

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios Klinik St. Georg Abteilung Kardiologie

Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck

Direktor der Einrichtung

Impact of interaction of diabetes mellitus and impaired renal function on prognosis and the incidence of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVI)

Dissertation

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

vorgelegt von:

Milad Zavareh
Teheran

Hamburg 2018

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.03.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

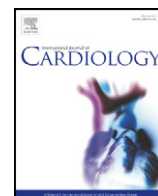
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tobias Huber

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Franz Rinninger

Inhaltsverzeichnis

1	Manuskript.....	4
2	Zusammenfassende Darstellung der Publikation	12
2.1	Einleitung	12
2.1.1	Diabetes mellitus	12
2.1.2	Aortenklappenstenose	12
2.1.3	Aortenklappenstenose und Diabetes mellitus	15
2.2	Materialien und Methoden	16
2.2.1	Patientenkollektiv.....	16
2.2.2	Präprozedurale Diagnostik	16
2.2.3	Indikation und Kontraindikation zur TAVI	17
2.2.4	Klappenprothesen der TAVI	17
2.2.5	Statistische Auswertung	18
2.3	Ergebnisse	19
2.3.1	Patientengruppen.....	19
2.3.2	Prozeduraler Erfolg.....	21
2.3.3	Kurzzeit- und mittleres Outcome	22
2.3.4	Nierenfunktion	23
2.3.5	Multivariate Analyse.....	24
2.4	Diskussion	25
2.5	Limitationen	29
2.6	Schlussfolgerung	30
3	Zusammenfassung.....	32
4	Literaturverzeichnis.....	31
5	Erklärung des Eigenanteils an der Publikation.....	36
6	Danksagung.....	37
7	Lebenslauf.....	38
8	Eidesstattliche Versicherung.....	39



Impact of interaction of diabetes mellitus and impaired renal function on prognosis and the incidence of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR)



Dimitry Schewel ^{*,1}, Milad Zavareh ¹, Jury Schewel, Thomas Thielsen, Tobias Schmidt, Ulrich Schäfer, Karl-Heinz Kuck, Christian Frerker

Department of General and Interventional Cardiology, Asklepios Clinic St. Georg Hospital, Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 August 2016

Received in revised form 17 November 2016

Accepted 4 January 2017

Available online 7 January 2017

ABSTRACT

Background: In high-risk patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR) diabetes mellitus (DM) is a common comorbidity. It is known to increase the risk of arteriosclerosis and adversely affect morbidity, mortality for all types of cardiovascular disease, and post-procedural outcome after percutaneous and surgical procedures. Moreover, DM is known to facilitate the genesis of renal failure (RF). Pre-existing RF seems to increase the rate of acute kidney injury (AKI), which is a powerful short- and midterm predictor of mortality in patients undergoing TAVR. Therefore, the aim of the present study was to investigate the impact of DM on AKI, short- and midterm prognosis after TAVR, especially in patients with pre-existing RF.

Methods and results: In 337 (30%) of 1109 patients DM was documented. The incidence of RF at baseline (GFR <60 mL/min) was statistically similar in both patient groups (no DM vs. DM: 54% vs. 61%; $p = 0.057$). Also, the incidence of AKI stage 3 was similar in all patients (no DM vs. DM: 1.6% vs. 1.8%; $p = 0.799$). There were no significant differences regarding the procedure-related complications according to VARC-2 and mortality between patients neither with nor without DM. Even after differentiating patients according to baseline renal function, similar incidence of AKI and midterm mortality were documented.

Conclusion: In patients undergoing TAVR, neither in case of preserved nor impaired renal function, we couldn't find any evidence for influence of DM on overall acute and midterm prognosis nor the incidence of AKI.

© 2017 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In 2015 the estimated number of people with diabetes mellitus (DM) reached 415 million worldwide [1]. DM is known adversely to affect morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease as well as after percutaneous and surgical procedures [2–9]. Moreover, DM facilitates the genesis of renal failure (RF) and might lead to dialyses [10]. Thus, a moderate to severe RF can be found in 15–23% of patients with DM [11,12]. Therefore, DM has been included in the surgical risk scores (Society of Thoracic Surgeons (STS) score and European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II) to predict short-term outcome after cardiac surgery [8,13].

In high-risk patients with severe aortic valve stenosis (AS) undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR) approximately one third suffers from DM [14–20]. Also about 50% of these patients presents

with RF which increases the risk for occurrence of an acute kidney injury (AKI) after TAVR [17,21–25]. Therefore, it stands to reason that in patients undergoing TAVR, especially in those with impaired renal function at baseline, estimation of procedural risk and post-procedural prognosis might be affected by concomitant DM. The aim of the present study was to investigate the mentioned impact of DM.

2. Methods

2.1. Patient population and study design

A total of 1279 patients with severe AS were treated by TAVR at our hospital between July 2008 and January 2016. Patients treated via transapical approach ($n = 120$, 9.4%) were excluded. Moreover, 50 (4.3%) of 1159 patients with dialysis dependent renal failure were excluded. 1109 patients finally were included into the detailed analyses. Written informed consent was obtained from all patients. Indication for TAVR was availability of a severe AS with an aortic valve area < 1.0 cm² (<0.6 cm²/m²) as determined by echocardiography, and an aortic annulus diameter ≥ 18 mm and ≤ 29 mm. Baseline risk parameters were calculated by the logistic EuroSCORE and the STS risk score. Pre-procedural screening was done by transthoracic and transesophageal echocardiography, left heart catheterization, aortic root angiography, and peripheral vascular angiography for evaluation of the aortic annulus (diameter, morphology, amount of calcification) and the access way. Candidates for TAVR were evaluated by an interventional cardiologist and a cardiac

* Corresponding author at: Department of General and Interventional Cardiology, ASKLEPIOS Clinics St. Georg Hospital, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, Germany.

E-mail address: d.schewel@gmx.de (D. Schewel).

¹ These authors contributed equally to the manuscript.

surgeon. Final decision to advise TAVR vs. surgical aortic valve replacement (SAVR) was done by the heart team based on suitability for TAVR and individual surgical risk. TAVR procedures were described previously [26–30]. Outcome parameters were recorded according to the Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 criteria [31]. After hospital discharge, follow-up was scheduled at 30 days, 6 and 12 months.

2.2. Data collection and definitions

The functional capacity as defined by the New York Heart Association (NYHA) was documented before TAVR and at each follow-up visit. The change in NT-proBNP, creatinine, glomerular filtration rate, and blood urea nitrogen (BUN) were analyzed before, 5 days, 30 days, 6 and 12 months after TAVR. NT-proBNP was measured by chemolumineszenz-immunoassay (e411, Roche Diagnostics GmbH, Grenzach-Wyhlen, Germany). The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by CKD-EPI formula [32]. Renal dysfunction was defined as a GFR level lower than 60 mL/min according to the KDIGO-definition [33].

2.3. Statistical analyses

Continuous data were described as means and standard deviations. Differences of metric variables between two groups were analyzed by *t*-tests, if the data were approximately normally distributed, and by Wilcoxon's rank-sum test otherwise. Categorical data were described with absolute and relative frequencies. Differences between categorical variables were evaluated with the Chi-square test or with Fisher's exact test in case of small-expected cell frequencies. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method.

All *p*-values are two-sided. For overall tests $p \leq 0.05$ was considered significant. Statistical analyses were performed with IBM Statistical Package for Social Sciences, version 20.0.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

3. Results

3.1. Patient population

Demographic data are listed in Table 1. One third of the 1109 patients suffered from DM ($n = 337$, 30%), whereas 772 (70%) patients

had no DM. 92 (27%) of 337 patients were treated by insulin (IDDM) and 245 (73%) individuals either by diet or oral anti-diabetic agents. Patients with DM were more often male (no DM vs. DM: 43% vs. 50%; $p = 0.027$) with a mean age of 81 ± 7.0 years (no DM vs. DM: 82 ± 6.7 vs. 79 ± 7.2 years; $p < 0.001$). While STS score was increased in patients with DM (average: no DM vs. DM: 6% vs. 8%; $p < 0.001$), logistic EuroSCORE (average: no DM vs. DM: 22% vs. 23%; $p = 0.298$) and EuroSCORE II (average: no DM vs. DM: 7% vs. 8%; $p = 0.090$) were similar in all patients. Patients with DM had a higher body mass index (BMI; no DM vs. DM: 25 ± 4.4 vs. 28 ± 5.6 ; $p < 0.001$) and increased incidences of arterial hypertension (no DM vs. DM: 82% vs. 91%; $p < 0.001$), dyslipidemia (no DM vs. DM: 31% vs. 56%; $p < 0.001$), peripheral artery disease (no DM vs. DM: 18% vs. 25%; $p = 0.007$), coronary artery disease (no DM vs. DM: 57% vs. 69%; $p < 0.001$), previous cardiac surgery (no DM vs. DM: 14% vs. 20%; $p = 0.009$), and pulmonary hypertension (no DM vs. DM: 18% vs. 27%; $p = 0.002$). Patients without DM had a smaller AVA (no DM vs. DM: 0.77 ± 0.25 vs. 0.80 ± 0.22 cm²; $p = 0.018$). While higher graded mitral regurgitation was more often seen in patients without DM (no DM vs. DM: 7.8% vs. 4.2%; $p = 0.026$).

According to the NYHA classification before TAVR, no differences were found between the two groups (Fig. 1).

3.2. Acute procedural success

TAVR was performed using either transfemoral (TF; Corevalve $n = 333$, Edwards Sapien $n = 609$, Portico $n = 28$, Centera $n = 23$, DirectFlow $n = 16$, Lotus $n = 29$), transaxillary (TAx; Corevalve $n = 41$, Edwards Sapien $n = 15$, Portico $n = 2$), or direct transaortic approach (DA; Corevalve $n = 3$, Edwards Sapien $n = 10$), respectively.

Table 1
Baseline comorbidities, echocardiographic data, and biomarkers.

	Total ($n = 1109$)	no DM ($n = 772$)	DM ($n = 337$)	P
<i>Demographic data</i>				
Female gender, n(%)	605(55)	438(57)	167(50)	0.027
Age, years	81 ± 7.0	82 ± 6.7	79 ± 7.2	<0.001
BMI, kg/cm ²	26 ± 5.0	25 ± 4.4	28 ± 5.6	<0.001
Log. EuroSCORE (%), median (IQR)	18(11–29)	17(10–30)	18(11–29)	0.298
EuroSCORE II (%), median (IQR)	5(3–8)	5(4–8)	5(4–8)	0.090
STS-PROM Score (%), median (IQR)	5(3–8)	6(4–9)	5(4–8)	<0.001
Art. hypertension, n(%)	944(85)	636(82)	308(91)	<0.001
Hyperlipidemia, n(%)	429(39)	241(31)	188(56)	<0.001
Coronary artery disease, n(%)	671(61)	439(57)	323(69)	<0.001
Previous cardiac surgery, n(%)	176(16)	108(14)	68(20)	0.009
Peripheral vascular disease, n(%)	219(20)	136(18)	83(25)	0.007
Porcelain aorta, n(%)	167(15)	114(15)	53(16)	0.681
Atrial fibrillation, n(%)	516(47)	357(46)	159(46)	0.773
Impaired renal function, n(%)	623(56)	419(54)	204(61)	0.057
Pulmonary hypertension, n(%)	224(21)	136(18)	88(27)	0.002
History of stroke, n(%)	167(15)	113(15)	54(16)	0.553
COPD, n(%)	187(17)	129(17)	58(17)	0.838
<i>Transthoracic echocardiography</i>				
Aortic valve area (cm ²)	0.78 ± 0.24	0.77 ± 0.25	0.80 ± 0.22	0.018
Mean pressure gradient (mmHg)	64 ± 24	65 ± 24	63 ± 23	0.408
Peak aortic velocity (m/s)	4.0 ± 0.8	4.0 ± 0.8	3.9 ± 0.9	0.156
LV ejection fraction (%)	53 ± 12.4	52 ± 12.9	50 ± 13.2	0.053
Aortic regurgitation ≥ 2 , n(%)	50(5)	38(5)	12(4)	0.315
Mitral regurgitation ≥ 2 , n(%)	74(7)	60(8)	14(4)	0.026
Tricuspid regurgitation ≥ 2 , n(%)	59(5)	40(5)	19(6)	0.755
<i>Biomarkers</i>				
Creatinine (mg/dL)	1.2 ± 0.6	1.1 ± 0.60	1.2 ± 0.5	0.016
BUN (mg/dL)	53 ± 31.0	51 ± 28.7	59 ± 34.8	<0.001
GFR (mL/min)	57 ± 19.4	57 ± 19.4	55 ± 19.4	0.069
NT-proBNP (ng/dL), median (IQR)	1381(609–3533)	1392(617–3457)	1317(529–3772)	0.902
Hemoglobin (g/dL)	12.1 ± 1.9	12.1 ± 1.9	11.9 ± 1.9	0.095

Impaired renal function defined as GFR <60 mL/min (GFR = glomerular filtration rate); COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

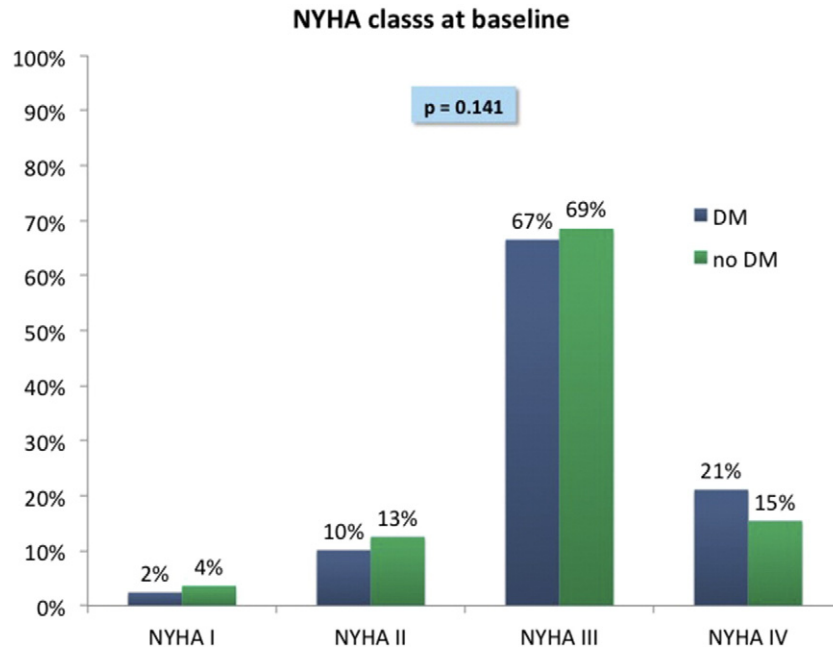


Fig. 1. NYHA class at baseline.

