M. T. M. M. L. S. K. M. F. R. M. F. M. M. S. O. M. (2019). Baseline Predictors of Renal Failure in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Invasive Cardiology*, *31*(10). Retrieved from <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jic/articles/baseline-predictors-renal-failure-transcatheter-aortic-valve-implantation>
- Milik, A., & Hrynkiwicz, E. (2014). On translation of LD, IL and SFC given according to IEC-61131 for hardware synthesis of reconfigurable logic controller. *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)*, *19*(1), 4477–4483. <https://doi.org/10.3182/20140824-6-za-1003.01333>
- Möllmann, H., Kim, W. K., Kempfert, J., Walther, T., & Hamm, C. (2015). Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart (British Cardiac Society)*, *101*(11), 900–908. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2013-304708>
- Moran, S. M., & Myers, B. D. (1985). Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney International*, *27*(6), 928–937. <https://doi.org/10.1038/ki.1985.101>
- Mori, K., & Nakao, K. (2007). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney International*, *71*(10), 967–970. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002165>
- Mori, Kiyoshi, Lee, H. T., Rapoport, D., Drexler, I. R., Foster, K., Yang, J., ... Barasch, J. (2005). Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *The Journal of Clinical Investigation*, *115*(3), 610–621. <https://doi.org/10.1172/JCI23056>
- Mueller, C., Buerkle, G., Buettner, H. J., Petersen, J., Perruchoud, A. P., Eriksson, U., ... Roskamm, H. (2002). Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of Internal Medicine*, *162*(3), 329–336. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.162.3.329>
- Naidu, S. S., Aronow, H. D., Box, L. C., Duffy, P. L., Kolansky, D. M., Kupfer, J. M., ... Blankenship, J. C. (2016). SCAI expert consensus statement: 2016 best practices in the cardiac catheterization laboratory: (Endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista; Affirmation of value by the Canadian Associatio. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *88*(3), 407–423. <https://doi.org/10.1002/ccd.26551>
- Najjar, M., Yerebakan, H., Sorabella, R. A., Donovan, D. J., Kossar, A. P., Sreekanth, S., ... George, I. (2015). Acute kidney injury following surgical aortic valve replacement. *Journal of Cardiac Surgery*, *30*(8), 631–639. <https://doi.org/10.1111/jocs.12586>

- Newman, D. J. (2002). Cystatin C. In *Ann Clin Biochem* (Vol. 39).
- Nijenhuis, Vincent J., Swaans, M., de Kroon, T., Heijmen, R., Van der Heyden, J., & Ten Berg, J. M. (2014). TCT-742 Prognostic Value Of Renal Function Recovery In Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(11), B217. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.814>
- Nijenhuis, Vincent Johan, Peper, J., Vorselaars, V. M. M., Swaans, M. J., De Kroon, T., Van der Heyden, J. A. S., ... ten Berg, J. M. (2018). Prognostic Value of Improved Kidney Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis. *American Journal of Cardiology*, *121*(10), 1239–1245. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.049>
- Ninomiya, T., Perkovic, V., De Galan, B. E., Zoungas, S., Pillai, A., Jardine, M., ... Chalmers, J. (2009). Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *20*(8), 1813. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*, *368*(9540), 1005–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
- Nuis, R. J., Rodés-Cabau, J., Sinning, J. M., Van Garsse, L., Kefer, J., Bosmans, J., ... De Jaegere, P. P. (2012). Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, *5*(5), 680–688. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971291>
- Padmanabhan, A., Gohil, S., Gadgil, N. M., & Sachdeva, P. (2017). Chronic renal failure: An autopsy study. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation : An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, *28*(3), 545–551. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.206441>
- Pannu, N., James, M., Hemmelgarn, B., & Klarenbach, S. (2013). Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *8*(2), 194–202. <https://doi.org/10.2215/CJN.06480612>
- Parolari, A., Pesce, L. L., Pacini, D., Mazzanti, V., Salis, S., Sciacovelli, C., ... Alamanni, F. (2012). Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: Role of perioperative management. *Annals of Thoracic Surgery*, *93*(2), 584–591. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.09.073>
- Perrone, R. D., Madias, N. E., & Levey, A. S. (1992). Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clinical Chemistry*, *38*(10), 1933–1953. <https://doi.org/10.1093/clinchem/38.10.1933>
- Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Mumtaz, M., Gada, H., O’Hair, D., ... Reardon, M. J. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *380*(18), 1706–1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1816885>
- Ranucci, M., Ballotta, A., Kunkl, A., De Benedetti, D., Kandil, H., Conti, D., ... Mehta,