According to the VARC-2 criteria, acute device success was achieved in 1035 (93%) patients (Table 2). Nine Patients (no DM vs. DM: 0.7% vs. 1.2%; $p = 0.467$) were lost during the TAVR procedure. Rupture of the aortic annulus occurred in six of these patients. In the remaining three patients, an unduly deep implantation of the valve prosthesis led to a severe paravalvular leakage and at last embolisation of the prosthesis into the left ventricle. Despite of snaring maneuvers and frustrating attempts to recover the embolised devices, this patient died due to the consequences of a fulminant aortic regurgitation. Additionally, in five patients (4.5%), a surgical thoracotomy was performed in the same procedure because of an acute pericardial tamponade due to left ventricle perforation. Another 21 patients (1.9%) were in need of a second prosthesis ($n = 15$ Corevalve, $n = 6$ Sapien). At least, in the remaining 39 patients a significant prosthetic valve regurgitation (≥ 2) was

documented at the end of the TAVR procedure (3.5%; no DM vs. DM: 3.4% vs. 3.9%; $p = 0.724$).

Similar volumes of contrast agent (no DM vs. DM: 153 ± 76 mL vs. 150 ± 74 mL; $p = 0.484$) were applied in all patients. Moreover, alike radiation time (no DM vs. DM: 26 ± 16 min vs. 27 ± 20 min; $p = 0.531$), procedural duration (no DM vs. DM: 115 ± 71 min vs. 120 ± 68 min; $p = 0.346$), and duration of the post-procedural hospital stay (no DM vs. DM: 10 ± 8 days vs. 11 ± 8 days; $p = 0.497$) were documented.

3.3. Short and midterm outcome

There were no significant differences between both patient groups neither in acute, 30 days, 6 months, and 12 months mortality

Table 2

Procedural and post-procedural complications according to VARC-2.

	Total (n = 1109)	no DM (n = 772)	DM (n = 337)	P
<i>Device success</i>				
Acute device success, n(%)	1035(93)	724(94)	311(92)	0.362
Absence of immediate procedural mortality, n(%)	1100(99)	767(99)	333(99)	0.467
Correct positioning of one prosthetic valve, n(%)	1086(98)	756 (98)	330(98)	1.000
Intended performance of prosthetic valve, n(%)	1054(95)	734(95)	320(95)	1.000
Moderate to severe prosthetic regurgitation, n(%)	39(3.5)	26(3.4)	13(3.9)	0.724
Conversion to open surgery, n(%)	9(0.8)	7(0.9)	2(0.6)	0.731
<i>Clinical efficacy at discharge</i>				
All cause mortality at discharge, n(%)	26(2.3)	18(2.3)	8(2.4)	1.000
Major stroke within at discharge, n(%)	47(4.2)	27(3.5)	20(5.9)	0.124
Acute kidney injury stage 3, n(%)	18(1.6)	12(1.6)	8(1.8)	0.799
Major vascular complication, n(%)	35(3.2)	26(3.4)	9(2.7)	0.583
Minor vascular complication, n(%)	148(13)	99(13)	49(15)	0.444
Life threatening or disabling bleeding, n(%)	67(6.0)	43(5.6)	24(7.1)	0.338
Major bleeding, n(%)	213(19)	151(20)	62(19)	0.680
New permanent pacemaker implantation, n(%)	192(17)	140(18)	52(15)	0.291
	Total (n = 795)	no DM (n = 543)	DM (n = 252)	P
<i>Clinical efficacy at 1 year</i>				
All cause mortality at 1 year, n(%)	171(22)	117(22)	54(21)	1.000
Major stroke at 1 year, n(%)	41(5.2)	29(5.3)	12(4.8)	0.368

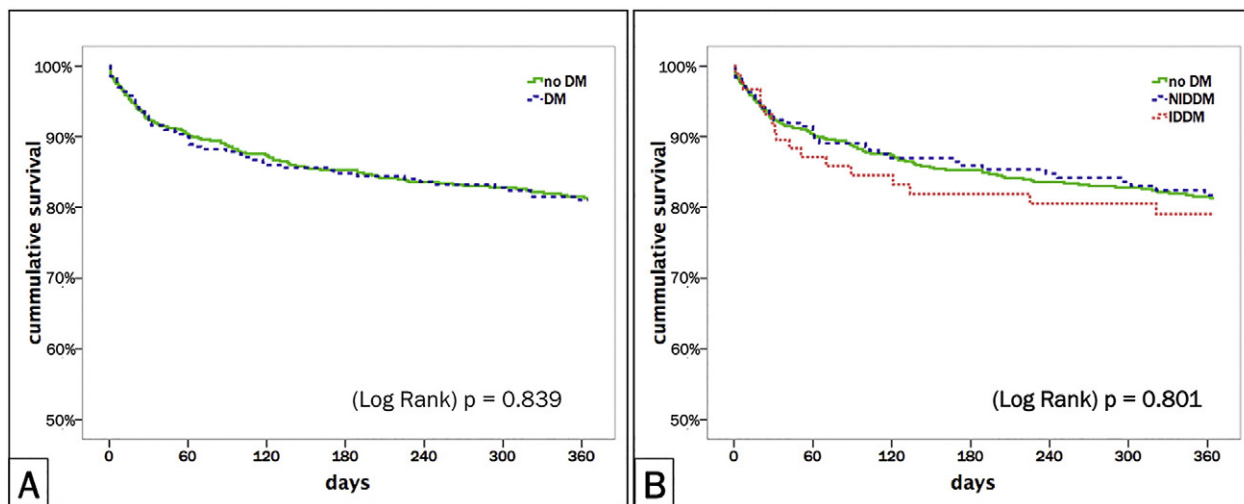


Fig. 2. Freedom from death from any cause. Panel A) population divided into two groups according on baseline presence or absence of DM. Panel B) three groups according to presence or absence of insulin dependence (IDDM).

(Fig. 2A), nor in prevalence of stroke, vascular complication, bleeding, valve related dysfunction, or need in new permanent pacemaker implantation. There was no difference in the use of blood transfusion after TAVR between both groups (median (IQR): no DM vs. DM: 0(0–1) U vs. 0(0–0) U; $p = 0.852$). Also, no differences were found in patients with insulin dependent (IDDM) compared to those with non-insulin dependent DM (NIDDM; Fig. 2B).

3.4. Renal function

Baseline level of creatinine (no DM vs. DM: 1.14 ± 0.60 mg/dL vs. 1.23 ± 0.51 mg/dL; $p = 0.016$) and BUN (no DM vs. DM: 51 ± 29 mg/dL vs. 59 ± 35 mg/dL; $p < 0.001$) were statistically higher in patients with DM. GFR was similar in all patients (no DM vs. DM: 57 ± 19 mL/min vs. 55 ± 19 mL/min; $p = 0.069$; Table 1). Likewise, the rate of post-procedural AKI stage 3 was similar in both groups (no DM vs. DM: 1.6% vs. 1.8%; $p = 0.799$) 5 days after TAVR.

Regarding baseline GFR, no difference in mortality was observed (Figs. 3 and 4) within 1 year after TAVR. Nevertheless, especially in patients with DM and a GFR <30 mL/min, a numerically increased rate of AKI (Fig. 5) was documented.

3.5. Multivariate analyses

Beside DM, we have processed the Cox proportional hazard regression with all factors that differ significantly in the univariate analyses of the two patient groups at baseline significantly. Additionally, acute post-procedural kidney injury, according to VARC-2 criteria, has been included in this analysis because it is known to be a strong independent prognostic factor for TAVR procedures. Parameters other than DM without a significant correlation were discarded and only those with significant results were included in the final analysis. The results of the multivariate analysis did not show an independent effect of DM on mid-term survival (Fig. 6).

4. Discussion

Except increased incidences in arteriosclerosis and pulmonary hypertension in patients with DM, overall similar baseline clinical profiles, and similar rates of outcome were found in all patients. Moreover, we couldn't prove any significant impact of DM on acute kidney injury, even in patients with initially impaired renal function.

Our results support previous observations, demonstrating DM in 30% of the studied population [14–20]. The clustering of DM, arterial hypertension, obesity, and hyperlipidemia has been referred as metabolic syndrome and is known to increase the risk for arteriosclerosis, and adversely affect morbidity and mortality for all types of cardiovascular disease [2–5]. Accordingly, patients with DM are characterized in the present study by increased body mass index, and higher rates in arterial hypertension and hyperlipidemia. Therefore, it is not surprising that those patients have come up with higher incidence of arteriosclerosis in form of peripheral vascular disease, and coronary artery disease with history of cardiac surgery as Puls et al. had elaborated previously [34].

Several authors have investigated the effect of DM in TAVR cohorts, and reported contradicting evidence. Thus, numerous authors observed significantly increased short-term mortality in patients with DM [20,34,35]. Additionally, Abramowitz et al. recently demonstrated that DM, particularly IDDM, is associated with increased midterm all-cause mortality [14,36]. Contrary, two other studies denied any affect of DM on survival after TAVR [37,38]. Surprisingly, Lindman et al. published results of sub-analyses of the PARTNER cohort, showing lower rate of all-cause mortality at 1 year in patients with DM compared to those without DM (no DM vs. DM: 28% vs. 18%) [39]. Furthermore, several previous investigations showed significant higher incidences of chronic kidney disease and post-procedural AKI in patients with DM [34,40–42]. Unfortunately, any author has distinguished the dialyses-dependent patients. Hence, the post-procedural mortality and incidence of AKI might have been affected. Therefore, to avoid this bias, we disclosed those patients with chronic dialysis from the main analyses. Consequently, in our population the renal function at baseline and the incidence of the post-procedural AKI were similar in all patients supporting the results of the meta-analysis published by Conrotto et al. [14] Moreover, there were no differences neither in acute, 30 days, 6 months, nor 12 months mortality between both patient groups (Fig. 2). Additionally, multivariate analyses denied an independent effect of DM on midterm survival (Fig. 6). This is interesting, since in our population, patients with DM came up, not only, with more pronounced metabolic syndrome and generalized atherosclerosis, but also with increased incidence of pulmonary hypertension, which has been shown to increase mortality after TAVR dramatically [43,44]. This might interlink with the, so called, “diabetes paradox” described by Lindman et al. [39] The investigators highlighted in their work that among patients undergoing TAVR, despite of numerous clinical

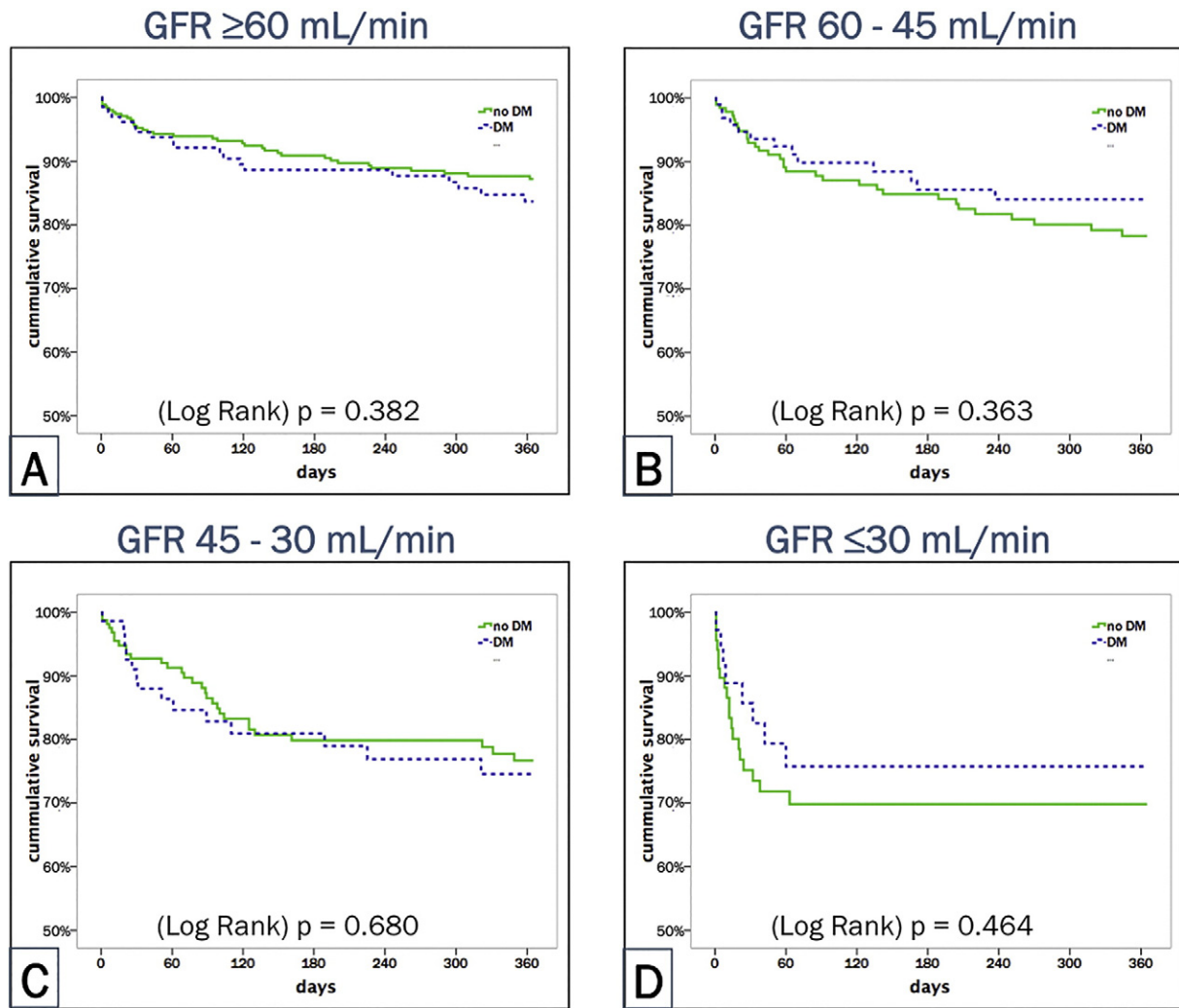


Fig. 3. Freedom from death from any cause according to presence or absence of DM. Panel A) patients with normal renal function, B) patients with mildly impaired renal function, C) patients with moderate renal failure and D) patients with severe kidney disease.

differences at baseline, the rate of all-cause mortality at 1 year was lower in diabetic patients compared to non-diabetic patients. This observation mainly has been attributed to a higher BMI and younger age

in patients with DM. Although, the protective influence of increased BMI in patients treated by TAVR has been described previously, it requires further evaluation [45,46]. Additionally, our suggestion is that

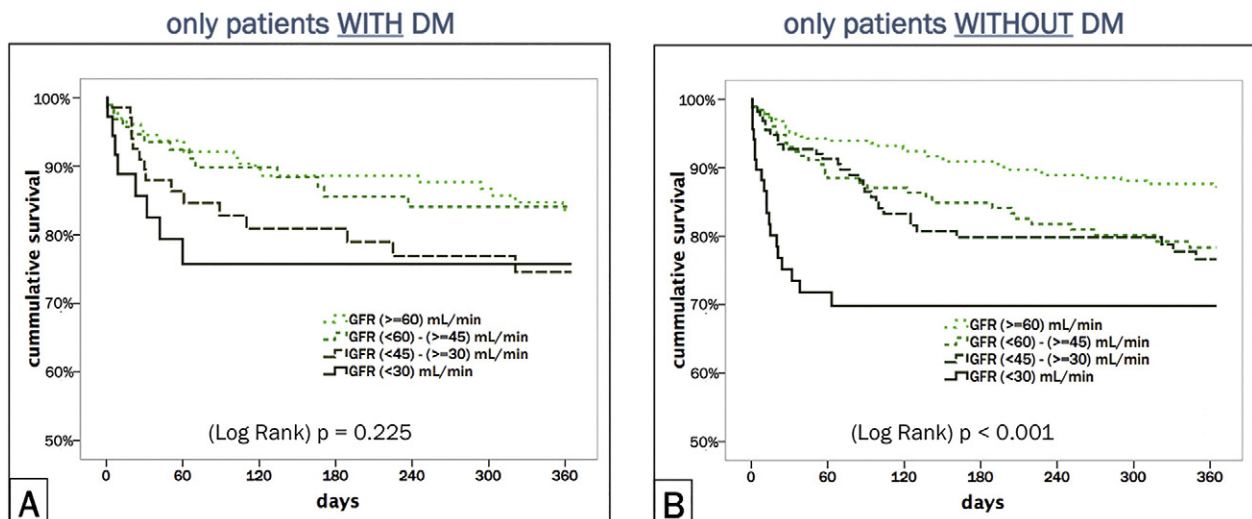


Fig. 4. Freedom from death from any cause according to baseline GFR classification. Panel A) patients with DM. Panel B) patients without DM.

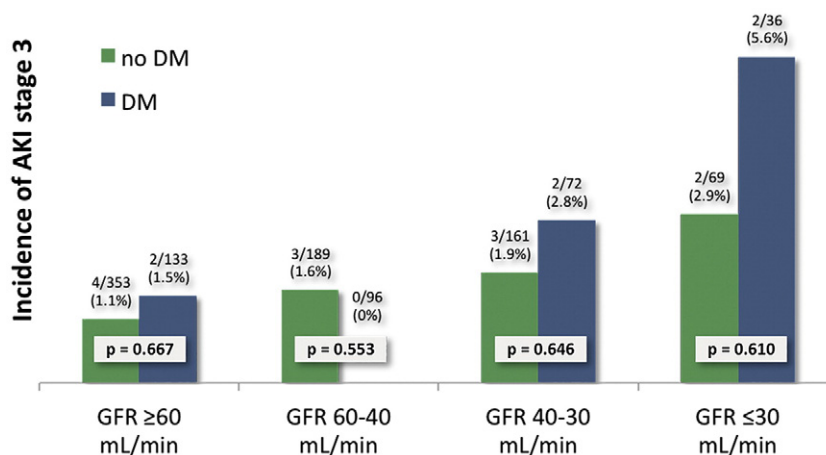


Fig. 5. Incidence of acute kidney injury (AKIN) stage 3 in all patients divided according to baseline GFR, and comparing those with and without DM.

patient with DM, especially with increased BMI and other comorbidities, might undergo more frequent outpatient observation as part of diabetic monitoring. This might contribute to prevention of cardiac decompensation, exacerbation of concomitant diseases, increased compliance, and similar or even better prognosis compared to patients without DM.

Last but not least, we divided the analyzed population according to the baseline GFR to distinguish the potential influence of renal dysfunction on post-procedural mortality but there were no significant differences within these subgroups comparing patients with and without DM (Fig. 3). Furthermore, analyzing patients with DM separately, no significant differences have been found in comparison of individuals with different stages of renal dysfunction at baseline (Fig. 4A). Interestingly, in the patient group without DM, the more impaired renal failure was associated with a significantly improved mortality (Fig. 4B). This observation requires further evaluation. No significant differences in the incidence of AKI have been discovered statistically. However, the numerically increased rate in AKI among those patients with severe RF (GFR <30 mL/min) might indicate the suspected impact of DM on AKI (Fig. 5). To elaborate protective strategies to avoid or at least to decrease the rate of post-procedural AKI, further investigations with larger cohorts should be taken through.

5. Limitations

Several limitations of the present study have to be regarded. It is a single-center non-randomized observational study. Glycemic status at baseline and duration of DM, as well as remainder oral antidiabetic

medications were not documented, and therefore, were not available for analyses. Furthermore, duration and the underlying pathology of the RF at baseline have not been systematically studied. Prospective studies with longer follow-up are needed to investigate more detailed knowledge about the prognostic value of DM as a predictor of clinical outcomes in patients undergoing TAVR. Finally, the main limitation of this study is that the follow-up time is too short to make conclusions with regard to the long-term prognosis after TAVR according to DM.

6. Conclusion

Diabetes mellitus is a frequent comorbidity in elderly patients with severe AS. In our analyses, DM showed no influence on short- and mid-term outcome after TAVR, especially for occurrence of AKI and mortality. Even exclusively in patients with preexisting renal failure, impact of DM seems to be trivial relating to post-procedural prognosis. However, the numerical trend in patients with severe renal failure might indicate the negative impact of DM on the post-procedural AKI. Therefore, further investigations are needed to elaborate the potentially affected individuals and to reduce the appearance of AKI.

Conflict of interest

Dr. Christian Frerker has received lecture honoraria from Edwards Lifesciences Inc. and proctor honoraria from Medtronic Inc. Dr. Ulrich Schäfer is a clinical proctor for Edwards Lifesciences Inc. and Medtronic Inc. and Prof. Karl-Heinz Kuck has received honoraria payments from

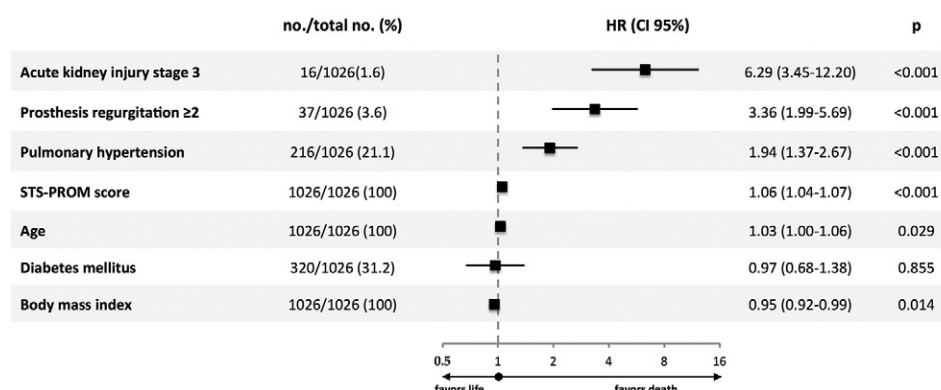


Fig. 6. Cox proportional hazard regression for all-cause deaths at midterm follow-up.

both companies. The other authors have no financial interests in any products or companies described in this article.

References

- [1] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, seventh ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2015.
- [2] S.M. Donahoe, G.C. Stewart, C.H. McCabe, S. Mohanavelu, S.A. Murphy, C.P. Cannon, E.M. Antman, Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 298 (2007) 765–775.
- [3] T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges, S.J. Jacobsen, V.L. Roger, M.M. Redfield, Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction, *N. Engl. J. Med.* 355 (2006) 251–259.
- [4] S.M. Haffner, S. Lehto, T. Rönönenmaa, K. Pyörälä, M. Laakso, Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.* 339 (1998) 229–234.
- [5] S.A.E. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward, Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes, *Lancet* 383 (2014) 1973–1980.
- [6] K.E. Kip, D.P. Faxon, K.M. Detre, W. Yeh, S.F. Kelsey, J.W. Currier, Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry, *Circulation* 94 (1996) 1818–1825.
- [7] V.H. Thourani, W.S. Weintraub, B. Stein, S.S. Gebhart, J.M. Craver, E.L. Jones, R.A. Guyton, Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting, *Ann. Thorac. Surg.* 67 (1999) 1045–1052.
- [8] S.M. O'Brien, D.M. Shahian, G. Filardo, V.A. Ferraris, C.K. Haan, J.B. Rich, S.L.T. Normand, E.R. DeLong, C.M. Shewan, R.S. Dokholyan, E.D. Peterson, F.H. Edwards, R.P. Anderson, The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery, *Ann. Thorac. Surg.* 88 (2009) S23–S42.
- [9] M.E. Halkos, P. Kilgo, O.M. Lattouf, J.D. Puskas, W.A. Cooper, R.A. Guyton, V.H. Thourani, The effect of diabetes mellitus on in-hospital and long-term outcomes after heart valve operations, *Ann. Thorac. Surg.* 90 (2010) 124–130.
- [10] A.J. Collins, J.A. Vassalotti, C. Wang, S. Li, D.T. Gilbertson, J. Liu, R.N. Foley, S.-C. Chen, T.J. Arneson, Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease, *Am. J. Kidney Dis.* 53 (2009) S71–S77.
- [11] J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene, G. Eknoyan, A.S. Levey, Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third national health and nutrition examination survey, *Am. J. Kidney Dis.* 41 (2003) 1–12.
- [12] R.J. Middleton, R.N. Foley, J. Hegarty, C.M. Cheung, P. McElduff, J.M. Gibson, P.A. Kalra, D.J. O'Donoghue, J.P. New, The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes, *Nephrol. Dial. Transplant.* 21 (2005) 88–92.
- [13] S.A.M. Nashef, F. Roques, L.D. Sharples, J. Nilsson, C. Smith, A.R. Goldstone, U. Lockowandt, EuroSCORE II, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41 (2012) 734–744 (discussion 744–5).
- [14] F. Conrotto, F. D'Ascenzo, F. Giordano, S. Salizzoni, C. Tamburino, G. Tarantini, P. Presbitero, M. Barbanti, V. Gasparetto, M. Mennuni, M. Napodano, M.L. Rossi, M. La Torre, G. Ferraro, P. Omedè, P. Sciacchiella, W.G. Marra, C. Colaci, G. Biondi-Zoccai, C. Moretti, M. D'Amico, M. Rinaldi, F. Gaita, S. Marra, Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry), *Am. J. Cardiol.* 113 (2014) 529–534.
- [15] J.M. Sinning, A. Ghanem, H. Steinhäuser, V. Adenauer, C. Hammerstingl, G. Nickenig, N. Werner, Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation, *JACC Cardiovasc. Interv.* 3 (2010) 1141–1149.
- [16] P. Wenaweser, T. Pilgrim, N. Roth, A. Kadner, S. Stortecky, B. Kalesan, F. Meuli, L. Büllensfeld, A.A. Khattab, C. Huber, B. Eberle, G. Erdö, B. Meier, P. Jüni, T. Carrel, S. Windecker, Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes, *Am. Heart J.* 161 (2011) 1114–1124.
- [17] L. Buellesfeld, U. Gerckens, G. Schuler, R. Bonan, J. Kovac, P.W. Serruys, M. Labinaz, P. den Heijer, M. Mullen, W. Tymchak, S. Windecker, R. Mueller, E. Grube, 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 57 (2011) 1650–1657.
- [18] N.E. Moat, P. Ludman, D.E. Belder, M.A. Bridgewater, A.D. Cunningham, C.P. Young, M. Thomas, J. Kovac, T. Spyt, P.A. McCarthy, O. Wendler, D. Hildick-Smith, S.W. Davies, U. Trivedi, D.J. Blackman, R.D. Levy, S.J.D. Brecker, A. Baumbach, T. Daniel, H. Gray, M.J. Mullen, Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry, *J. Am. Coll. Cardiol.* 58 (2011) 2130–2138.
- [19] S. Stortecky, A.W. Schoenenberger, A. Moser, B. Kalesan, P. Jüni, T. Carrel, S. Bischoff, C.-M. Schoenenberger, A.E. Stuck, S. Windecker, P. Wenaweser, Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 5 (2012) 489–496.
- [20] C. Tamburino, D. Capodanno, A. Ramondo, A.S. Petronio, F. Etori, G. Santoro, S. Klugmann, F. Bedogni, F. Maisano, A. Marzocchi, A. Poli, D. Antoniucci, M. Napodano, M. De Carlo, C. Fiorina, G.P. Ussia, Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis, *Circulation* 123 (2011) 299–308.
- [21] J. Rodés-Cabau, J.G. Webb, A. Cheung, J. Ye, E. Dumont, M. Osten, C.M. Feindel, M.K. Natarajan, J.L. Velianou, G. Martucci, B. DeVarennes, R. Chisholm, M. Peterson, C.R. Thompson, D. Wood, S. Toggweiler, R. Gurvitch, S.V. Lichtenstein, D. Doyle, J.G. DeLarochellière, K. Teoh, V. Chu, K. Bainey, K. Lachapelle, A. Cheema, D. Latter, J.G. Dumesnil, P. Pibarot, E. Horlick, Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (2012) 1864–1875.
- [22] N. Dumonteil, R.M.A. van der Boon, D. Tchetché, A. Chieffo, N.M. Van Mieghem, B. Marcheix, G.L. Buchanan, O. Vahdat, P.W. Serruys, J. Fajadet, A. Colombo, P.P.T. de Jaegere, D. Carrié, Impact of preoperative chronic kidney disease on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC-Plus) initiative substudy, *Am. Heart J.* 165 (2013) 752–760.
- [23] L. Voigtlander, J. Schewel, J. Martin, D. Schewel, C. Frerker, P. Wohlmuth, T. Thielsen, K.-H. Kuck, U. Schäfer, Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis, *Int. J. Cardiol.* 178 (2014) 1–7.
- [24] R. Bagur, R. Bagur, J.G. Webb, J.G. Webb, F. Nietlispach, F. Nietlispach, E. Dumont, E. Dumont, R. De Larochellière, R. De Larochellière, D. Doyle, D. Doyle, J.-B. Masson, J.B. Masson, M.J. Gutierrez, M.J. Gutierrez, M.-A. Clavel, M.-A. Clavel, O.F. Bertrand, P. Pibarot, P. Pibarot, J. Rodés-Cabau, J. Rodés-Cabau, Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 865–874.
- [25] M. Wessely, S. Rau, P. Lange, K. Kehl, V. Renz, U. Schönermarck, G. Steinbeck, M. Fischereder, P. Boekstegers, Chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve implantation, *Nephrol. Dial. Transplant.* 27 (2012) 3502–3508.
- [26] A. Cribier, H. Eltchaninoff, C. Tron, F. Bauer, C. Agatiello, D. Nercolini, S. Tapiero, P.-Y. Litzler, J.-P. Bessou, V. Babaliaros, Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) 1214–1223.
- [27] E. Grube, J.C. Laborde, U. Gerckens, T. Felderhoff, B. Sauren, L. Buellesfeld, R. Mueller, M. Menichelli, T. Schmidt, B. Zickmann, S. Iversen, G.W. Stone, Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study, *Circulation* 114 (2006) 1616–1624.
- [28] E. Grube, G. Schuler, L. Buellesfeld, U. Gerckens, A. Linke, P. Wenaweser, B. Sauren, F.-W. Mohr, T. Walther, B. Zickmann, S. Iversen, T. Felderhoff, R. Cartier, R. Bonan, Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (2007) 69–76.
- [29] T. Walther, P. Simon, T. Dewey, G. Wimmer-Greinecker, V. Falk, M.T. Kasimir, M. Doss, M.A. Borger, G. Schuler, D. Glogar, W. Vranckx, J.G. Webb, S. Windecker, P.W. Serruys, M.B. Leon, Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2403–2418.
- [30] J.G. Webb, S. Pasupati, K. Humphries, C. Thompson, L. Altwegg, R. Moss, A. Sinhal, R.G. Carere, B. Munt, D. Ricci, J. Ye, A. Cheung, S.V. Lichtenstein, Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis, *Circulation* 116 (2007) 755–763.
- [31] A.P. Kappetein, S.J. Head, P. Genereux, N. Piazza, N.M. Van Mieghem, E.H. Blackstone, T.G. Brott, D.J. Cohen, D.E. Cutlip, G.A. van Es, R.T. Hahn, A.J. Kirtane, M.W. Krucoff, S. Kodali, M.J. Mack, R. Mehran, J. Rodés-Cabau, P. Vranckx, J.G. Webb, S. Windecker, P.W. Serruys, M.B. Leon, Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2403–2418.
- [32] A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid, Y.L. Zhang, A.F. Castro, H.I. Feldman, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh, CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann. Intern. Med.* 150 (2009) 604–612.
- [33] K.M. Andrassy, Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease', *Kidney Int.* 84 (2013) 622–623.
- [34] M. Puls, A. Bleckmann, C. Jacobsen, B.C. Danner, G. Hasenfuß, R. Seipelt, W. Schillinger, Diabetes increases short- and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI), *Dtsch. Med. Wochenschr.* 139 (2014) 822–828.
- [35] D. Capodanno, M. Barbanti, C. Tamburino, P. D'Errigo, M. Ranucci, G. Santoro, F. Santini, F. Onorati, C. Grossi, R.D. Covelto, P. Capranzano, S. Rosato, F. Seccareccia, OBSERVANT Research Group, A simple risk tool (the OBSERVANT score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement, *Am. J. Cardiol.* 113 (2014) 1851–1858.
- [36] Y. Abramowitz, H. Jilalawi, T. Chakravarty, G. Mangat, Y. Maeno, Y. Kazuno, N. Takahashi, H. Kawamori, W. Cheng, R.R. Makkar, Impact of diabetes mellitus on outcomes after transcatheter aortic valve implantation, *Am. J. Cardiol.* (2016) 1–7.
- [37] A. Berkovitch, A. Segev, I. Barbash, Y. Grossman, E. Maor, A. Erez, E. Regev, N. Fink, I. Mazin, A. Hamdan, I. Goldenberg, I. Hay, D. Spiegelstein, V. Guetta, P. Fefer, Clinical impact of diabetes mellitus in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement, *Cardiovasc. Diabetol.* 14 (2015) 1–6.
- [38] S. Minha, M.A. Magalhaes, I.M. Barbash, I. Ben-Dor, R.O. Escarcega, P.G. Okubagzi, N.C. Baker, F. Chen, R. Torguson, W.O. Suddath, L.F. Staler, A.D. Pichard, R. Waksman, The impact of diabetes mellitus on outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement, *IJC Metab. Endocr.* 9 (2015) 1–28.
- [39] B.R. Lindman, P. Pibarot, S.V. Arnold, R.M. Suri, T.C. McAndrew, H.S. Maniar, A. Zajarías, S. Kodali, A.J. Kirtane, V.H. Thourani, E.M. Tuzcu, L.G. Svensson, R. Waksman, C.R. Smith, M.B. Leon, Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with diabetes and severe aortic stenosis at high risk for surgery, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 1090–1099.
- [40] W.Y. Kong, G. Yong, A. Irish, Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation, *Nephrology (Carlton)* 17 (2012) 445–451.
- [41] M. Khawaja, M. Thomas, A. Joshi, K. Asrress, K. Wilson, K. Bolter, C. Young, J. Hancock, V. Bapat, S. Redwood, The effects of VASC-defined acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis, *EuroIntervention* 8 (2012) 563–570.