- R. H. (2008). Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *The American Journal of Cardiology*, *101*(8), 1112–1118.  
<https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2007.12.011>
- Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Søndergaard, L., Mumtaz, M., ... Kappetein, A. P. (2017). Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *376*(14), 1321–1331. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1700456>
- Regression, T. C., Depends, P. L., Firth, D. I., Url, L. G. P. L., Heinze, A. G., Ploner, M., ... Date, R. C. (2020). *Package "coxphf."*
- Rihal, C. S., & Kashani, K. B. (n.d.). *Prevention of Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement The PROTECT-TAVI Trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydration in Transcatheter Aortic Valve Implantation)\*.*
- Rosner, M. H., & Okusa, M. D. (2006). Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *1*(1), 19–32. <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>
- Rozenfeld, K. L., Zahler, D., Shtark, M., Goldiner, I., Keren, G., Banai, S., & Shacham, Y. (2020). Elevated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Assessment of Structural versus Functional Renal Damage among ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients. *Blood Purification*, *49*(5), 560–566. <https://doi.org/10.1159/000506175>
- Rozenfeld, K. L., Zahler, D., Shtark, M., Goldiner, I., Keren, G., & Shacham, Y. (2020). Elevated neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels before contrast media administration among ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*, *31*(2), 118–123. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000762>
- Sadon, S., Arbel, Y., Banai, A., Rozenfeld, K. L., Taieb, P., Hochstadt, A., ... Merdler, I. (2021). NGAL in trans-catheter aortic valve implantation on and off renalguard. *Signa Vitae*, *17*(4), 55–59. <https://doi.org/10.22514/sv.2021.048>
- Saia, F., Ciuca, C., Taglieri, N., Marrozzini, C., Savini, C., Bordoni, B., ... Marzocchi, A. (2013). Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: Incidence, predictors and clinical outcome. *International Journal of Cardiology*, *168*(2), 1034–1040. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.029>
- Scherner, M., & Wahlers, T. (2015). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Thoracic Disease*, *7*(9), 1527. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2015.06.14>
- Schoenhagen, P., Numburi, U., Halliburton, S. S., Aulbach, P., Von Roden, M., Desai, M. Y., ... Lytle, B. W. (2010). Three-dimensional imaging in the context of minimally invasive and transcatheter cardiovascular interventions using multi-detector computed tomography: From pre-operative planning to intra-operative guidance. *European Heart Journal*, Vol. 31, pp. 2727–2741. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq302>