- [42] F. Saia, C. Ciuca, N. Taglieri, C. Marrozzini, C. Savini, B. Bordoni, G. Dall'Ara, C. Moretti, E. Pilato, S. Martín-Suárez, F.D. Petridis, R. Di Bartolomeo, A. Branzi, A. Marzocchi, Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome, *Int. J. Cardiol.* 168 (2013) 1034–1040.
- [43] J.-M. Sinning, C. Hammerstingl, D. Chin, A. Ghanem, R. Schueler, A. Sedaghat, J. Bence, T. Spyt, N. Werner, J. Kovac, E. Grube, G. Nickenig, M. Vasa-Nicotera, Decrease of pulmonary hypertension impacts on prognosis after transcatheter aortic valve replacement, *EuroIntervention* 9 (2014) 1042–1049.
- [44] D. Schewel, J. Schewel, J. Martin, L. Voigtländer, C. Frerker, P. Wohlmuth, T. Thielsen, K.-H. Kuck, U. Schäfer, Impact of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on pulmonary hyper-tension and clinical outcome in patients with severe aortic valvular stenosis, *Clin. Res. Cardiol.* 104 (2015) 164–174.
- [45] H. Takagi, T. Umemoto, Group for the Alice (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence), "Obesity paradox" in transcatheter aortic valve implantation, *J. Cardiovasc. Surg.* (2016).
- [46] M. Konigstein, O. Havakuk, Y. Arbel, A. Finkelstein, E. Ben-Assa, E. Leshem Rubinow, Y. Abramowitz, G. Keren, S. Banai, The obesity paradox in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, *Clin. Cardiol.* 38 (2015) 76–81.

2 Zusammenfassende Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

2.1.1 Diabetes mellitus

Im Jahre 2015 waren weltweit etwa 450 Millionen Erwachsene, im Alter von 20 bis 79 Jahren, an Diabetes mellitus (DM) erkrankt. Darunter ca. 193 Millionen, die noch nicht diagnostiziert waren und weitere 318 Millionen Erwachsene die eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen, welches ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von DM darstellt [1]. Zudem lebten mehr als eine halbe Millionen Kinder, älter als 14 Jahre, mit einem DM Typ 1. Ein Anhalten diesen Trends, könnte dazu führen, dass im Jahre 2040 weltweit etwa 642 Millionen Menschen an DM leiden werden [1].

Es ist bekannt, dass DM einen negativen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen hat und im Speziellen die Prognose von kardiovaskulären Eingriffen verschlechtert [2–9]. Zudem fördert DM die Entstehung von diabetischer Nephropathie und bedingt somit eine chronische Niereninsuffizienz, die im Endstadium zur Dialysepflichtigkeit führen kann [10]. So ist bei etwa 15-23% der Patienten die unter DM leiden, eine leichte bis schwere Niereninsuffizienz zu beobachten [11-12]. Um diesen Einfluss von DM auf den klinischen Verlauf, und die Prognose nach kardiovaskulären Eingriffen zu quantifizieren, wird DM in der präoperativen Risikostratifizierung erfasst und findet Berücksichtigung in den gängigen Risiko-Scores, wie dem STS-Score oder EuroSCORE II [8-10].

2.1.2 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist ein Herzklappenfehler, bei dem der Ausflusstrakt des linken Ventrikels verengt ist. Diese Verengung kann valvulär, subvalvulär oder supra-valvulär liegen und erzeugt einen pathologischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Durch die chronische Druckbelastung kommt es zunächst zu einer zunehmenden, konzentrischen Hypertrophie mit konsekutiver Relaxationsstörung des linken Ventrikels gefolgt von einer LV-Dilatation mit stetig abnehmender Kontraktilität im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung.

Die AS kann dabei in vier Klassen unterschieden werden [52]:

1. degenerativ-kalzifizierte [81,9%]
2. rheumatische [11,2%]
3. kongenitale [5,4%]
4. post-endokarditische [0,8%]

Die degenerativ-kalzifizierte AS entsteht durch eine fortschreitende Sklerose der Aortenklappe, die zu einer Degeneration und Kalzifizierung der Klappentaschen und allmählich zu einer Stenose führen. Es werden verschiedene Ursachen, wie Alter, Nikotinabusus, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie diskutiert [51].

Diagnostisch gilt die transthorakale Echokardiographie als Mittel der Wahl. Dabei kann die AS, wie in der Tabelle 01 entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinien von 2017 in drei Schweregrade eingestuft werden [52]:

Tabelle 01: ESC-Leitlinien von 2017 [52]			
	leicht	mittelgradig	hochgradig
Vmax (m / s)	2,6-2,9	3,0-4,0	≥4,0
Pmean (mmHg)	<20	20-40	≥40
AVA (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Indexierte AVA (cm ² / m ²)	>0,85	0,6-0,85	<0,6
AVA = (eng.) Aortic Valve Area, (deu.) Aortenklappenöffnungsfläche; Pmean = mittlerer transvalvulärer Gradient; Vmax = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit.			

Handelt es sich um eine leichte AS ohne Symptome, kann zunächst eine konservativ-medikamentöse Behandlung erfolgen. Der Betroffene sollte körperliche Anstrengungen meiden und sich ausreichend schonen. Bei einer hochgradigen AS, kommt es in der Regel zu Beschwerden. Die medikamentöse Therapie stellt im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in keiner Weise eine Alternative zum Klappenersatz dar und führt zu keiner signifikanten Lebenszeitverlängerung.

So besteht bei einer symptomatischen, hochgradigen AS die Indikation zum operativen (AKE) oder kathetergeführten Aortenklappenersatz (TAVI). Dabei ist der interventionelle, kathetergestützte, transfemorale Aortenklappenersatz die Therapie der Wahl bei älteren (>75 Jahre) Patienten mit

mindestens intermediärem operativen Risiko. In Tabelle 02 ist die Indikation für AKE bzw. TAVI entsprechenden den ESC Leitlinien von 2017 zur Behandlung von hochgradigen, symptomatischen AS dargestellt [54].

Tabelle 02: Indikation für einen chirurgischen (AKE) oder interventionellen (TAVI) Aortenklappenersatz bei Patienten mit Aortenklappenstenose [54].		
	Klasse	Stufe
AKE ist für Patienten mit geringem operativen Risiko empfohlen (STS oder EuroSCORE II < 4% oder logistischer EuroSCORE < 10% und keine weiteren Risikofaktoren, sowie Gebrechlichkeit, „Porzellanaorta“, Folgeschäden von Brustbestrahlung).	I	B
TAVI ist für Patienten empfohlen die das Heart Team für ungeeignet für AKE befunden hat.	I	B
Das Heart Team sollte die Entscheidung zwischen AKE und TAVI für Patienten mit erhöhtem operativen Risiko treffen (STS oder EuroSCORE II < 4% oder logistischer EuroSCORE < 10% und keine weiteren Risikofaktoren, sowie Gebrechlichkeit, „Porzellanaorta“, Folgeschäden von Brustbestrahlung). Die Entscheidung sollte unter Einbeziehung der individuellen Charakteristiken des Patienten getroffen werden. TAVI wird bei ältere Patienten bevorzugt welche für einen Eingriff über einen transfemorale Zugang geeignet sind.	I	B
AKE ist bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion (LVEF <50%) empfohlen, welche keine andere Ursache hat.	I	C
AKE ist empfohlen bei pathologischem Belastungstest mit typischen Beschwerden oder einen	I	C
AKE ist indiziert bei Patienten mit gleichzeitiger Koronararterienbypassoperation oder Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappe.	I	C
AKE sollte bei Patienten mit mittelgradiger Aortenstenose welche sich einer Koronararterienbypassoperation oder Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappe (valve) unterziehen basierend auf der Entscheidung des Heart Teams in Betracht gezogen werden.	IIa	C

2.1.3 Aortenklappenstenose und Diabetes mellitus

Schätzungsweise ein Drittel aller Hochrisikopatienten mit schweren AS, die mittels TAVI behandelt werden haben begleitend einen DM [14–20]. Etwa die Hälfte dieser Patienten, haben eine vorbestehende, chronische Niereninsuffizienz, sodass das Risiko nach TAVI ein akutes Nierenversagen (ANV) zu entwickeln deutlich erhöht ist. [17,21–25]. Die Inzidenz von ANV nach TAVI wird mit ca. 6% beschrieben [23]. So zeigten Bagur et al., dass ein ANV nach TAVI eine schwerwiegende Komplikation darstellt, jedoch nach TAVI seltener als nach herzchirurgischem Aortenklappenersatz vorkommt (9,2% vs. 25,9%) [24]. Patienten mit ANV nach TAVI hatten eine sehr hohe Mortalität. Dabei lag die 30-Tages-Mortalität bei 53% und die 12-Monats-Mortalität bei 73% [23].

Daher liegt es nahe zu denken, dass bei Patienten, die bei hochgradiger AS mittels TAVI behandelt werden ein begleitender DM häufiger mit einem akuten Nierenversagen einhergehen kann und somit einen signifikanten Einfluss auf die postprozedurale Prognose haben könnte. So war das Ziel der vorliegenden Studie die kurz- und mittelfristigen Auswirkungen von DM auf das Auftreten von ANV nach TAVI, mit besonderem Augenmerk auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, zu untersuchen.

2.2 Materialien und Methoden

2.2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Juli 2008 und Januar 2016 wurden an der Asklepios Klinik St. Georg 1279 Patienten mittels einer TAVI versorgt. Patienten, bei denen die TAVI mittels transapikalem Zugang durchgeführt wurde (n = 120, 9,4 %), wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso wie 50 Patienten (4,3 %) mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Bei den verbleibenden 1109 Patienten wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Eine Einverständniserklärung wurde von allen Patienten vor Durchführung der TAVI abgegeben.

2.2.2 Präprozedurale Diagnostik

Im Rahmen der Vorbereitung auf die TAVI-Prozedur wurden folgende diagnostische Untersuchungen durchgeführt:

- Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung,
- Labordiagnostik (kleines Blutbild, Kreatinin, GFR, Harnstoff, Natrium, Kalium, CK, CK-MB, Troponin T/I, NT-proBNP, Bilirubin, Quick, INR, PTT, Kreuzblut),
- 12-Kanal-EKG,
- transthorakale und transösophageale Echokardiografie,
- ggf. CT-Angiografie der thorakalen und abdominellen Aorta sowie der Beckengefäße,
- Koronarangiografie, Aortographie und Becken-/Beinangiografie.

Während des stationären Aufenthaltes sowie 30 Tage, 6 und 12 Monate nach der TAVI wurden NYHA-Stadium, Serumspiegel von NT-proBNP, Kreatinin, GFR und Harnstoff erfasst, sowie jeweils ein 12-Kanal-EKG dokumentiert und eine vollständige echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Patienten, die nicht zum FU-Termin erschienen, wurden telefonisch kontaktiert.

Die Messung von NT-proBNP erfolgte mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (e411, Roche Diagnostics GmbH, Grenzach-Wyhlen, Germany). Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erfolgte mit der CKD-EPI Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [32]. Eine

Niereninsuffizienz wurde festgelegt bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min, entsprechend der KDIGO Definition (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [33].

2.2.3 Indikation und Kontraindikation zur TAVI

Die Indikation für einen Aortenklappenersatz bestand bei Vorliegen einer hochgradigen AS mit einer echokardiographisch ermittelten Aortenklappenöffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ ($\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Bei einem erhöhten operativen Risiko, welches mittels EuroSCORE und STS-PROM Score beurteilt wurde, wurden die Patienten im Rahmen einer „Heart-Team“ Konferenz diskutiert und die Indikation für eine TAVI gestellt.

2.2.4 Klappenprothesen für TAVI

Folgende Klappentypen wurden für die TAVI-Prozeduren verwendet:

- 1) CoreValve® (Medtronic Corvalve, Florida, USA)
- 2) EdwardsSapien (Edwards Lifescience, Irvine, Kalifornien, USA)
- 3) EdwardsSapien XT (Edwards Lifescience, Irvine, Kalifornien, USA)
- 4) EdwardsSapien 3 (Edwards Lifescience, Irvine, Kalifornien, USA)
- 5) EdwardsCentera (Edwards Lifescience, Irvine, Kalifornien, USA)
- 6) DirectFlow (Direct Flow Medical, Santa Rosa, Kalifornien, USA)
- 7) Lotus™ (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA)
- 8) Portico™ (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA)

Die Durchführung einer TAVI-Prozedur erfolgte, wie bereits in vorhergegangenen Veröffentlichungen beschrieben [26–30]. Der postprozedurale Verlauf sowie die aufgetretenen Komplikationen wurden entsprechend den Kriterien des Valve Academic Research Konsortiums (VARC)-2 dokumentiert [31]. Nach Entlassung wurden die Patientin nach 30 Tagen, 6 und 12 Monaten für Kontrolluntersuchungen einbestellt oder telefonisch bzgl. ihres Befindens befragt.

2.2.5 Statistische Auswertung

Die fortlaufenden Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Die Unterschiede der metrischen Abweichungen zwischen zwei Gruppen wurden mittels t-Tests analysiert, wenn die Daten annähernd normal verteilt waren, wenn dies nicht der Fall war, dann mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Kategorialen Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die Unterschiede zwischen kategorialen Daten wurden mit Chi-Quadrat-Test bzw. mit dem Exakten Fisher's Test analysiert. Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode beurteilt. Alle p-Werte wurden zweiseitig berechnet. Ein p-Werte $\leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Die statistischen Auswertungen wurde mit dem IBM Statistical Package for Social Sciences Version 20,0,0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Patientengruppen

Die epidemiologischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Ein Drittel der 1109 Patienten hatte DM (n = 337, 30 %), bei 772 (70 %) lag kein DM vor. Von den 337 Diabetespatienten wurden 92 (27 %) mit Insulin (IDDM) und 245 (73 %) entweder mittels Diät oder oralen Antidiabetika behandelt. Unter den Patienten mit Diabetes waren mehr Männer (ohne DM vs. DM: 43 %; p = 0,027) mit einem durchschnittlichen Alter von $81 \pm 7,0$ Jahren (ohne DM vs. DM: $82 \pm 6,7$ vs. $79 \pm 7,2$ Jahre; p = 0,001). Während der STS Score bei Patienten mit DM erhöht war (Ohne DM vs. DM: 6 % vs. 8 %; p = 0,001), war der log. EuroSCORE (Ohne DM vs. DM: 22 % vs. 23 %; p = 0,298) und EuroSCORE II (Ohne DM vs. DM: 7 % vs. 8 %; p = 0,090) bei allen Patienten ähnlich. Patienten mit Diabetes hatten einen höheren Body-Mass-Index (BMI: Ohne DM vs. DM: $25 \pm 4,4$ vs. $28 \pm 5,6$; p = 0,001) und häufiger arterielle Hypertonie (Ohne DM vs. DM: 82 % vs. 91 %; p = 0,001), sowie Dyslipidämie (Ohne DM vs. DM: 31 % vs. 56 %; p = 0,001), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK; Ohne DM vs. DM: 18 % vs. 25 %; p = 0,007), koronare Herzkrankheit (KHK; Ohne DM vs. DM: 57 % vs. 69 %; p = 0,001), vorangegangene Herzoperationen (Ohne DM vs. DM: 14 % vs. 20 %; p = 0,009) und pulmonale Hypertonie (Ohne DM vs. DM: 18 % vs. 27 %; p = 0,002).

Patienten ohne Diabetes wiesen echokardiographisch eine kleinere Aortenklappenöffnungsfläche auf (Ohne DM vs. DM: $0,77 \pm 0,25$ vs. $0,80 \pm 0,22$ cm²; p = 0,018), während eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz häufiger bei Patienten ohne Diabetes dokumentiert wurde (MI ≥ 2 : Ohne DM vs. DM: 7,8 % vs. 4,2 %; p = 0,026). Bezüglich der klinischen Beschwerden im Sinne der NYHA-Klassifikation konnte zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied vor der TAVI festgestellt werden (Abb. 1).

Tabelle 3: Begleiterkrankungen, echokardiografische Parameter und laborchemische Biomarker				
	Total (n = 1109)	kein DM (n = 772)	DM (n = 337)	P
<i>Demographie und Begleiterkrankungen</i>				
Weibliches Geschlecht	605(55)	438(57)	167(50)	0,027
Alter (Jahre)	81 ± 7,0	82 ± 6,7	79 ± 7,2	<0,001
Body-Mass-Index (kg/cm ²)	26 ± 5,0	25 ± 4,4	28 ± 5,6	<0,001
Logistischer EuroSCORE (%)	18(11-29)	17(10-30)	18(11-29)	0,298
EuroSCORE II (%)	5(3-8)	5(4-8)	5(4-8)	0,090
STS-PROM Score (%)	5(3-8)	6(4-9)	5(4-8)	<0,001
Arterielle Hypertonie	944(85)	636(82)	308(91)	<0,001
Hyperlipidaemie	429(39)	241(31)	188(56)	<0,001
Koronare Herzerkrankung	671(61)	439(57)	323(69)	<0,001
Vorherige Herzoperation	176(16)	108(14)	68(20)	0,009
Periphere Gefäßerkrankung	219(20)	136(18)	83(25)	0,007
Porzellanaorta	167(15)	114(15)	53(16)	0,681
Vorhofflimmern	516(47)	357(46)	159(46)	0,773
Eingeschränkte Nierenfunktion	623(56)	419(54)	204(61)	0,057
Pulmonale Hypertonie	224(21)	136(18)	88(27)	0,002
Überlebter Schlaganfällen	167(15)	113(15)	54(16)	0,553
COPD	187(17)	129(17)	58(17)	0,838
<i>Transthorakale Echokardiographie</i>				
Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)	0,78 ± 0,24	0,77 ± 0,25	0,80 ± 0,22	0,018
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	64 ± 24	65 ± 24	63 ± 23	0,408
Max. Flussgeschwindigkeit (m/s)	4,0 ± 0,8	4,0 ± 0,8	3,9 ± 0,9	0,156
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	53 ± 12,4	52 ± 12,9	50 ± 13,2	0,053
Aortenklappeninsuffizienz ≥2	50(5)	38(5)	12(4)	0,315
Mitralklappeninsuffizienz ≥2	74(7)	60(8)	14(4)	0,026
Trikuspidalklappeninsuffizienz ≥2	59(5)	40(5)	19(6)	0,755
<i>Biomarker</i>				
Kreatinin (mg/dL)	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,60	1,2 ± 0,5	0,016
Harnstoff (mg/dL)	53 ± 31,0	51 ± 28,7	59 ± 34,8	<0,001
Glomeruläre Filtrationsrate (mL/min)	57 ± 19,4	57 ± 19,4	55 ± 19,4	0,069
NT-proBNP (ng/dL)	1381 (609-3533)	1392 (617-3457)	1317 (529-3772)	0,902
Hämoglobin (g/dL)	12,1 ± 1,9	12,1 ± 1,9	11,9 ± 1,9	0,095
Eingeschränkte Nierenfunktion definiert als GFR <60mL/min; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Alle quantitativen Werte sind als n(%), Durchschnittswerte sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand) aufgeführt.				

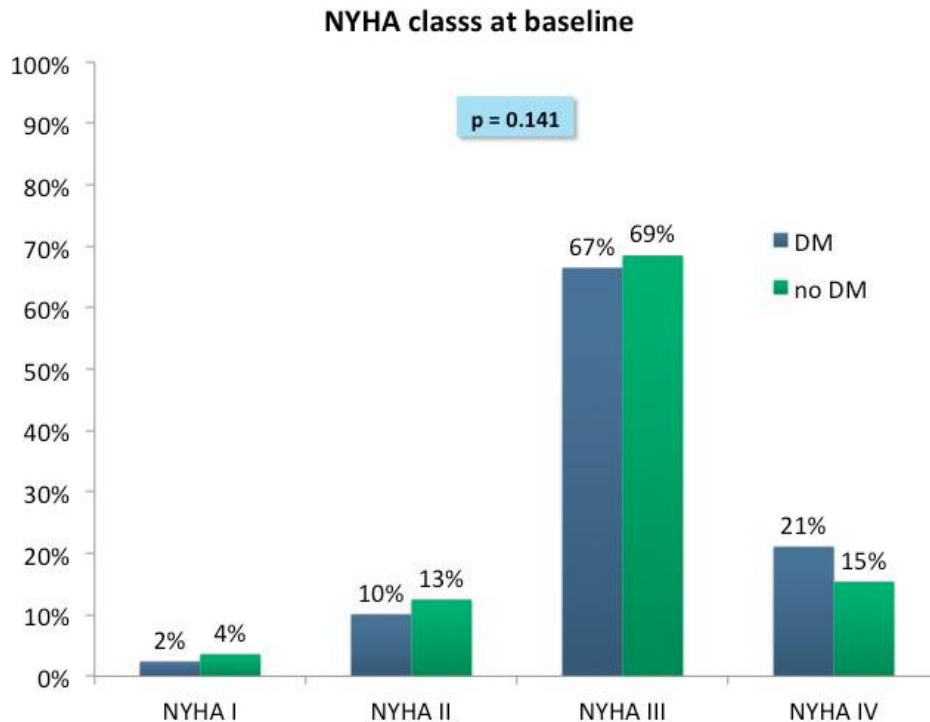


Abb. 1: NYHA-Klassifikation vor TAVI bei Patienten ohne (grün) und mit (blau) DM.

2.3.2 Prozeduraler Erfolg

Die TAVI-Prozedur erfolgte entweder über einen transfemoralen (TF; Corevalve n = 33, Edwards Sapien n = 609, Portico n = 28, Centera n = 23, DirectFlow n = 16, Lotus n = 29), transaxillären (TAx; Corevalve n = 41, Edwards Sapien n = 15, Portico n = 2) oder direkten transaortalen Zugang (DA; Corevalve n = 3, Edwards Sapien n = 10). Gemäß den VARC-2 Kriterien konnte ein akuter Erfolg bei 1035 (93 %) Patienten erreicht werden (Tabelle 4). Neun Patienten verstarben während der TAVI-Prozedur (ohne DM vs. DM: 0,7 % vs. 1,2 %; $p = 0,467$). Bei sechs von diesen neun Patienten ereignete sich eine Ruptur des Aortenannulus. Bei den übrigen drei Patienten führte eine zu tiefe Implantation der Klappenprothese zu einem schweren paravalvulärem Leck und letztlich zur Embolisation der Prothese in den linken Ventrikel. Die Versuche, die embolisierte Prothese mittels „Snare“-Manöver einzufangen, verliefen frustan. Bei weiteren fünf Patienten (4,5 %) musste aufgrund einer Perforation des linken Ventrikels mit konsekutiver Perikardtamponade eine chirurgische Thorakotomie durchgeführt werden. Weitere 21 Patienten (1,9 %) benötigten eine zweite Prothese (n = 15 Corevalve, n = 6 Sapien).

Bei den verbleibenden 39 Patienten bestanden am Ende der TAVI-Prozedur eine höhergradige, paravalvuläre Insuffizienzen (3,5 %; ohne DM vs. DM: 3,4 % vs. 3,9 %; $p = 0,724$).

Bei allen Patienten wurden vergleichbare Kontrastmittelmengen verwendet (ohne DM vs. DM: 153 ± 76 ml vs. 150 ± 74 ml; $p = 0,484$). Die Durchleuchtungszeiten (ohne DM vs. DM: 26 ± 16 min vs. 27 ± 20 min; $p = 0,531$), Dauer der Prozeduren (ohne DM vs. DM: 115 ± 71 min vs. 120 ± 68 min; $p = 0,346$) und Dauer der postprozeduralen Krankenhausaufenthalte waren vergleichbar in beiden Patientengruppen (ohne DM vs. DM: 10 ± 8 Tage vs. 11 ± 8 Tage; $p = 0,497$).

2.3.3 Kurzzeit- und mittleres Outcome

Bezüglich der akuten prozeduralen und postprozeduralen Mortalität, als auch der Mortalität nach 30 Tagen, 6 und 12 Monaten nach TAVI ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 2A). Ebenfalls wurden vergleichbare Raten von Schlaganfällen, vaskulären Komplikationen, Blutungen, Prothesendysfunktionen oder der Notwendigkeit neuer Implantationen von permanenten Schrittmachern dokumentiert (Tabelle 4). Es zeigten sich auch keine Unterschiede in der Verwendung von Blutkonserven nach TAVI (Median, IQR: ohne DM vs. DM: 0 (0–1) U vs. 0 (0–0) U; $p = 0,852$). Auch in einer ausgedehnten Subgruppenanalyse der DM-Patienten ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit IDDM und NIDDM im Bezug auf die o.g. Komplikationen (Abb. 2B).