- Selvin, E., Köttgen, A., & Coresh, J. (2009). Kidney function estimated from serum creatinine and cystatin C and peripheral arterial disease in NHANES 1999–2002. *European Heart Journal*, *30*(15), 1918. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHP195>
- Shemesh, O., Golbetz, H., Kriss, J. P., & Myers, B. D. (1985). Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney International*, *28*(5), 830–838. <https://doi.org/10.1038/ki.1985.205>
- Shlipak, M. G., Matsushita, K., Ärnlöv, J., Inker, L. A., Katz, R., Polkinghorne, K. R., ... Gansevoort, R. T. (2013). Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *New England Journal of Medicine*, *369*(10), 932–943. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1214234>
- Shroyer, A. L. W., Coombs, L. P., Peterson, E. D., Eiken, M. C., DeLong, E. R., Chen, A., ... Chen, J. C. (2003). The society of thoracic surgeons: 30-Day operative mortality and morbidity risk models. *Annals of Thoracic Surgery*, *75*(6), 1856–1865. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00179-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00179-6)
- Siew, E. D., Abdel-Kader, K., Perkins, A. M., Greevy, R. A., Parr, S. K., Horner, J., ... Matheny, M. E. (2020). Timing of Recovery From Moderate to Severe AKI and the Risk for Future Loss of Kidney Function. *American Journal of Kidney Diseases*, *75*(2), 204–213. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.031>
- Sinning, J. M., Ghanem, A., Steinhuser, H., Adenauer, V., Hammerstingl, C., Nickenig, G., & Werner, N. (2010a). Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *3*(11), 1141–1149. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.09.009>
- Sinning, J. M., Ghanem, A., Steinhuser, H., Adenauer, V., Hammerstingl, C., Nickenig, G., & Werner, N. (2010b). Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC. Cardiovascular Interventions*, *3*(11), 1141–1149. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2010.09.009>
- Siontis, G. C. M., Praz, F., Pilgrim, T., Mavridis, D., Verma, S., Salanti, G., ... Windecker, S. (2016a). Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: A meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*, *37*(47), 3503–3512a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw225>
- Siontis, G. C. M., Praz, F., Pilgrim, T., Mavridis, D., Verma, S., Salanti, G., ... Windecker, S. (2016b). Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: A meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*, *37*(47), 3503–3512a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw225>
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., ... Pocock, S. J. (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*, *364*(23), 2187–2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1103510>
- Sokolow, M., & Lyon, T. P. (2001). Sokolow et al. History of Electrocardiology 343. *American Heart Journal*, *6*(4), 1949.

- Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J., & Silva, P. (1994). Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England Journal of Medicine*, *331*(21), 1416–1420. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411243312104>
- Søndergaard, L., Ihlemann, N., Capodanno, D., Jørgensen, T. H., Nissen, H., Kjeldsen, B. J., ... Thyregod, H. G. H. (2019). Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(5), 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.083>
- Speir, A., Henry, L. L., Hunt, S. L., Holmes, S. D., & Ad, N. (2013). Health-related quality of life following isolated aortic valve surgery: is earlier intervention better? *The Journal of Heart Valve Disease*, *22*(3), 270–275. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/24151751>
- Stein JH, ed. *Internal Medicine. 4th edition. Mosby-Year Book. 1994. NLMN ID:9309759*
- Stevens, M. A., McCullough, P. A., Tobin, K. J., Speck, J. P., Westveer, D. C., Guido-Allen, D. A., ... O'Neill, W. W. (1999). A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*, *33*(2), 403–411. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00574-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00574-9)
- Strauch, J. T., Scherner, M. P., Haldenwang, P. L., Pfister, R., Kuhn, E. W., Madershahian, N., ... Wahlers, T. (2010). Minimally invasive transapical aortic valve implantation and the risk of acute kidney injury. *The Annals of Thoracic Surgery*, *89*(2), 465–470. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2009.09.090>
- Suparyanto dan Rosad (2015). (2020). 濟無No Title No Title No Title. *Suparyanto Dan Rosad (2015, 5*(3), 248–253.
- Thakar, C. V., Arrigain, S., Worley, S., Yared, J. P., & Paganini, E. P. (2005). A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *16*(1), 162–168. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004040331>
- Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Podboy, A. J., Gillaspie, E. A., Greason, K. L., & Kashani, K. B. (2016). The effects of contrast media volume on acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, *9*(4), 188–193. <https://doi.org/10.1111/jebm.12208>
- Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Srivali, N., Harrison, A. M., Kittanamongkolchai, W., Greason, K. L., & Kashani, K. B. (2017). Transapical versus transfemoral approach and risk of acute kidney injury following transcatheter aortic valve replacement: a propensity-adjusted analysis. *Renal Failure*, *39*(1), 13. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1244072>
- Trivedi, H. S., Moore, H., Nasr, S., Aggarwal, K., Agrawal, A., Goel, P., & Hewett, J. (2003). A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron. Clinical Practice*, *93*(1).