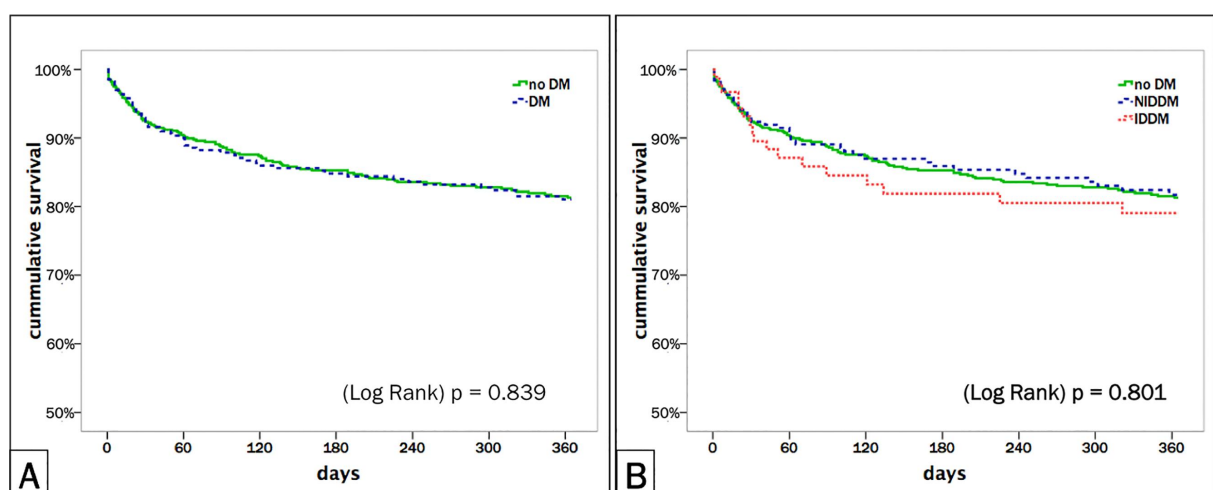


Abb. 2: 1-Jahres-Mortalität bei Patienten A) mit (blau) oder ohne (grün) DM, B) ohne (grün), oder mit insulinabhängigem (IDDM; rot) oder insulinunabhängigem (NIDDM; blau) DM.

Tabelle 4: Komplikationen während und nach dem Eingriff entsprechend den VARC-2 Kriterien.

	Total (n = 1109)	kein DM (n = 772)	DM (n = 337)	P
Prozeduraler Erfolg				
Erfolgreiche Implantation	1035(93)	724(94)	311(92)	0,362
Prozedurales Überleben	1100(99)	767(99)	333(99)	0,467
Korrekte Implantation einer Prothese	1086(98)	756(98)	330(98)	1,000
Korrekte Funktion der implantierten Prothese	1054(95)	734(95)	320(95)	1,000
Mittel- bis hochgradige (para-)valvuläre Insuffizienz	39(3,5)	26(3,4)	13(3,9)	0,724
Konversion zur offenen Herzoperation	9(0,8)	7(0,9)	2(0,6)	0,731
Status bei Entlassung				
Gesamtmortalität bei Entlassung	26(2,3)	18(2,3)	8(2,4)	1,000
Schlaganfall	47(4,2)	27(3,5)	20(5,9)	0,124
Akutes Nierenversagen Stufe 3	18(1,6)	12(1,6)	8(1,8)	0,799
Schwere Gefäßkomplikationen	35(3,2)	26(3,4)	9(2,7)	0,583
Mäßige Gefäßkomplikationen	148(13)	99(13)	49(15)	0,444
Lebensgefährliche Blutungen	67(6,0)	43(5,6)	24(7,1)	0,338
Schwere Blutungen	213(19)	151(20)	62(19)	0,680
Neue, permanente Schrittmacherimplantation	192(17)	140(18)	52(15)	0,291
1 Jahr nach TAVI	(n = 795)	(n = 543)	(n = 252)	
Mortalität	171(22)	117(22)	54(21)	1,000
Schlaganfallrate	41(5,2)	29(5,3)	12(4,8)	0,368
Alle quantitativen Werte sind als n(%), Durchschnittswerte sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand) aufgeführt.				

2.3.4 Nierenfunktion

Die initialen Serumspiegel von Kreatinin (ohne DM vs. DM: $1,14 \pm 0,60$ mg/dl vs. $1,23 \pm 0,51$ mg/dl; $p = 0,016$) und Harnstoff (ohne DM vs. DM: 51 ± 29 mg/dl vs. 59 ± 35 mg/dl; $p = 0,001$) vor TAVI waren bei DM-Patienten statistisch höher, die GFR jedoch bei allen Patienten vergleichbar (ohne DM vs. DM: 57 ± 19 ml/min vs. 55 ± 19 ml/min; $p = 0,069$; Table 1). Ebenso war die Rate der postprozeduralen akuten Nierenversagen (AKI) dritten Grades und höher, 5 Tage nach der TAVI in beiden Gruppen ähnlich. Auch die Unterscheidung der Patienten entsprechend ihrer initialen GFR ergab keine Unterschiede bzgl. der Mortalität innerhalb eines Jahres nach TAVI-Prozedur (Abb. 3 und 4). Jedoch wurde vor allem bei DM-Patienten mit einer initialen GFR von ≤ 30 ml/min eine erhöhte Rate von AKI dokumentiert (Abb. 5).

2.3.5 Multivariate Analyse

Neben DM wurden alle Kovariablen, die sich in den univariaten Analysen mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen präsentierten, in einer multivariaten Cox-Regressions-Analyse verglichen. Zudem wurde das postprozedurale ANV in die Analyse eingeschlossen, da dieses ein bekannter unabhängiger Prognosefaktor bei der TAVI ist. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigten keinen unabhängigen Effekt von Diabetes auf die mittlere Überlebenszeit (Abb. 6).

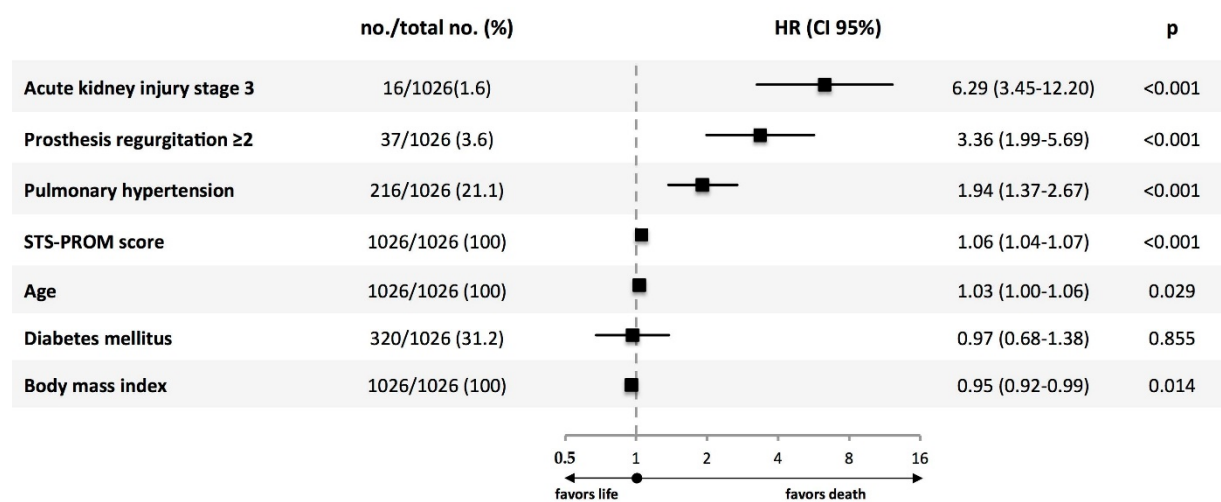


Abb. 6. Cox-proportionale Hazard-Regression für alle Todesursachen.

2.4 Diskussion

- 1) Abgesehen von einem vermehrten Auftreten von Arteriosklerose und pulmonaler Hypertension bei Patienten mit Diabetes wurden insgesamt ähnliche klinische Profile und Outcome-Raten bei allen Patienten gefunden.
- 2) Außerdem konnten wir keinen signifikanten Einfluss von Diabetes auf ANV beobachten, nicht einmal bei den Patienten, die zu Beginn eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen.

Unsere Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen, die in TAVI-Kollektiven einen Anteil von Patienten mit DM von 30 % berichten [14–20]. Gleichzeitiges Auftreten von DM, Hyperlipoproteinämie, Übergewicht und Bluthochdruck wird als Metabolisches Syndrom bezeichnet und erhöht bekannter Maaßen Morbidität und Mortalität aller kardiovaskulärer Erkrankungen [2–5]. Passend, wie auch zuvor von Puls et. al. beschrieben, präsentierten sich die hier untersuchten DM-Patienten mit erhöhtem Auftreten von arteriellem Hypertonus, BMI und Hyperlipidämie, Arteriosklerose in Form peripherer und koronarer arterieller Erkrankungen und in der Vergangenheit überstandenen Herzoperationen. [34]

Mehrere Autoren haben den Effekt von Diabetes in TAVI-Kohorten untersucht und machten widersprüchliche Aussagen. So wird zum einen über eine signifikant erhöhte Kurzzeit-Mortalität bei DM-Patienten nach TAVI berichtet [20,34,35]. Zudem zeigten Abramowitz et al. kürzlich, dass insbesondere insulinabhängiger DM mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist [14,36]. Hingegen wird in zwei weiteren Studien jeglicher Einfluss durch Diabetes auf das Überleben nach TAVI bestritten [37,38].

Überraschenderweise zeigten die Ergebnisse von Lindman et al. in einer Subanalyse der PARTNER-Studie, eine niedrigere Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit DM (ohne DM vs. DM: 28 % vs. 18 %) [39]. Außerdem zeigten einige frühere Untersuchungen eine signifikant erhöhte Inzidenz chronischer Nierenerkrankungen und postprozeduraler akuter Nierenversagen bei Diabetikern [34,40–42]. Leider wurde in den bisherigen Untersuchungen nicht zwischen dialysepflichtigen und nicht dialysepflichtigen Diabetespatienten unterschieden, wodurch die postprozedurale Mortalität und die Inzidenz von

akutem Nierenversagen möglicherweise beeinflusst wurde. Um diese Verzerrung zu vermeiden wurden in der hier präsentierten Untersuchung die chronisch dialysepflichtigen Patienten ausgeschlossen. Ähnlich den Ergebnissen von Conrotto et al. [14] zeigten sich bei uns keine Unterschiede im Bezug auf Nierenfunktion sowie die Inzidenz von postprozeduraler Nierenversagen. Außerdem zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich der Kurz- als auch Langzeit-Sterblichkeit (Abb. 2) und die Ergebnisse der multivariaten Analysen zeigten, dass DM keinen unabhängigen Einfluss auf das mittlere Überleben zu haben scheint (Abb. 6). Dies erscheint interessant, da in unserer Population Patienten mit Diabetes nicht nur ein vermehrtes Auftreten des metabolischen Syndroms und einer generalisierten Arteriosklerose zeigten, sondern auch eine erhöhte Inzidenz pulmonaler Hypertonie, für welche bereits gezeigt wurde, dass sie die Mortalität nach TAVI dramatisch erhöht [43,44]. Dies könnte mit dem sogenannten "Diabetes Paradox" zusammenhängen, das von Lindman et al. beschrieben wurde [39]. Die Autoren beschreiben in ihrer Arbeit die Hypothese, dass unter den Patienten, die sich einer TAVI unterzogen, trotz unterschiedlicher Komorbiditäten vor TAVI, die Mortalität bei Diabetikern niedriger war. Diese Beobachtung wurde in erster Linie einem erhöhten Body-Maß-Index und einem niedrigeren Alter der DM-Patienten zugeschrieben. Obwohl der protektive Einfluss eines erhöhten BMI bei Patienten, die sich einer TAVI unterziehen, bereits beschrieben wurde, bedarf dies weiterer Untersuchungen [45,46]. Zudem vermuten wir, dass sich Patienten mit Diabetes, insbesondere solche mit erhöhtem BMI und dem Vorliegen von Komorbiditäten, häufiger ambulanten Untersuchungen im Rahmen eines Diabetes-Monitorings unterziehen. Dies könnte zur Prävention kardialer Dekompensationen oder Exazerbationen von Begleiterkrankungen, sowie zu erhöhter Compliance und ähnlicher oder sogar besserer Prognose von Patienten mit Diabetes führen, anders als bei Patienten ohne Diabetes.

Letztlich teilten wir die untersuchten Patienten hinsichtlich der initialen GFR ein, um einen potentiellen Einfluss einer bestehenden renalen Dysfunktion auf die postprozedurale Mortalität zu ermitteln. Allerdings zeigten sich in dieser Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Diabetes (Abb. 3).