<https://doi.org/10.1159/000066641>

- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., ... Walther, T. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., ... Zientara, A. (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 43(7), 561–632.  
<https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAB395>
- Vallon, V. (2014). Do tubular changes in the diabetic kidney affect the susceptibility to acute kidney injury? *Nephron - Clinical Practice*, 127(1–4), 133–138.  
<https://doi.org/10.1159/000363554>
- van Buuren, S., & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45(3).  
<https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
- Varadarajan, P., Kapoor, N., Bansal, R. C., & Pai, R. G. (2006). Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 82(6), 2111–2115.  
<https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2006.07.048>
- Vavilis, G., Evans, M., Jernberg, T., Rück, A., & Szummer, K. (2017). Risk factors for worsening renal function and their association with long-term mortality following transcatheter aortic valve implantation: Data from the SWEDEHEART registry. *Open Heart*, 4(2), 1–9. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000554>
- Voigtländer, L., Schewel, J., Martin, J., Schewel, D., Frerker, C., Wohlmuth, P., ... Schäfer, U. (2015). Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. *International Journal of Cardiology*, 178, 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.172>
- Webb, J. G., Pasupati, S., Humphries, K., Thompson, C., Altwegg, L., Moss, R., ... Lichtenstein, S. V. (2007). Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*, 116(7), 755–763.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698258>
- Weinstein, J. M., Heyman, S., & Brezis, M. (1992). Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron*, 62(4), 413–415.  
<https://doi.org/10.1159/000187090>
- Wettersten, N., Horiuchi, Y., van Veldhuisen, D. J., Mueller, C., Filippatos, G., Nowak, R., ... Murray, P. T. (2020). Short-term prognostic implications of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure: findings from the AKINESIS study. *European Journal of Heart Failure*, 22(2), 251–263.  
<https://doi.org/10.1002/EJHF.1642>
- Winter, M. P., Bartko, P., Hofer, F., Zbiral, M., Burger, A., Ghanim, B., ... Goliash, G. (2020). Evolution of outcome and complications in TAVR: a meta-analysis of observational and randomized studies. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72453-1>

- Yamamoto, M., Hayashida, K., Mouillet, G., Chevalier, B., Meguro, K., Watanabe, Y., ... Teiger, E. (2013). Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 6(5), 479–486. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2013.02.007>
- Yong, Z., Pei, X., Zhu, B., Yuan, H., & Zhao, W. (2017). Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/SREP41012>

## 10. Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Shenas
Vorname	Mina
Geburtsname	Massud
Geburtsdatum	07.08.1990
Geburtsort	Hamburg

### Schule

08/1997-07/2001	Grund- und Gesamtschule Allermöhe, Hamburg
08/2001-07/2007	Luisengymnasium, Hamburg; Abschluss: Mittlere Reife
08/2007-06/2010	Gymnasium Lohbrügge, Hamburg; Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Studium

09/2010-06/2017	Humanmedizin, Universität Hamburg
-----------------	-----------------------------------

### Beruf

06/2017	Approbation als Ärztin
Seit 07/2017	Assistenzärztin der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
10/2023	Fachärztin Innere Medizin

## **11. Danksagung**

Allen voran möchte ich Herrn Prof. Dr. Stefan Blankenberg und Herrn Prof. Dr. Paulus Kirchhof für die Möglichkeit, die vorliegende Promotionsschrift in deren Klinik zu erstellen, danken.

Auch möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ulrich Schäfer für die hervorragende Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Lisa Voigtländer-Buschmann für die ausgezeichnete Betreuung, für ihre unermüdliche Geduld und Ihre Bemühungen, die meine Arbeit geprägt haben.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Familie für ihre Unterstützung während meiner gesamten akademischen Ausbildung zur Ärztin und für die Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

## **12. Eidesstattliche Versicherung**

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

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

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

Unterschrift: .....