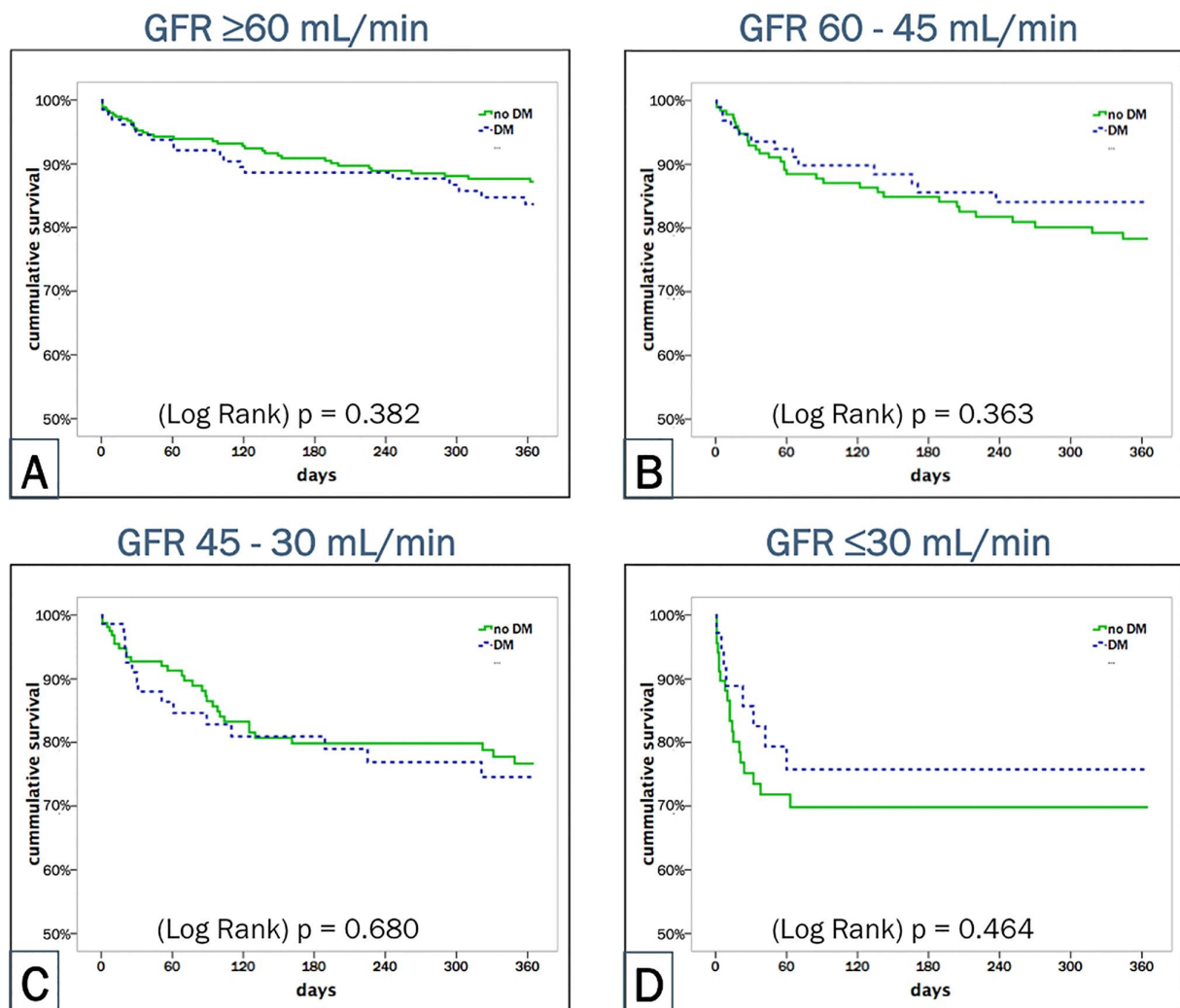


Abb. 3: Mortalität bei Patienten mit (blau) oder ohne (grün) DM und A) normaler Nierenfunktion, B) leicht eingeschränkter Nierenfunktion, C) mäßiger Niereninsuffizienz und D) schwerer Niereninsuffizienz.

Auch eine separate Untersuchung von DM-Patienten entsprechend dem Grad der vorbestehenden Niereninsuffizienz zeigte keine relevanten Unterschiede (Abb. 4A). Interessanterweise zeigte sich bei Patienten ohne Diabetes mit vorbestehender Niereninsuffizienz eine deutlich höhere Mortalität im Vergleich zu allen anderen Patienten (Abb. 4B). Hier besteht Bedarf an weiteren Untersuchungen. Hinsichtlich der Inzidenz neuauftretender akuter Niereninsuffizienz konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Jedoch könnte die zahlenmäßig erhöhte Rate von ANV unter den Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) auf den vermuteten Einfluss von Diabetes auf akute Nierenverletzungen hindeuten (Abb. 5). Um protektive Strategien zu erarbeiten mit dem Ziel

die Rate der postprozeduralen Verschlechterung der Nierenfunktion zu reduzieren, sollten weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten durchgeführt werden.

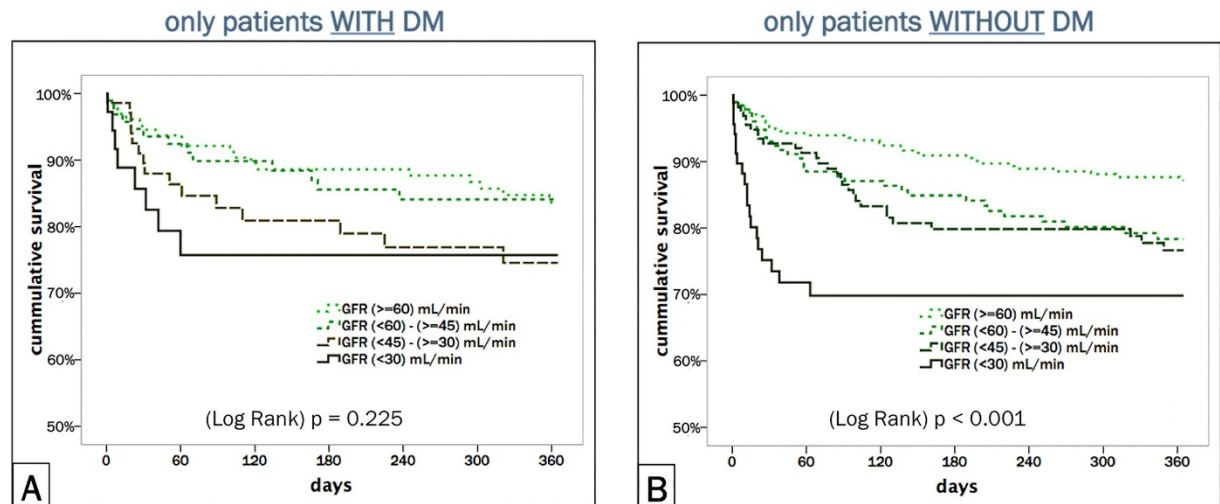


Abb. 4: Mortalität in Abhängigkeit von der initialen GFR bei Patienten A) mit DM und B) ohne DM.

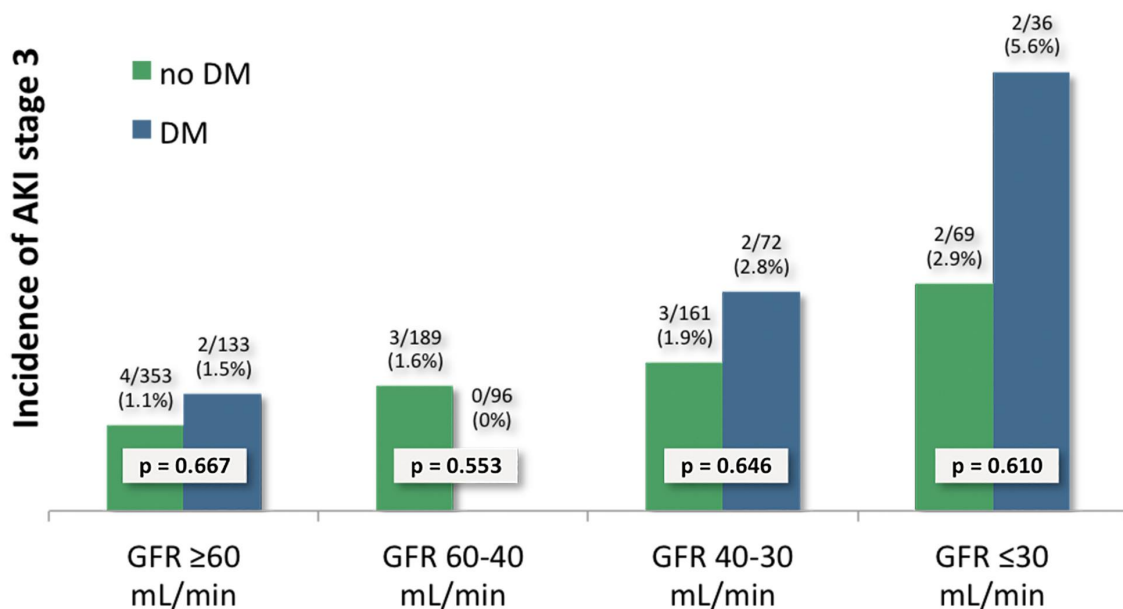


Abb. 5: Inzidenz von akutem Nierenversagen Stadium 3 abhängig von der initialen GFR bei Patienten ohne (grün) und mit (blau) DM.

2.5 Limitationen

Es müssen einige Einschränkungen der gegenwärtigen Studie berücksichtigt werden. So handelt es sich um eine nicht randomisierte, monozentrische Beobachtungsstudie. Der glykämische Status zu Beginn und im Verlauf des TAVI-Aufenthaltes sowie die Einnahme oraler Antidiabetika wurden nicht dokumentiert und standen deshalb für Analysen nicht zur Verfügung. Außerdem wurde der Verlauf und die zugrundeliegende Pathologie der Niereninsuffizienz nicht systematisch untersucht. Es besteht somit Bedarf an prospektiven Studien mit längeren Nachbeobachtungsphasen, um genauere Aussagen über den prognostischen Wert von Diabetes als Prädiktor bei TAVI-Patienten zu erlangen. Und letztlich liegt die wesentlichste Einschränkung dieser Studie darin, dass die Nachbeobachtungszeit zu kurz war, um Schlussfolgerungen bezüglich der Langzeitprognose nach TAVI zu machen.

2.6 Schlussfolgerung

Diabetes mellitus ist eine häufige Begleiterkrankung bei alten Patienten mit hochgradiger Aortenstenose. In unserer Untersuchung konnten wir keinen Einfluss von Diabetes auf den Kurzzeitverlauf nach TAVI nachweisen, besonders im Hinblick auf das Auftreten akuter Verschlechterung der Nierenfunktion sowie der Mortalität. Selbst bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz scheint der Einfluss von Diabetes vernachlässigbar zu sein. Jedoch könnte der zahlenmäßige Trend bei Patienten mit vorbestehend schwerer Niereninsuffizienz auf einen möglichen negativen Einfluss von DM auf das Auftreten von postprozeduralem akutem Nierenversagen hinweisen. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen nötig, um die möglicherweise betroffenen Patienten und die Inzidenz von postprozeduralem Nierenversagen zu reduzieren.

3 Zusammenfassung

Hintergrund:

Bei Hochrisiko-Patienten mit schwerer Aortenstenose, die sich einem Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) unterziehen, ist Diabetes mellitus (DM) eine häufige Komorbidität. Es ist bekannt, dass DM das Risiko von Arteriosklerose erhöht und Morbidität sowie Mortalität für alle Arten von kardiovaskulären Erkrankungen und post-prozedurale Ergebnisse nach perkutanen und chirurgischen Verfahren zu beeinträchtigen. Außerdem ist bekannt, dass DM die Entstehung von chronischer Niereninsuffizienz (RF) fördert. Vorbestehende RF scheint die Rate der akuten Nierenschädigung (AKI) zu erhöhen, die einen starken kurz- und mittelfristigen Prädiktor für die Mortalität bei Patienten darstellt, die sich einer TAVR unterziehen. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Einfluss von DM auf AKI, kurz- und mittelfristige Prognose nach TAVR, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender RF zu untersuchen.

Methoden und Ergebnisse:

In 337 (30%) von 1109 Patienten wurde DM dokumentiert. Die Inzidenz von RF (GFR <60 ml / min) vor TAVR war in beiden Patientengruppen statistisch ähnlich (kein DM vs. DM: 54% vs. 61%; $p = 0,057$). Auch die Inzidenz des AKI-Stadiums 3 war bei allen Patienten ähnlich (kein DM vs. DM: 1,6% vs. 1,8%; $p = 0,799$). Bezüglich der prozedurbedingten Komplikationen nach VARC-2 und der Mortalität zwischen Patienten mit und ohne DM gab es keine signifikanten Unterschiede. Auch nach Differenzierung der Patienten nach Nierenfunktionsstudien wurde eine ähnliche Inzidenz von AKI und mittelfristige Mortalität dokumentiert.

Schlussfolgerung:

Bei Patienten, die sich einer TAVR unterzogen haben, konnten weder bei normaler noch eingeschränkter Nierenfunktion Hinweise auf einen Einfluss von DM auf die akute und mittelfristige Gesamtprognose sowie auf die Inzidenz von AKI gefunden werden.

Background:

In high-risk patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR) diabetes mellitus (DM) is a common comorbidity. It is known to increase the risk of arteriosclerosis and adversely affect morbidity, mortality for all types of cardiovascular disease, and post-procedural outcome after percutaneous and surgical procedures. Moreover, DM is known to facilitate the genesis of renal failure (RF). Pre-existing RF seems to increase the rate of acute kidney injury (AKI), which is a powerful short- and midterm predictor of mortality in patients undergoing TAVR. Therefore, the aim of the present study was to investigate the impact of DM on AKI, short- and midterm prognosis after TAVR, especially in patients with pre-existing RF.

Methods and results:

In 337(30%) of 1109 patients DM was documented. The incidence of RF at baseline (GFR <60 mL/min) was statistically similar in both patient groups (no DM vs. DM: 54% vs. 61%; $p = 0.057$). Also, the incidence of AKI stage 3 was similar in all patients (no DM vs. DM: 1.6% vs. 1.8%; $p = 0.799$). There were no significant differences regarding the procedure-related complications according to VARC-2 and mortality between patients neither with nor without DM. Even after differentiating patients according to baseline renal function, similar incidence of AKI and midterm mortality were documented.

Conclusion:

In patients undergoing TAVR, neither in case of preserved nor impaired renal function, we couldn't find any evidence for influence of DM on overall acute and midterm prognosis nor the incidence of AKI.

4 Literaturverzeichnis

- [1] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, seventh ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2015.
- [2] S.M. Donahoe, G.C. Stewart, C.H. McCabe, S. Mohanavelu, S.A. Murphy, C.P. Cannon, E.M. Antman, Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 298 (2007) 765–775.
- [3] T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges, S.J. Jacobsen, V.L. Roger, M.M. Redfield, Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction, *N. Engl. J. Med.* 355 (2006) 251–259.
- [4] S.M. Haffner, S. Lehto, T. Rönkä, K. Pyörälä, M. Laakso, Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.* 339 (1998) 229–234.
- [5] S.A.E. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward, Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes, *Lancet* 383 (2014) 1973–1980,
- [6] K.E. Kip, D.P. Faxon, K.M. Detre, W. Yeh, S.F. Kelsey, J.W. Currier, Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry, *Circulation* 94 (1996) 1818–1825.
- [7] V.H. Thourani, W.S. Weintraub, B. Stein, S.S. Gebhart, J.M. Craver, E.L. Jones, R.A. Guyton, Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting, *Ann. Thorac. Surg.* 67 (1999) 1045–1052.
- [8] S.M. O'Brien, D.M. Shahian, G. Filardo, V.A. Ferraris, C.K. Haan, J.B. Rich, S.L.T. Normand, E.R. DeLong, C.M. Shewan, R.S. Dokholyan, E.D. Peterson, F.H. Edwards, R.P. Anderson, The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2 - isolated valve surgery, *Ann. Thorac. Surg.* 88 (2009) S23–S42.
- [9] M.E. Halkos, P. Kilgo, O.M. Lattouf, J.D. Puskas, W.A. Cooper, R.A. Guyton, V.H. Thourani, The effect of diabetes mellitus on in-hospital and long-term outcomes after heart valve operations, *Ann. Thorac. Surg.* 90 (2010) 124–130,
- [10] A.J. Collins, J.A. Vassalotti, C. Wang, S. Li, D.T. Gilbertson, J. Liu, R.N. Foley, S.-C. Chen, T.J. Arneson, Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease, *Am. J. Kidney Dis.* 53 (2009) S71–S77.
- [11] J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene, G. Eknoyan, A.S. Levey, Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third national health and nutrition examination survey, *Am. J. Kidney Dis.* 41 (2003) 1–12.
- [12] R.J. Middleton, R.N. Foley, J. Hegarty, C.M. Cheung, P. McElduff, J.M. Gibson, P.A. Kalra, D.J. O'Donoghue, J.P. New, The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes, *Nephrol. Dial. Transplant.* 21 (2005) 88–92.
- [13] S.A.M. Nashef, F. Roques, L.D. Sharples, J. Nilsson, C. Smith, A.R. Goldstone, U. Lockowandt, EuroSCORE II, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41 (2012) 734–744 (discussion 744–5).

- [14] F. Conrotto, F. D'Ascenzo, F. Giordana, S. Salizzoni, C. Tamburino, G. Tarantini, P. Presbitero, M. Barbanti, V. Gasparetto, M. Mennuni, M. Napodano, M.L. Rossi, M. La Torre, G. Ferraro, P. Omedè, P. Scacciatella, W.G. Marra, C. Colaci, G. Biondi-Zoccai, C. Moretti, M. D'Amico, M. Rinaldi, F. Gaita, S. Marra, Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry), *Am. J. Cardiol.* 113 (2014) 529–534.
- [15] J.M. Sinning, A. Ghanem, H. Steinhäuser, V. Adenauer, C. Hammerstingl, G. Nickenig, N. Werner, Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation, *JACC Cardiovasc. Interv.* 3 (2010) 1141–1149.
- [16] P. Wenaweser, T. Pilgrim, N. Roth, A. Kadner, S. Stortecky, B. Kalesan, F. Meuli, L. Büllsfeld, A.A. Khattab, C. Huber, B. Eberle, G. Erdö, B. Meier, P. Jüni, T. Carrel, S. Windecker, Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes, *Am. Heart J.* 161 (2011) 1114–1124.
- [17] L. Buellesfeld, U. Gerckens, G. Schuler, R. Bonan, J. Kovac, P.W. Serruys, M. Labinaz, P. den Heijer, M. Mullen, W. Tymchak, S. Windecker, R. Mueller, E. Grube, 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 57 (2011) 1650–1657.
- [18] N.E. Moat, P. Ludman, D.E. Belder, B. Bridgewater, A.D. Cunningham, C.P. Young, M. Thomas, J. Kovac, T. Spyrt, P.A. McCarthy, O. Wendler, D. Hildick-Smith, S.W. Davies, U. Trivedi, D.J. Blackman, R.D. Levy, S.J.D. Brecker, A. Baumbach, T. Daniel, H. Gray, M.J. Mullen, Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry, *J. Am. Coll. Cardiol.* 58 (2011) 2130–2138.
- [19] S. Stortecky, A.W. Schoenenberger, A. Moser, B. Kalesan, P. Jüni, T. Carrel, S. Bischoff, C.-M. Schoenenberger, A.E. Stuck, S. Windecker, P. Wenaweser, Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 5 (2012) 489–496.
- [20] C. Tamburino, D. Capodanno, A. Ramondo, A.S. Petronio, F. Ettori, G. Santoro, S. Klugmann, F. Bedogni, F. Maisano, A. Marzocchi, A. Poli, D. Antoniucci, M. Napodano, M. De Carlo, C. Fiorina, G.P. Ussia, Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis, *Circulation* 123 (2011) 299–308.
- [21] J. Rodés-Cabau, J.G. Webb, A. Cheung, J. Ye, E. Dumont, M. Osten, C.M. Feindel, M.K. Natarajan, J.L. Velianou, G. Martucci, B. DeVarennes, R. Chisholm, M. Peterson, C.R. Thompson, D. Wood, S. Toggweiler, R. Gurvitch, S.V. Lichtenstein, D. Doyle, R. DeLarochellière, K. Teoh, V. Chu, K. Bainey, K. Lachapelle, A. Cheema, D. Latter, J.G. Dumesnil, P. Pibarot, E. Horlick, Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (2012) 1864–1875.
- [22] N. Dumonteil, R.M.A. van der Boon, D. Tchetché, A. Chieffo, N.M. Van Mieghem, B. Marcheix, G.L. Buchanan, O. Vahdat, P.W. Serruys, J. Fajadet, A. Colombo, P.P.T. de Jaegere, D. Carrié, Impact of preoperative chronic kidney disease on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC-Plus) initiative substudy, *Am. Heart J.* 165 (2013) 752–760.

- [23] L. Voigtländer, J. Schewel, J. Martin, D. Schewel, C. Frerker, P. Wohlmuth, T. Thielsen, K.-H. Kuck, U. Schäfer, Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis, *Int. J. Cardiol.* 178 (2014) 1–7.
- [24] R. Bagur, R. Bagur, J.G. Webb, J.G. Webb, F. Nietlispach, F. Nietlispach, E. Dumont, E. Dumont, R. De Larochelliere, R. De Larochellière, D. Doyle, D. Doyle, J.-B. Masson, J.B. Masson, M.J. Gutierrez, M.J. Gutiérrez, M.-A. Clavel, M.A. Clavel, O.F. Bertrand, P. Pibarot, P. Pibarot, J. Rodés-Cabau, J. Rodés-Cabau, Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 865–874.
- [25] M. Wessely, S. Rau, P. Lange, K. Kehl, V. Renz, U. Schönermarck, G. Steinbeck, M. Fischereder, P. Boekstegers, Chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve implantation, *Nephrol. Dial. Transplant.* 27 (2012) 3502–3508.
- [26] A. Cribier, H. Eltchaninoff, C. Tron, F. Bauer, C. Agatiello, D. Nercolini, S. Tapiero, P.-Y. Litzler, J.-P. Bessou, V. Babaliaros, Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) 1214–1223.
- [27] E. Grube, J.C. Laborde, U. Gerckens, T. Felderhoff, B. Sauren, L. Buellesfeld, R. Mueller, M. Menichelli, T. Schmidt, B. Zickmann, S. Iversen, G.W. Stone, Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study, *Circulation* 114 (2006) 1616–1624.
- [28] E. Grube, G. Schuler, L. Buellesfeld, U. Gerckens, A. Linke, P. Wenaweser, B. Sauren, F.-W. Mohr, T. Walther, B. Zickmann, S. Iversen, T. Felderhoff, R. Cartier, R. Bonan, Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (2007) 69–76.
- [29] T. Walther, P. Simon, T. Dewey, G. Wimmer-Greinecker, V. Falk, M.T. Kasimir, M. Doss, M.A. Borger, G. Schuler, D. Glogar, W. Fehske, E. Wolner, F.W. Mohr, M. Mack, Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience, *Circulation* 116 (2007) 1240–1245.
- [30] J.G. Webb, S. Pasupati, K. Humphries, C. Thompson, L. Altwegg, R. Moss, A. Sinhal, R.G. Carere, B. Munt, D. Ricci, J. Ye, A. Cheung, S.V. Lichtenstein, Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis, *Circulation* 116 (2007) 755–763.
- [31] A.P. Kappetein, S.J. Head, P. Genereux, N. Piazza, N.M. Van Mieghem, E.H. Blackstone, T.G. Brott, D.J. Cohen, D.E. Cutlip, G.A. van Es, R.T. Hahn, A.J. Kirtane, M.W. Krucoff, S. Kodali, M.J. Mack, R. Mehran, J. Rodés-Cabau, P. Vranckx, J.G. Webb, S. Windecker, P.W. Serruys, M.B. Leon, Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2403–2418.
- [32] A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid, Y.L. Zhang, A.F. Castro, H.I. Feldman, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh, CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann. Intern. Med.* 150 (2009) 604–612.
- [33] K.M. Andrassy, Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease', *Kidney Int.* 84 (2013) 622–623.

- [34] M. Puls, A. Bleckmann, C. Jacobshagen, B.C. Danner, G. Hasenfuß, R. Seipelt, W. Schillinger, Diabetes increases short- and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI), *Dtsch. Med. Wochenschr.* 139 (2014) 822–828.
- [35] D. Capodanno, M. Barbanti, C. Tamburino, P. D'Errigo, M. Ranucci, G. Santoro, F. Santini, F. Onorati, C. Grossi, R.D. Covello, P. Capranzano, S. Rosato, F. Seccareccia, OBSERVANT Research Group, A simple risk tool (the OBSERVANT score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement, *Am. J. Cardiol.* 113 (2014) 1851–1858.
- [36] Y. Abramowitz, H. Jilaihawi, T. Chakravarty, G. Mangat, Y. Maeno, Y. Kazuno, N. Takahashi, H. Kawamori, W. Cheng, R.R. Makkar, Impact of diabetes mellitus on outcomes after transcatheter aortic valve implantation, *Am. J. Cardiol.* (2016) 1–7.
- [37] A. Berkovitch, A. Segev, I. Barbash, Y. Grossman, E. Maor, A. Erez, E. Regev, N. Fink, I. Mazin, A. Hamdan, I. Goldenberg, I. Hay, D. Spiegelstien, V. Guetta, P. Fefer, Clinical impact of diabetes mellitus in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement, *Cardiovasc. Diabetol.* 14 (2015) 1–6.
- [38] S. Minha, M.A. Magalhaes, I.M. Barbash, I. Ben-Dor, R.O. Escarcega, P.G. Okubagzi, N.C. Baker, F. Chen, R. Torguson, W.O. Suddath, L.F. Staler, A.D. Pichard, R. Waksman, The impact of diabetes mellitus on outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement, *IJC Metab. Endocr.* 9 (2015) 1–28.
- [39] B.R. Lindman, P. Pibarot, S.V. Arnold, R.M. Suri, T.C. McAndrew, H.S. Maniar, A. Zajarias, S. Kodali, A.J. Kirtane, V.H. Thourani, E.M. Tuzcu, L.G. Svensson, R. Waksman, C.R. Smith, M.B. Leon, Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with diabetes and severe aortic stenosis at high risk for surgery, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 1090–1099.
- [40] W.Y. Kong, G. Yong, A. Irish, Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation, *Nephrology (Carlton)* 17 (2012) 445–451.
- [41] M. Khawaja, M. Thomas, A. Joshi, K. Asrress, K. Wilson, K. Bolter, C. Young, J. Hancock, V. Bapat, S. Redwood, The effects of VARC-defined acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis, *EuroIntervention* 8 (2012) 563–570,
- [42] F. Saia, C. Ciuca, N. Taglieri, C. Marrozzini, C. Savini, B. Bordoni, G. Dall'Ara, C. Moretti, E. Pilato, S. Martin-Suàrez, F.D. Petridis, R. Di Bartolomeo, A. Branzi, A. Marzocchi, Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome, *Int. J. Cardiol.* 168 (2013) 1034–1040,
- [43] J.-M. Sinning, C. Hammerstingl, D. Chin, A. Ghanem, R. Schueler, A. Sedaghat, J. Bence, T. Spyth, N. Werner, J. Kovac, E. Grube, G. Nickenig, M. Vasa-Nicotera, Decrease of pulmonary hypertension impacts on prognosis after transcatheter aortic valve replacement, *EuroIntervention* 9 (2014) 1042–1049.
- [44] D. Schewel, J. Schewel, J. Martin, L. Voigtländer, C. Frerker, P. Wohlmuth, T. Thielsen, K.-H. Kuck, U. Schäfer, Impact of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on pulmonary hypertension and clinical outcome in patients with severe aortic valvular stenosis, *Clin. Res. Cardiol.* 104 (2015) 164–174.

- [45] H. Takagi, T. Umemoto, Group for the Alice (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence), "Obesity paradox" in transcatheter aortic valve implantation, *J. Cardiovasc. Surg.* (2016).
- [46] M. Konigstein, O. Havakuk, Y. Arbel, A. Finkelstein, E. Ben-Assa, E. Leshem Rubinow, Y. Abramowitz, G. Keren, S. Banai, The obesity paradox in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, *Clin. Cardiol.* 38 (2015) 76–81.
- [47] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011
- [48] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K (2000) Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 102. 865–870,
- [49] Pereira J, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR (2002) Survival After Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis With Low Transvalvular Gradients and Severe Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 39. 1356–1363.
- [50] Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kubler W (1982) The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation.* 66. 1105–1110,
- [51] Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S (2001) Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation.* 104. 1927–1932
- [52] Bernard Lunga, Gabriel Baronb , Eric G. Butchartc , Francois Delahayed , Christa Gohlke-Baerwolfe , Olaf W. Levangf , Pilar Tornosg , Jean-Louis Vanoverscheldeh , Frank Vermeeri , Eric Boersmaj , Philippe Ravaudb , Alec Vahaniana (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease 24. 1231–1243
- [53] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Otto CM. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254–275.
- [54] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;38:2739–2791.

5 Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Während des gesamten Zeitraumes wurde die Arbeit durch Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck supervidiert und durch Dr. med. Dimitry Schewel betreut. Die Planung der gesamten Arbeit sowie die Erstellung der statistischen Analysen erfolgten in Zusammenarbeit mit Dr. med. Schewel. Die Co-Autoren unterstützten das Projekt zu gleichen Teilen im Rahmen der Durchführung der zugrundeliegenden Eingriffe.

Mein Eigenanteil an der vorliegenden Arbeit bestand in

1. Datenerhebung,
2. Analyse der statistischen Auswertungen,
3. Erstellung sämtlicher Abbildungen und Tabellen,
4. Schreiben des Manuskriptes und Vorbereitung zur Veröffentlichung.

6 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck für die Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen. Weiterhin Dr. med. Dimitry Schewel für seine umfangreiche Unterstützung, ständige Erreichbarkeit, großes Engagement und Hilfsbereitschaft.

Mein größter Dank gilt meiner lieben Mutter, für ihre immerwährende und allumfassende Unterstützung. Ihnen widme ich diese Arbeit.

7 Lebenslauf

Name: Milad Zavareh

Nationalität: deutsch

Alter/Geburtsort: 06.04.1985 in Teheran

Familienstand: verheiratet, keine Kinder

- Studium:
- 1990-1991 Vorschule
 - 1991-1995 Grundschule Speckenreye
 - 1995-2001 Gesamtschule (Realschulabschluss)
 - 2001-2004 Gesamtschule Horn (allgemeine Hochschulreife)
 - 2004-05 Pharmazie Uni Hamburg
 - 2005-2011 Zahnmedizin Uni Hamburg
 - 2011-2013 Assistenz Zahnarzt in der Praxis Dr. Theo Römer
 - 2013-2016 Angestellter Zahnarzt in der Praxis Dr. Theo Römer
 - Seit 2016 Selbstständig in eigener Praxis

8 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: