UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum Hamburg,
Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Akutes periprozedurales Nierenversagen nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation

Dissertation

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

vorgelegt von:

Nina Becker
aus Hamburg

Hamburg, 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.06.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Moritz Seiffert

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 5

1. Einleitung 7
1.1. Aortenklappenstenose 7
1.1.1. Pathophysiologie 7
1.1.2. Diagnostik 8
1.1.3. Therapie 9
1.2. TAVI 11
1.2.1. Verfahren 11
1.2.2. Komplikationen nach TAVI 14
1.3. Akutes Nierenversagen nach TAVI 18
1.3.1. Prädiktoren des akuten Nierenversagens 20
1.3.2. Folgen des akuten Nierenversagens 21
1.4. Fragestellung 23

2. Material und Methoden 24
2.1. Datenerhebung 24
2.2. Patientenauswahl 26
2.3. Auswertung 28
2.3.1. Endpunkte 28
2.3.2. Erholung der Nierenfunktion 31

3. Ergebnisse 34
3.1. Inzidenz des akuten Nierenversagens 34
3.2. Überleben nach akutem Nierenversagen 37
3.3. Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate 41
3.4. Erholung der Nierenfunktion 43

4. Diskussion 50
4.1. Akutes Nierenversagen nach TAVI bei Hochrisiko-Patienten 50
4.2. Überleben nach akutem Nierenversagen 57
4.3. Erholung der Nierenfunktion 57
4.4. TAVI bei Niedrig-Risiko-Patienten 59
4.5. Limitationen 62

5. Zusammenfassung 64

Literaturverzeichnis 66

Abbildungsverzeichnis 75

Tabellenverzeichnis 77

Danksagung 79

Lebenslauf 80

Eidesstattliche Erklärung 81

Abkürzungsverzeichnis

A: Arterie

AKE: Aortenklappenersatz

ANV: akutes Nierenversagen

AS: Aortenklappenstenose

BMI: Body-Mass-Index

BSA: Körperoberfläche (englisch: Body Surface Area)

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

EF: Ejektionsfraktion

EK: Erythrozytenkonzentrat

EKG: Elektrokardiogramm

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

KG: Körpergewicht

KI: Konfidenzintervall

KÖF: Klappenöffnungsfläche

NYHA: New York Heart Association

SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

STS: Society of Thoracic Surgeons

TAVI: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (englisch: Transcatheter Aortic Valve Implantation)

TEE: Transösophageale Echokardiographie (englisch: Transesophageal Echocardiography)

TTE: Transthorakale Echokardiographie

TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz

TF: transfemoral

VARC: Valve Academic Research Consortium

Vmax: maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose

Die degenerative Aortenklappenstenose stellt mit einer Prävalenz von 2,8% bei Patienten im Alter von mindestens 75 Jahren den häufigsten erworbenen Klappenfehler in Nordamerika dar. Eine zunehmende Kalzifizierung der Klappentaschen führt zu einer Reduktion der Öffnungsfläche der Aortenklappe und somit zur Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Biskuspid angelegte Aortenklappen degenerieren dabei schneller als trikuspid angelegte Aortenklappen und führen so bereits frühzeitiger zu einer relevanten Stenose (Thaden, Nkomo, & Enriquez-Sarano, 2014).

1.1.1. Pathophysiologie

Die durchschnittliche Öffnungsfläche der Aortenklappe bei einem Erwachsenen beträgt 2,6 - 3,5 cm^2. Ist die Öffnungsfläche auf unter 1,5 cm^2 reduziert führt dies durch die Verengung im linksventrikulären Ausflusstrakt zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels. Um die Wandspannung konstant zu halten kommt es zu einer konzentrischen Hypertrophie des Herzmuskels mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf. Die chronische Nachlasterhöhung und die linksventrikuläre Hypertrophie führen zu einer diastolischen Dysfunktion und einem reduzierten Auswurfvolumen (Aronow, 2007).

Der typische Symptomenkomplex eines Patienten mit einer höhergradigen Aortenklappenstenose umfasst

- zunehmende Leistungsminderung und Luftnot (eingeteilt in die NYHA Stadien I - IV) bedingt durch die diastolische Dysfunktion mit dadurch bedingter Lungenstauung (Finn & Green, 2014)

- Angina pectoris-Beschwerden durch eine Ischämie des Myokards bei einem Ungleichgewicht aus Sauerstoffangebot und -bedarf, die im schlimmsten Fall zu einem plötzlichen Herztod führen kann (Aronow, 2007)

- Schwindel oder Synkopen durch eine Fehlregulation der Baro-Rezeptoren im linken Ventrikel, wodurch eine periphere Vasodilatation erfolgt (Aronow, 2007)

Bei einer symptomatischen Aortenklappenstenose liegt die 2-Jahres-Überlebensrate ohne Intervention bei ca. 50% (Finn & Green, 2014).

1.1.2. Diagnostik

Diagnostiziert und stratifiziert wird die Aortenklappenstenose vor allem durch eine Echokardiographie (transthorakal, ggf. transösophageal). Beurteilt werden dabei insbesondere die Klappenmorphologie, die Öffnungsfläche, der Druckgradient über der Klappe (Δp), die Wanddicke des linken Ventrikels sowie die links- und rechtsventrikuläre Funktion.

Liegt eine Stenose vor stellt sich die Aortenklappe aufgrund der Kalzifizierung verdickt und echoreich verändert dar und es zeigt sich eine verminderte Beweglichkeit der Klappentaschen. Auf Höhe der Klappe kommt es durch die Stenose zu einer Flussbeschleunigung und es bildet sich ein gebundener Jet. Wenige Millimeter hinter der Stenose erreicht der Jet seine maximale Geschwindigkeit (Vmax).

In der transösophagealen Echokardiographie kann die Öffnungsfläche mittels Planimetrie, bei der die Messung entlang der Innenkante der maximal geöffneten Klappe erfolgt, direkt bestimmt werden. Bei der transthorakalen Echokardiographie kann die Aortenklappe über die parasternalen Achsen dargestellt werden. Die Öffnungsfläche wird indirekt über die Kontinuitätsgleichung bestimmt. Dafür wird der Diameter des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) gemessen und mittels continuous-wave-Doppler werden die Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt (V1) und des Jets (V2) bestimmt (Baumgartner et al., 2009).

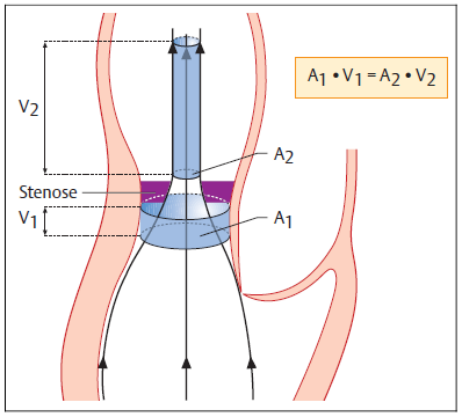

Abbildung 1: Bestimmung der Klappenöffnungsfläche über die Kontinuitätsgleichung (Angermann et al., 2011)

$$A_2 = KÖF = A_1 \times V_1 / V_2 = \pi \times (LVOT/2)^2 \times V_1 / V_2$$

Eingeteilt wird die Aortenklappenstenose in eine leicht-, mittel- und hochgradige Stenose.

	KÖF [cm^2]	**KÖF / BSA [cm^2/m^2]**	**mittlere Δp [mmHg]**	**Vmax [m/s]**
Leichtgradige Stenose	> 1,5	> 0,85	< 20	2, 6 - 2,9
Mittelgradige Stenose	1,0 - 1,5	0,6 – 0,85	20 - 40	3,0 - 4,0
Hochgradige Stenose	< 1,0	< 0,6	> 40	> 4,0

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

Die Indikation zur Intervention besteht bei symptomatischen Patienten mit dem Nachweis einer hochgradigen Aortenklappenstenose mit einem mittleren Gradienten von über 40 mmHg oder einer maximalen Flussbeschleunigung von über 4 m/s. Die Behandlung der Aortenklappenstenose erfolgt als operativer Klappenersatz, als kathetergestützte Klappenimplantation oder – in Einzelfällen – medikamentös-konservativ. In die Entscheidungsfindung über die jeweils beste Behandlungsoption fließen das operative Risiko, sowie klinische und anatomische Aspekte (z.B. Begleiterkrankungen, ein deformierter Brustkorb oder eine stark verkalkte Aorta) des Patienten mit ein (Baumgartner et al., 2017).

1.1.3. Therapie

Das Standardverfahren zur Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose stellte lange Zeit der operative Aortenklappenersatz dar. Der Zugang erfolgt meist über eine mediane oder partielle Längssternotomie und erfordert den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Die Kanülierung erfolgt meist über den rechten Vorhof und die Aorta ascendens. Mithilfe einer kardioplegen Lösung wird das Herz zum Stillstand gebracht und eröffnet. Als Ersatz der

degenerierten Klappe stehen mechanische (Karbon) oder biologische Klappen (Schwein- oder Rinderperikard und Homografts) zur Verfügung. Die Klappen werden mithilfe eines Nahtrings im Myokard fixiert (Svensson et al., 2013).

Mechanische Klappen zeichnen sich vor allem durch ihre langjährige Haltbarkeit (> 25 Jahre) aus. Nachteile sind ein für den Patienten wahrnehmbares Klappengeräusch und die Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.

Nach Implantation einer biologischen Klappe ist keine Antikoagulation erforderlich. Der Nachteil dieser Klappe ist, dass es ca. 10 Jahre nach Implantation zu einer beschleunigten Degeneration der Klappe mit der erneuten Notwendigkeit einer Intervention kommt (Svensson et al., 2013).

Komplikationen bei einem operativen Aortenklappenersatz sind paravalvuläre Insuffizienzen, eine mechanische Dysfunktion der Prothese, Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, atrioventrikuläre Überleitungsstörungen), chronische Hämolyse, Embolien (z.B. Schlaganfälle), Prothesenendokarditis und Blutungsereignisse sowie ein postoperatives Nierenversagen. Die perioperative Letalität beträgt ca. 3% (Svensson et al., 2013).

Bei 30% Prozent der Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose kann ein operativer Ersatz der Aortenklappe entweder aufgrund eines zu hohen Risikoprofils oder Begleiterkrankungen nicht mehr durchgeführt werden (Leon et al., 2010), z.B. aufgrund einer Porzellanaorta oder vorausgegangener operativer Eingriffe. Die 30-Tage-Mortalität eines Patienten vor einem herzchirurgischen Eingriff kann z.B. mithilfe des STS-Scores eingeschätzt werden. In diesen Score fließen Alter, Gewicht, die linksventrikuläre Funktion, Nierenfunktion, Lungenerkrankung, vorausgegangene herzchirurgische oder gefäßchirurgische Eingriffe und stattgefundene Schlaganfälle ein. Bei Patienten mit einer 30-Tage-Mortalität von 4% oder weniger wird zumeist ein chirurgischer Aortenklappenersatz bevorzugt. Liegt die 30-Tage-Mortalität über 4% oder liegen Erkrankungen vor, die einen chirurgischen Ersatz erschweren (z.B. eine Porzellanaorta oder Thoraxanomalien), so wird zunehmend die kathetergestützte Behandlung empfohlen (s. Kapitel 1.2). Insgesamt sollte die Abwägung einer chirurgischen oder interventionellen Therapie in einem interdisziplinären Heart Team erfolgen (Baumgartner et al., 2017).

1.2. TAVI

1.2.1. Verfahren

2002 wurde die erste Aortenklappe in einem kathetergestützten TAVI-Verfahren über einen Zugang durch die V. femoralis und das Vorhofseptum erfolgreich implantiert (Cribier et al., 2002). Mittlerweile stellt die TAVI für Patienten mit erhöhtem operativem Risiko bereits das Standardverfahren zur Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose anstatt des chirurgischen Aortenklappenersatzes dar.

Das TAVI-Verfahren ermöglicht eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. In den vergangenen Jahren stieg die Anzahl der durchgeführten TAVI-Interventionen in Deutschland während die Anzahl der offenen Aortenklappenoperationen zurück ging (Gaede et al., 2017). Im Jahr 2017 betrug die Anzahl der durchgeführten TAVI-Interventionen 12.063. Ein operativer Ersatz der Aortenklappe wurde 10.556 Mal durchgeführt (s. Abbildung 2).

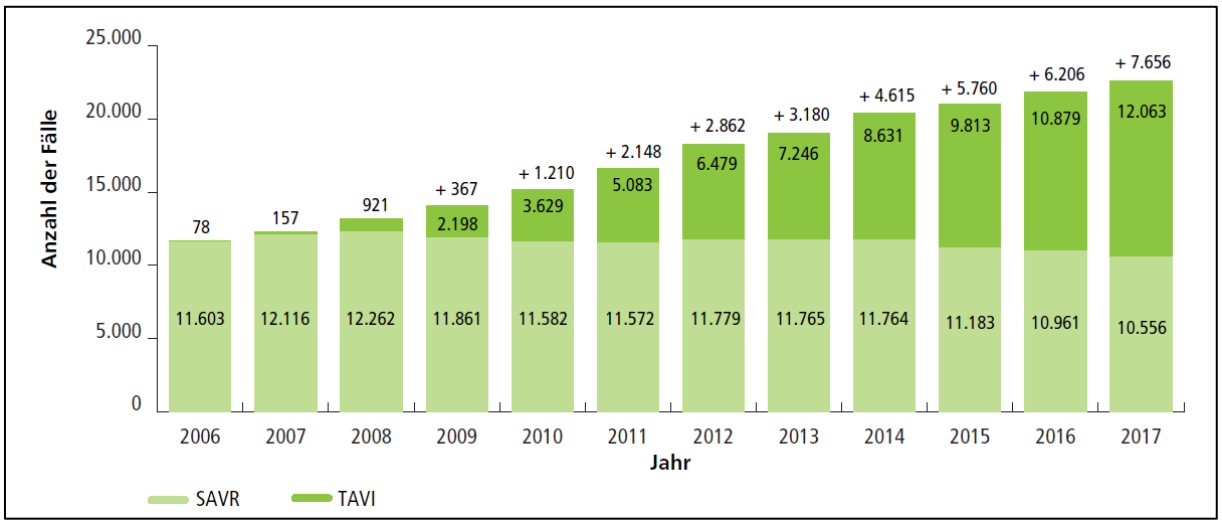

Abbildung 2: Trends Fallzahlen TAVI und AKE (engl.: SAVR) in Deutschland ("Deutscher Herzbericht 2018")

Die Implantation der Bioprothese bei einer TAVI erfolgt meist über die Femoralarterie, kann alternativ aber auch transapikal, transaxillär, transcaval, transcarotidal oder über einen direkten aortalen Zugang erfolgen (Binder & Webb, 2012). Die Wahl des Zugangs ist abhängig vom Durchmesser der Femoralarterie und von den Begleiterkrankungen des Patienten, insbesondere der Aorta und der Lunge (Andreotti et al., 2012).

Transfemoraler Zugang

Bei einem Zugang über die Arteria femoralis, die den häufigsten Zugangsweg darstellt, wird der Katheter retrograd über die A. femoralis und A. ilica communis in die Aorta ascendens vorgebracht. Voraussetzung für diesen Zugang ist ein ausreichender Durchmesser der Arteria femoralis von mehr als 5 mm.

Vor Implantation der neuen Bioprothese wird die stenosierte Klappe häufig mit einem Ballon dilatiert, um die Passage der stenosierten Aortenklappe mit der neuen kathetergestützten Prothese zu erleichtern. Über eine im rechten Ventrikel einliegende passagere Schrittmachersonde erfolgt eine Überstimulation auf 180 - 220 Schläge pro Minute (rapid ventricular pacing). Unter dem so erzeugten funktionellen Herzstillstand kann der Ballon problemlos entfaltet werden. Der Katheter mit der gefalteten Prothese wird dann in Position gebracht und die Klappe wird freigesetzt. Klappenprothesen, die sich mithilfe eines Ballons entfalten, werden ebenfalls unter dieser ventrikulären Überstimulation implantiert. Selbstexpandierende Klappen können ohne Schrittmacherstimulation implantiert werden. Nach erfolgter Implantation werden die Katheter und Schleuse entfernt und die Zugangswege mit perkutanen Verschlusssystemen verschlossen (Stortecky, Buellesfeld, Wenaweser, & Windecker, 2012).

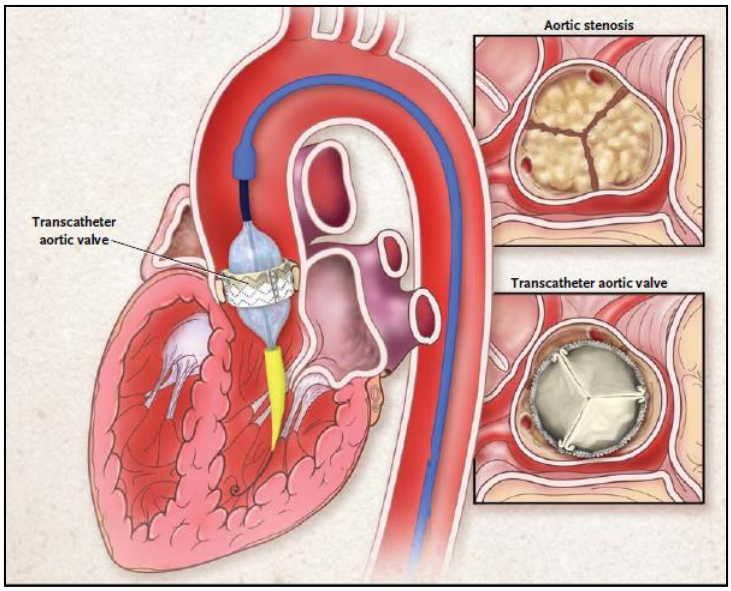

Abbildung 3: retrograde TAVI-Implantation (Smith et al., 2012) S. 2189

Alternative Zugangswege

Ist ein transfemoraler Zugang nicht möglich kann die Implantation über die Herzspitze (transapikal) oder die Arteria subclavia oder axillaris erfolgen. Bei einem transapikalen Zugang wird der Apex über eine Mini-Thorakotomie im 5. oder 6. Interkostalraum punktiert. Ein Führungskatheter wird antegrad bis zur nativen Aortenklappe eingeführt. Über den Führungskatheter wird zuerst der Ballon zur Dilatation und danach die zu implantierende Klappe eingeführt. Nach erfolgter Implantation werden die Katheter entfernt und der Thorax wird chirurgisch mit Anlage einer Thoraxdrainage verschlossen (Stortecky et al., 2012). Bei einem Zugang über die Arteria subclavia oder axillaris ähnelt das Vorgehen dem einer transfemoralen Implantation.

Nach einer TAVI über einen transapikalen Zugang kann es durch die Eröffnung und abschließende Übernähung des Myokards zu kurzweiligen ST-Streckenveränderungen im EKG und einem Troponin-T-Anstieg kommen (Genereux et al., 2012). Im Vergleich zu transfemoral implantierten TAVIs wird weniger Kontrastmittel benötigt und es zeigen sich geringere bis gar keine paravalvulären Aortenklappeninsuffizienzen nach Implantation. Auf der anderen Seite besteht nach transapikaler Implantation ein höherer Bedarf an Bluttransfusionen und ein höheres Risiko für ein frühes kardiovaskuläres Ereignis mit Todesfolge. Das Risiko für Nachblutungen, Schlaganfälle und die Notwendigkeit einer Schrittmacher-Implantation erscheint gleich (Blackstone et al., 2015).

Transkatheter-Herzklappenprothesen

Die im Rahmen dieser Untersuchung evaluierten TAVI-Prothesen unterscheiden sich in ihrem Expansionsmechanismus, dem Zugangsweg, der Größe der Gefäßschleuse und den verarbeiteten Materialen. Die Expansion der Prothese kann mittels eines Ballons erfolgen oder die Klappe ist selbst-expandierend. Der Zugang kann retrograd (gegen den physiologischen Blutfluss, z.B. bei transfemoraler Implantation) oder antegrad (in Richtung des physiologischen Blutflusses bei transapikaler Implantation) erfolgen.

Eingesetzt wurden die im Zeitraum der Untersuchung zugelassenen und verfügbaren Prothesen Edwards Sapien XT und Sapien III, Medtronic Engager, CoreValve, Evolut, Jena Valve, Boston Scientific Lotus, St. Jude Portico und Symetis Acurate (s. Tabelle 2).

Firma	Klappen	Zugang	Größe (mm)	Durchmesser Gefäßschleuse (Fr)	Material	Rahmen	Expansion
Edwards	Sapien XT	antegrad / retrograd	20, 23, 26, 29	16, 18, 20	Rind	Kobalt-Chrom	Ballon
	Sapien III	antegrad / retrograd	20, 23, 26, 29	14, 16	Rind	Kobalt-Chrom	Ballon
Medtronic	Engager	antegrad	23, 26	29	Rind	Nitinol	selbstexpandierend
	CoreValve	retrograd	26,29,31	18, 19	Schwein	Nitinol	selbstexpandierend
JenaValve	JenaValve	antegrad / retrograd	23, 25, 27	ohne / 30	Schwein	Nitinol	selbstexpandierend
Boston Scientific	Sadra Lotus	retrograd	23, 25, 27	18	Rind	Nitinol	mechanisch
St. Jude	Portico	retrograd	23, 25, 27, 29	18	Rind	Nitinol	selbstexpandierend
Symetis	Acurate	antegrad / retrograd	S (21 - 23mm), M (23 - 25), L (25 - 27)	ohne / 28, 18	Schwein	Nitinol	selbstexpandierend

Tabelle 2: eingesetzte Klappenprothesen (Ielasi, Latib, & Tespili, 2013) (Bourantas et al., 2012) (Tchetche & Van Mieghem, 2014)

Bei selbst-expandierenden Klappen besteht die Möglichkeit die Position der Klappe zu korrigieren oder sie sogar wieder ganz in den Katheter zurückzuziehen (Webb & Wood, 2012).

In der Weiterentwicklung der Prothesen wurde zusätzliches Rahmenmaterial ergänzt um paravalvuläre Insuffizienzen zu minimieren. Es wurden zudem neue Verankerungssysteme entwickelt, die ein taktiles Feedback für den Operateur während der Positionierung und Implantation ermöglichen, und das Rahmendesign wurde verbessert um die Gefahr einer Obstruktion der Koronarostien zu senken (Bourantas et al., 2013).

1.2.2. Komplikationen nach TAVI

Komplikationen nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation sind insbesondere das Auftreten von Schlaganfällen, Verletzungen der Gefäße, Blutungen, Störungen im Erregungsleitsystem des Herzens, eine paravalvuläre Insuffizienz der Bioprothese und ein postinterventionelles akutes Nierenversagen. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse und Komplikationsraten hat das Valve Academic Research Consortium (VARC) konsentierte Definitionen publiziert (Kappetein et al., 2012).

Die Inzidenz von Schlaganfällen liegt aktuell bei ca. 2,8% (Elmaraezy et al., 2017). Die exakte Ursache der Schlaganfälle ist unklar. Es besteht die Vermutung, dass die Manipulationen durch die Katheter im Aortenbogen, wie auch an der Aortenklappe selbst, zu einem thromboembolischen Ereignis führen. Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls sind bereits abgelaufene Schlaganfälle in der Vorgeschichte des Patienten und das Vorhandensein von Vorhofflimmern, das zu einem vierfach erhöhten Schlaganfallrisiko führt (Genereux et al.,

2012). Es besteht die Möglichkeit zerebrale Embolieprotektionssysteme einzusetzen, die embolisiertes Material einfangen und an der Passage in das zerebrale Gefäßsystem hindern. In diesen Systemen finden sich nach Explantation Thromben, Kalk- und Gewebereste (Armijo, Nombela-Franco, & Tirado-Conte, 2018). Ob das Auftreten von schweren Schlaganfällen durch den Einsatz von zerebralen Embolieprotektionssystemen reduziert werden kann ist bislang noch umstritten (J.-M. Sinning, Werner, Nickenig, & Grube, 2012).

Bei Patienten, bei denen die Implantation über eine Arterie erfolgt, kann es durch das Einbringen der Schleuse und der Katheter zu Gefäßverletzungen, z.B. Aneurysma spuria, AV-Fisteln, Dissektionen und Nachblutungen bei Versagen der Verschlusssysteme an der Einstichstelle kommen (Genereux et al., 2012). Die Inzidenz liegt bei etwa 8 % (Siontis et al., 2016). In den vergangenen Jahren konnte der Durchmesser der Schleusen von 18 - 24 French auf 14 – 16 French reduziert werden. Durch den Einsatz der kleineren Schleusen konnte das Risiko für Gefäßkomplikationen gesenkt werden (Siontis et al., 2016). Interventionell können Gefäßkomplikationen mittels Ballondilatation oder Stentimplantation behandelt werden. Lässt sich die Arterie mithilfe des Schleusensystems nicht verschließen, kann ein chirurgischer Verschluss notwendig sein. Das Auftreten von Gefäßkomplikationen ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Genereux et al., 2012).

Die Inzidenz von periprozeduralen Blutungsereignissen liegt ca. bei 19% (Siontis et al., 2016). In Studien, die die TAVI mit dem chirurgischen Ersatz der Aortenklappe verglichen haben, zeigt sich nach einer TAVI eine niedrigere Inzidenz von schweren Blutungen (Elmaraezy et al., 2017). Nach einer TAVI benötigen bis zu 42,6% der Patienten eine Transfusion von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat (Genereux et al., 2012).

Durch die Entfaltung der Klappenprothese im Aortenanulus kann es zu Störungen in der atrioventrikulären Erregungsleitung in Form von Schenkel- und AV-Blöcken kommen. Die Inzidenz ist bei selbstexpandierenden Klappen mit ca. 28% höher als bei Klappenprothesen, die mit einem Ballon entfaltet werden; hier liegt die Inzidenz bei 10% (Siontis et al., 2016). Die häufigste Komplikation ist ein persistierender Linksschenkelblock. Ein kompletter AV-Block kann bereits direkt nach der Implantation auftreten oder erst im späteren Verlauf. Daher wird empfohlen in den ersten 72 Stunden nach der Klappenimplantation regelmäßige EKG-Kontrollen durchzuführen. Prädiktoren für einen kompletten AV-Block sind ein bereits bestehender Rechtsschenkelblock, eine tiefe Implantation der neuen Klappe in den Anulus und ein kleiner Klappendurchmesser (Genereux et al., 2012).

Da die über ein TAVI-Verfahren implantierten Klappen – im Gegensatz zum chirurgischen Aortenklappenersatz – nicht nach Entfernung der kalzifizierten Klappentaschen und unter direkter Sicht in den Anulus eingenäht werden, kommt es nach einer TAVI zu einer erhöhten Rate an paravalvulären Insuffizienzen. In den meisten Fällen kommt es nur zu einer milden Insuffizienz. Die Inzidenz von paravalvulären Insuffizienzen, die mittelgradig (Grad 2) oder schwer (Grad 3) sind, wird mit 7 - 24% beschrieben. Eine persistierende höhergradige Insuffizienz (Grad ≥ 2) ist mit einer schlechteren Prognose für das kurz- und langzeitige Überleben verbunden (Reardon et al., 2017). Tritt die Insuffizienz perioperativ auf kann die Anpassung der Klappe an den Anulus durch eine Nachdilatation oder in Ausnahmefällen bei suboptimaler Lage oder Funktion der ersten Prothese durch die Implantation einer überlappenden zweiten Klappenprothese erfolgen. Prädiktoren für das Auftreten von Insuffizienzen sind männliches Geschlecht, ein großer Durchmesser des Anulus, ein cover index[1] ≤ 8% (Genereux et al., 2012), das Ausmaß an Kalzifizierung am Anulus und der Einsatz von selbstexpandierenden Klappen (Seiffert et al., 2016).

Schwerwiegende Komplikationen einer TAVI, die eventuell sogar eine Konversion zu einem offen-chirurgischen Aortenklappenersatz erfordern, sind eine Verlegung der Koronararterien, Verletzung und Perforation des Myokards durch die verwendeten Katheter, eine Aortendissektion und die Ruptur des Aortenanulus (Genereux et al., 2012). Die periinterventionelle Mortalität in einer Hochrisikogruppe liegt bei etwa 3 % (Gaede et al., 2017).

Im Laufe der Weiterentwicklung des TAVI-Verfahrens konnte die 30-Tages-Mortalität sowie die Inzidenz der periinterventionellen Komplikationen (s. Abbildung 4 und 5) reduziert werden (Landes et al., 2017). Die 30-Tage-Mortalität in Hochrisikogruppen wie in der Partner-1B-Studie von 2007 lag bei ca. 10%. In der Partner-2-Studie von 2011 konnte die 30-Tage-Mortalität schon auf 3% gesenkt werden. In Studien mit einem intermediären oder niedrigen Risiko liegt die 30-Tage-Mortalität zwischen 1,1 und 4,6% (Wenaweser, Praz, & Stortecky, 2016). Dies ist, wie auch die sinkende Inzidenz von periinterventionellen Komplikationen, am ehesten auf die Entwicklung neuer Klappen und kleinerer Schleusen, die wachsende Erfahrung der durchführenden Ärzte sowie das sich wandelnde Patientenkollektiv zurückzuführen (Finn & Green, 2014).

[1] cover index = 100 x Durchmesser der Prothese / im TEE gemessener Anulusdurchmesser

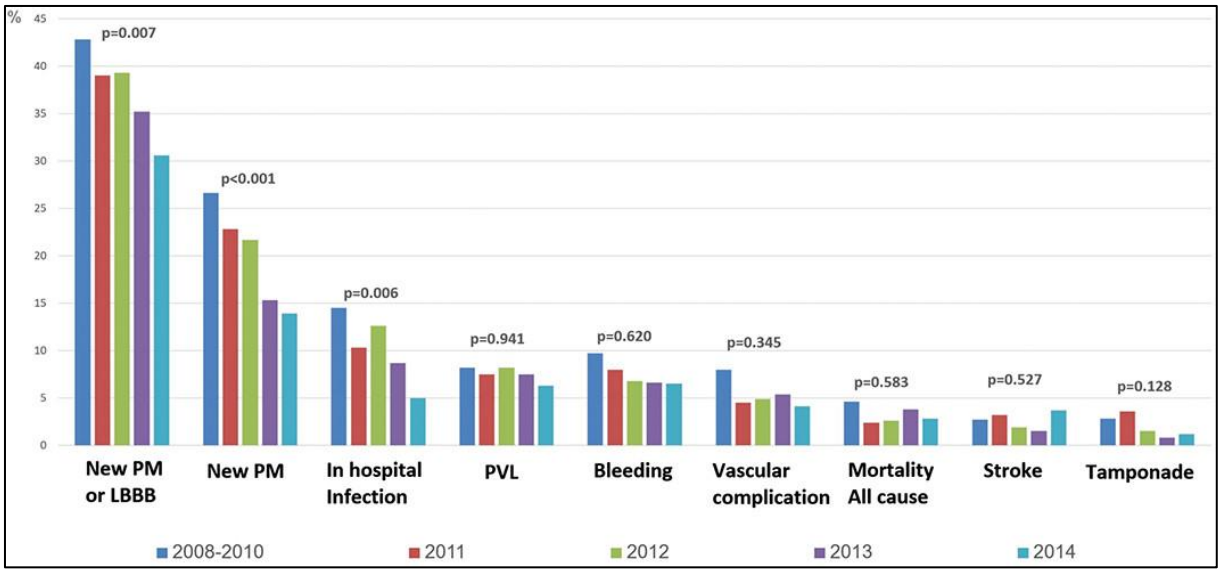

Abbildung 4: Komplikationen nach TAVI - LBBB: left bundle branch block, PM: pacemaker, PVL: paravalvulare leckage (Landes et al., 2017)

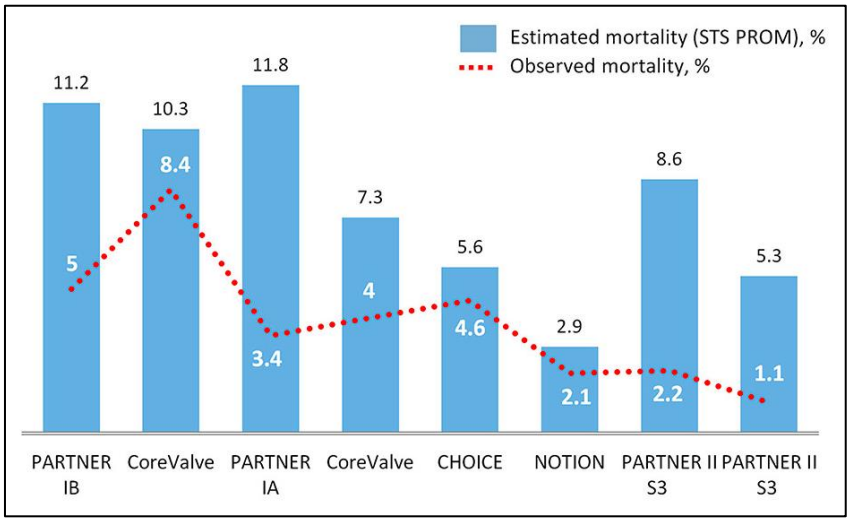

Abbildung 5: 30-Tage-Mortalität (Wenaweser et al., 2016)

Eine der häufigsten postinterventionellen Komplikationen stellt das akute Nierenversagen dar, welches einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben hat (Voigtländer et al., 2015). Unter Einschluss verschiedener aktuell verwendeter Definitionen eines akuten Nierenversagens kommt es bei 3,4 - 43% der Patienten zu diesem Ereignis (Najjar, Salna, & George, 2015). Bis zu 5,4% der Patienten sind nach der Intervention auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen (Patel et al., 2016).

1.3. Akutes Nierenversagen nach TAVI

Definiert man das akute Nierenversagen ausschließlich nach den VARC-2-Kriterien kommt es bei 16,7% (Konigstein et al., 2013) bis 37,5% (Arsalan et al., 2016) der Patienten nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation zu einem akuten Nierenversagen mit einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate [2]. In bis zu 5,4% der Fälle ist die Nierenfunktion so sehr eingeschränkt, dass sie durch eine vorübergehende oder permanente Dialyse ersetzt werden muss (Patel et al., 2016). Bei ca. 60% der Patienten verbessert sich die Nierenfunktion nach der Intervention und die glomeruläre Filtrationsrate steigt (Bagur et al., 2010).

Eine einheitliche Definition des akuten Nierenversagens nach TAVI wurde 2012 vom Valve Academic Research Consortium (VARC-2) veröffentlicht (Kappetein et al., 2012). Als Richtwert der Nierenfunktion wird das Serumkreatinin vor dem TAVI-Eingriff bestimmt. Anhand der Dynamik dieses Wertes bis zum 7. postinterventionellen Tag oder der ausgeschiedenen Urinmenge wird das akute Nierenversagen stratifiziert (s. Tabelle 3).

Stadium 1	Serumkreatinin 150 – 199% des Ausgangswertes oder Anstieg um > 0,3 mg/dl (> 26,4 mmol/l) oder Urinmenge < 0,5 ml/kg/h für 6 - 12 h
Stadium 2	Serumkreatinin 200 – 299% des Ausgangswertes oder Urinmenge < 0,5 ml/kg/h für 12 - 24 h
Stadium 3	Serumkreatinin > 300% des Ausgangswertes oder Serumkreatinin > 4,0 mg/dl (> 354 mmol/l) mit einem akuten Anstieg um mindestens 0,5 mg/dl (44 mmol/l) oder Urinmenge < 0,3 ml/kg/h für > 24 h oder Anurie für > 12 h

Tabelle 3: Einteilung akutes Nierenversagen nach VARC

Patienten, die ein vorübergehendes oder permanentes Nierenersatzverfahren benötigen, werden immer dem Stadium 3 zugeordnet (Kappetein et al., 2012). Der größte Teil der Patienten erleidet ein akutes Nierenversagen im Stadium I nach TAVI (s. Abbildung 6).

[2] akutes Nierenversagen wurde hier entsprechend den VARC-2 Kriterien definiert

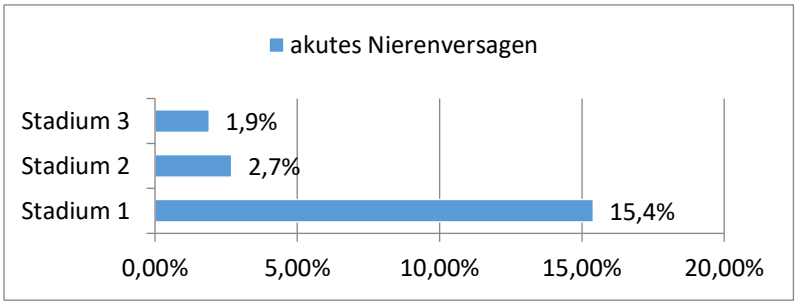

Abbildung 6: Verteilung des akuten Nierenversagens auf die 3 Stadien in einer Studie mit 1.157 Patienten (Barbanti et al., 2014)

Als Alternative zu den VARC-Kriterien kann die RIFLE-Klassifikation eingesetzt werden (s. Tabelle 4). Hier wird wie auch bei den VARC-Kriterien zwischen dem Serumkreatinin-Wert bzw. der errechneten GFR und der Urinausscheidung unterschieden. Mithilfe der RIFLE-Kriterien wird zwischen Risiko, Schaden und akutem Nierenversagen unterschieden (Ricci, Cruz, & Ronco, 2008).

Risiko	Anstieg von Serumkreatinin um 1,5x oder Reduktion der GFR um > 25% oder Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für 6 Stunden
Schaden	Anstieg von Serumkreatinin um 2x oder Reduktion der GFR um > 50% oder Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für 12 Stunden
Akutes Nierenversagen	Anstieg von Serumkreatinin um 3x oder Reduktion der GFR um > 75% oder Serumkreatinin > 4mg / 100ml (akuter Anstieg um 0,5mg /100ml pro Tag) oder Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für 6 Stunden

Tabelle 4: RIFLE-Kriterien

In großen prospektiven Studien wie der PARTNER 1A (Smith et al., 2012) und 2A-Studie (Leon et al., 2016), der CoreValve-HR-Studie (Adams et al., 2014a), der NOTION-Studie (Thyregod et al., 2015) und der SURTAVI-Studie (Reardon et al., 2017) wurden Patienten mit hohem oder mittlerem Risiko auf das TAVI-Verfahren oder den chirurgischen Ersatz der Aortenklappe randomisiert. Nach beiden Behandlungsverfahren kam es bei einem Teil der Patienten zu einem akutem Nierenversagen. In den meisten Studien war die Inzidenz beim operativen Aortenklappenersatz höher als bei der TAVI (s. Tabelle 5). So kam es in dem Hoch-Risiko-Kollektiv der CoreValve-Studie (30-Tage-Mortalität nach STS-Score ca. 7%) nach einem operativen Aortenklappenersatz bei 15% der Patienten zu einem akuten Nierenversagen. Im Rahmen der TAVI kam es bei 6% der Patienten zu einem akuten Nierenversagen. Auch in Patientenkollektiven mit einem niedrigeren Risikoprofil, z.B. in der NOTION-Studie (30-Tage-Mortalität nach STS-Score ca. 3%), ist die Inzidenz eines akuten Nierenversagens nach TAVI geringer als nach einem chirurgischen Ersatz.

	Einschluss	Klappenprothese	Primärer Endpunkt		Patienten	Alter	Männliches Geschlecht	STS-PROM (%)	Log. EuroSCORE (%)	TF Zugang	Mortalität (30d)	ANV (30d)
PARTNER 1A	Mai 2007 - August 2009	SAPIEN	Mortalität nach einem Jahr	**TAVI**	348	83,6±6,8	57,8%	11,8±3,3	29,3±16,5	70,1%	3,4%	1,2%
				AKE	351	84,5±6,4	56,7%	11,7±3,5	29,2±15,6	-	6,5%	1,2%
				p	n/a	0,07	0,82	0,61	0,93	-	0,07	0,95
CoreValve HR	Februar 2011- Dezember 2012	CoreValve	Mortalität nach einem Jahr	**TAVI**	394	83,2±7,1	53,6%	7,3±3,0	17,6±13,0	n/a	3,3%	6,0%
				AKE	401	83,5±6,3	52,9%	7,5±3,2	18,4±12,8	-	4,5%	15,1%
				p	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	-	n/a	<0,001
PARTNER 2A	Dezember 2011 – November 2013	SAPIEN XT	Mortalität oder Schlaganfall nach 2 Jahren	**TAVI**	1011	81,5±6,7	54,2%	5,8±2,1	n/a	76,3%	3,9%	1,3%
				AKE	1021	81,7±6,7	54,8%	5,8±1,9	n/a	-	4,1%	3,1%
				p	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	-	0,78	0,006
NOTION	Dezember 2009 - April 2013	CoreValve	Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall nach 1 Jahren	**TAVI**	145	79,2±4,9	53,8%	2,9±1,6	8,4±4	96,5%	2,1%	0,7%
				AKE	135	79,0±4,7	52,6%	3,1±1,7	8,9±5,5	-	3,7%	6,7%
				p	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	-	0,43	0,01
SURTAVI	Juni 2012 – Juni 2016	CoreValve	Mortalität oder Schlaganfall nach 2 Jahren	**TAVI**	864	79,9±6,2	57,6%	4,4±1,5	11,9±7,6	93,6%	2,2%	1,7%
				AKE	796	79,7±6,1	55,0%	4,5±1,6	11,6±8,0	-	1,7%	4,4%
				95% CI	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	-	-0,9 to 1,8	-4,4 to -1,0

Tabelle 5: Übersicht des periprozeduralen akuten Nierenversagens in fünf großen prospektiv randomisierten Studien, die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) und chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) vergleichen; TF: transfemoral, ANV: akutes Nierenversagen (unterschiedliche Definitionen)

1.3.1. Prädiktoren des akuten Nierenversagens

Der Auslöser für ein akutes Nierenversagen ist aktuell noch unklar. Es wird ein multifaktorielles Geschehen mit prä- und periinterventionellen Faktoren diskutiert, das in seiner Gesamtheit zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion führt (Cheungpasitporn, Thongprayoon, & Kashani, 2016).

Als präinterventionell begünstigende Faktoren für ein akutes Nierenversagen wurden das weibliche Geschlecht (Arsalan et al., 2016), eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Koifman et al., 2016), hohes Alter, eine chronische Niereninsuffizienz, eine reduzierte Pumpfunktion, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, ein Diabetes mellitus, ein hoher EuroSCORE-Wert und eine präinterventionelle Kontrastmittelexposition identifiziert (Cheungpasitporn et al., 2016).

Periinterventionelle Faktoren, die mit einer akuten Beeinträchtigung der Nierenfunktion assoziiert sind, sind Blutungen, Transfusion von Blutprodukten, Embolien, Kontrastmittel-

Exposition, Hypotension während der Überstimulation und ein transapikaler Zugang (Cheungpasitporn et al., 2016).

Postinterventionelle Faktoren, die mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens verbunden sind, beinhalten die hämodynamische Instabilität, die Gabe von Vasokonstriktoren oder nephrotoxischen Medikamenten, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und der Grad der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz (Cheungpasitporn et al., 2016).

1.3.2. Folgen des akuten Nierenversagens

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens im Rahmen einer TAVI geht mit einer höheren Sterblichkeit einher (Arsalan et al., 2016). In einer Metaanalyse von 25 Studien mit insgesamt 8.874 Patienten war ein akutes Nierenversagen im Stadium 2 oder 3 ein sehr starker Prädiktor für eine 30-Tage-Mortalität (s. Abbildung 7). Limitierend sei angemerkt, dass hier Studien mit verschiedenen Definitionen des akuten Nierenversagens in die Analyse eingeschlossen wurden (Giordana et al., 2014).

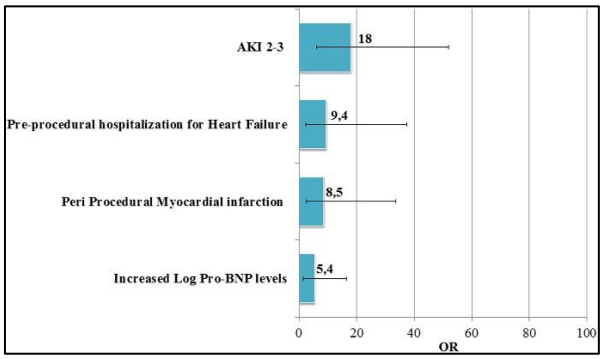

Abbildung 7: Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität mit einer Odds-Ratio > 5, AKI: Acute kidney injury (Giordana et al., 2014)

Patienten, die nach TAVI ein akutes Nierenversagen erlitten, hatten nach 30 Tagen, 6 Monaten und auch noch ein Jahr nach der Intervention niedrigere Überlebensraten (s. Abbildung 8), als Patienten deren Nierenfunktion nicht beeinträchtigt war (Konigstein et al., 2013).

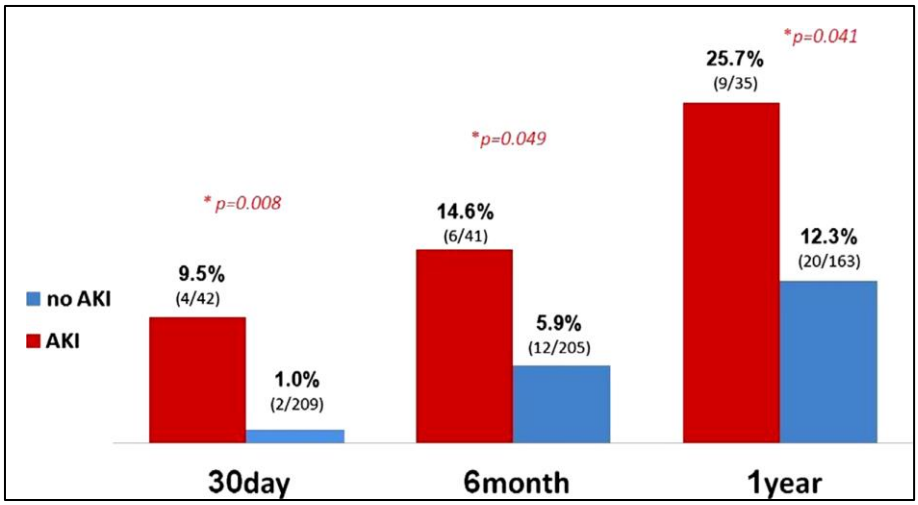

Abbildung 8: Kumulative Mortalitätsraten für 30 Tage, 6 Monate und 1 Jahr bei Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen (Konigstein et al., 2013); AKI: Acute kidney injury

Das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz wurde als ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität mit einer Odds Ratio von 2,2 identifiziert (Konigstein et al., 2013).

1.4. Fragestellung

Das akute Nierenversagen stellt eine der häufigsten Komplikationen nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation dar und geht mit erhöhter periprozeduraler Morbidität und Mortalität einher. Daten über den mittel- und längerfristigen Verlauf nach einem Prozedur-assoziierten akuten Nierenversagen fehlen derzeit noch.

Ziel dieser Doktorarbeit war es daher zu untersuchen, wie hoch die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in einer konsekutiven Kohorte von Hochrisiko-Patienten nach TAVI ist, welchen Einfluss es auf die mittelfristige Mortalität hat und ob bei den betroffenen Patienten bestimmte Vorerkrankungen als Prädiktoren identifiziert werden können. Des Weiteren sollte der Verlauf der Nierenfunktion nach der Intervention untersucht werden; insbesondere die Wahrscheinlichkeit einer Regeneration der Nierenfunktion, gemessen an den laborchemischen Retentionsparametern, und der Einfluss auf das Überleben. Führt eine (laborchemische) Erholung der Nierenfunktion nach initialem akuten Nierenversagen auch zu einem besseren Überleben der Patienten nach TAVI?

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

Von März 2008 bis Dezember 2014 wurden 1.287 aufeinanderfolgende Patienten am Universitären Herzzentrum Hamburg mit einer TAVI versorgt. Alle Patienten wurden vor der Intervention von einem interdisziplinären Heart-Team aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten visitiert und für die TAVI-Intervention evaluiert. Die im folgenden aufgelisteten Daten wurden retrospektiv in einer entsprechenden Datenbank erfasst und ausgewertet.

Präinterventionelle Datenerhebung

Die präinterventionelle Datenerhebung umfasste eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung mit Erfassung des NYHA-Stadiums.

Die apparative Diagnostik vor der Intervention umfasste ein 12-Kanal-EKG, eine Koronarangiografie, eine EKG-getriggerte Computertomografie mit Kontrastmittel zur Darstellung der Leistengefäße, der gesamten Aorta und zur Evaluation des Aortenklappenanulus und eine transthorakale und transösophageale Echokardiografie mit Bestimmung der Öffnungsfläche der Aortenklappe, des transvalvulären Druckgradienten und der Flussbeschleunigung über der Aortenklappe sowie der Herzfunktion, der Herzhöhlendiameter und der Funktion der Mitral-, Trikuspidal und Pulmonalklappe.

Hochgradige Stenosen der Koronararterien wurden vor der TAVI-Intervention mittels perkutaner Koronarintervention versorgt.

Alle Patienten erhielten präinterventionell eine Blutentnahme mit einem Blutbild, Gerinnungsstatus und Bestimmung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte. Die Messung des Serumkreatinin-Wertes erfolgte mit dem Analysesystem Dimension Vista 1500 der Firma Siemens im Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Zur präoperativen Risikobewertung wurde der Euro[3]- und STS-Score[4] berechnet.

---

[3] http://www.euroscore.org/calc.html

[4] http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate

Periinterventionelle Datenerhebung

Während der Intervention wurden die Dauer der Intervention, die Durchleuchtungszeit, die Kontrastmittelmenge, der Zugangsweg, die Größe der Prothese, die Anzahl der Nachdilatationen, der Grad einer gegebenenfalls vorhandenen paravalvulären Insuffizienz, der Einsatz von Verschlusssystemen am Zugangsweg und unmittelbare Komplikationen erfasst.

Postinterventionelle Datenerhebung

Nach der Intervention wurden alle Patienten für 24 Stunden auf einer Intensivstation überwacht und anschließend bei stabilem Kreislauf, gutem Gasaustausch und Rhythmusstabilität auf die Normalstation verlegt. Alle Patienten erhielten tägliche EKG- und Laborkontrollen, eine erneute Einschätzung des NYHA-Status und eine Echokardiographie zur Beurteilung der neuen implantierten Klappe. Der Serumkreatinin-Maximalwert innerhalb von 72 Stunden und innerhalb von 7 Tagen nach der Intervention wurde ebenfalls erfasst. Ebenso wurden die postprozeduralen Komplikationen nach den VARC-2-Definition (Kappetein et al., 2012) bis zum Entlassungstag dokumentiert, der im Median am 8. Tag nach der Intervention lag.

Dreißig Tage nach Entlassung wurde erneut der NYHA-Status dokumentiert, ein EKG geschrieben und die Nierenretentionsparameter bestimmt. Ferner erfolgte die Dokumentation der Komplikationen anhand der VARC-2-Definitionen. Im Anschluss an dieses Intervall erfolgte eine jährliche Kontrolle mit transthorakaler Echokardiographie, EKG, Blutabnahme (Blutbild und Serumkreatinin), aktuellem NYHA-Status und Dokumentation der aufgetretenen Komplikationen nach den VARC-2-Definition (Kappetein et al., 2012).

2.2. Patientenauswahl

Von den 1.287 Patienten waren 58 Patienten vor der Intervention auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen und wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Die verbliebenen 1.229 Patienten wurden in die vorliegende Analyse eingeschlossen (s. Abbildung 9). Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 354 Tage.

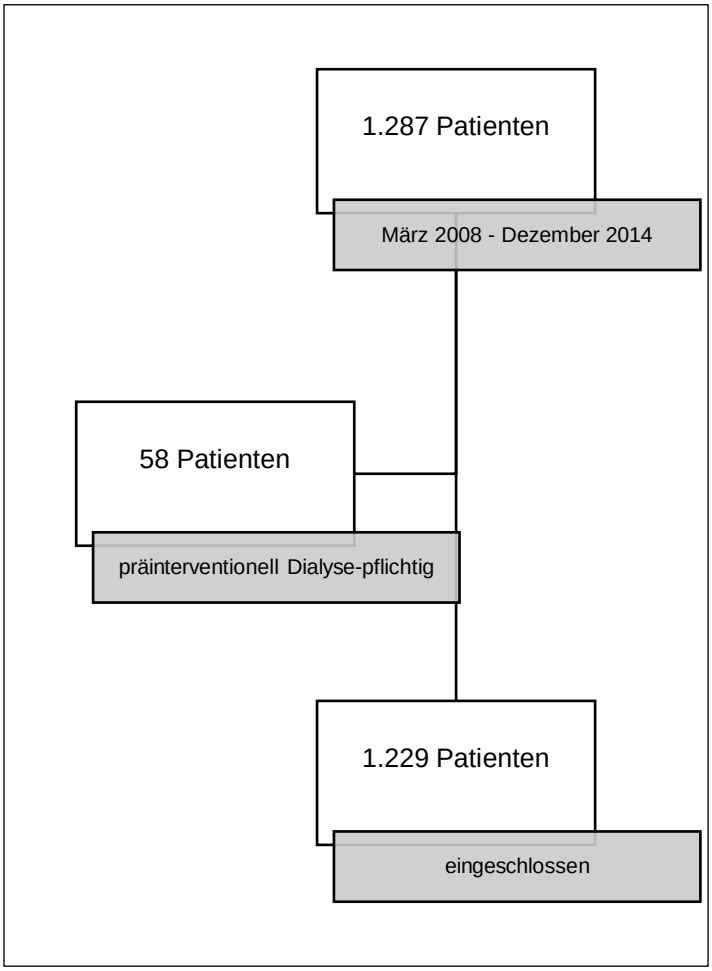

Abbildung 9: Patienteneinschluss

Insgesamt lagen für die Zeitpunkte präinterventionell, maximaler Wert innerhalb der ersten 72 Stunden und 7 Tagen nach Intervention, bei Entlassung und nach 30 Tagen 4.994 gültige Serumkreatinin-Werte vor (s. Tabelle 6).

Gemessene Variable	Anzahl der gültigen Werte
Serumkreatinin präinterventionell	1.229
Serumkreatinin Maximalwert 72 Stunden	1.204
Serumkreatinin Maximalwert 7 Tage	1.203
Serumkreatinin bei Entlassung	1.089
Serumkreatinin nach 30 Tagen	269

Tabelle 6: Gemessene Variablen und gültige Werte

Für den Zeitraum von Einschluss bis Entlassung (vollständiger Datensatz aus präinterventionellem Wert, Maximalwert nach 72 Stunden und nach 7 Tagen und einem Wert bei Entlassung) gab es bei Patienten ohne akutem Nierenversagen 770 gültige Werte, für Patienten im Stadium 1 des akuten Nierenversagens 252 gültige Werte, für Patienten im Stadium 2 des akuten Nierenversagens 47 gültige Werte und für Patienten im Stadium 3 des akuten Nierenversagens 20 gültige Werte.

Für den Zeitpunkt „30 Tage“ gab es bei Patienten ohne akutem Nierenversagen 79 gültige Werte, für Patienten im Stadium 1 des akuten Nierenversagens 153 gültige Werte, für Patienten im Stadium 2 des akuten Nierenversagens 28 gültige Werte und für Patienten im Stadium 3 des akuten Nierenversagens 9 gültige Werte.

2.3. Auswertung

2.3.1. Endpunkte

Die Auswertung erfolgte retrospektiv nach den Endpunkten des aktuellen Valve-Academic-Research-Consortiums (VARC-2) (Kappetein et al., 2012).

Akutes Nierenversagen

Der Endpunkt des akuten Nierenversagens wurde in drei Stadien nach dem Serumkreatinin-Anstieg oder der Urin-Ausscheidung in den ersten sieben Tagen nach Intervention eingeteilt (s. Tabelle 7).

Stadium 1	Serumkreatinin 150 – 199% des Ausgangswertes oder Anstieg um > 0,3 mg/dl (> 26,4 mmol/l) oder Urinmenge < 0,5 ml/kg/h für 6 - 12 h
Stadium 2	Serumkreatinin 200 – 299% des Ausgangswertes oder Urinmenge < 0,5 ml/kg/h für 12 - 24 h
Stadium 3	Serumkreatinin > 300% des Ausgangswertes oder Serumkreatinin > 4,0 mg/dl (> 354 mmol/l) mit einem akuten Anstieg um mindestens 0,5 mg/dl (44 mmol/l) oder Urinmenge < 0,3 ml/kg/h für > 24 h oder Anurie für > 12 h

Tabelle 7: Einteilung akutes Nierenversagen nach VARC-2

Patienten, die ein vorübergehendes oder permanentes Nierenersatzverfahren benötigten, wurden immer als Stadium 3 des akuten Nierenversagens gewertet (Kappetein et al., 2012).

Mortalität

Der Endpunkt Mortalität umfasste das Versterben mit primär kardialer Genese (z.B. Myokardinfarkt, Perikardtamponade), das Versterben aufgrund nicht-kardialer Ereignisse (z.B. neurologische Ereignisse, Lungenarterienembolien), alle mit der Prozedur oder der Prothese assoziierten Sterbeereignisse, den Tod unklarer Ursache sowie den zeitlichen Zusammenhang des Todes (unmittelbar prozedural innerhalb von ≤ 72 h nach der Prozedur,

prozedural innerhalb von ≤ 30 Tagen nach der Prozedur oder während des stationären Aufenthalts und die Mortalität nach 30 Tagen).

Schlaganfall

Der Endpunkt Schlaganfall umfasste ein neues akutes fokales oder globales neurologisches Defizit mit Bewusstseinsveränderung, Hemiplegie, Hemiparese, Taubheitsgefühl oder Sensibilitätsverlust, Dysphagie oder Aphasie, Hemianopsie, Amaurosis fugax oder andere schlaganfalltypische Symptome oder Zeichen ohne Nachweis einer anderen Ursache. Unterschieden wird zum einen zwischen der transitorisch ischämischen Attacke (fokales oder globales neurologisches Defizit für weniger als 24 Stunden ohne Nachweis eines Infarkts oder einer Hämorrhagie in der Bildgebung) und zum anderen dem Schlaganfall (fokales oder globales neurologisches Defizit für über 24 Stunden oder bei Nachweis einer akuten hämorrhagischen oder ischämischen Läsion mittels zerebraler Bildgebung oder ein neurologisches Defizit mit Todesfolge). Die Pathogenese konnte dabei ischämisch oder hämorrhagisch sein.

Myokardinfarkt

Der Endpunkt Myokardinfarkt umfasste den periprozeduralen Myokardinfarkt innerhalb von 72 Stunden nach der Prozedur und den spontanen Myokardinfarkt mehr als 72 Stunden nach der Prozedur. Die Diagnose einer myokardialen Ischämie erfolgte über den Nachweis neuer ST-Streckenveränderungen oder pathologischer Q-Zacken im EKG oder ventrikulärer Tachykardien mit hämodynamischer Instabilität zusammen mit einer Erhöhung der kardialen Biomarker (Troponin > 15-fach oder CK-MB > 5-fach des oberen Referenzwertes). Der plötzliche Herztod sowie ein Herzstillstand gehörten ebenfalls zu diesem Endpunkt.

Blutungskomplikationen

Der Endpunkt Blutungskomplikationen umfasste lebensgefährliche Blutungen (Blutungen in kritischer Lokalisation wie Perikard oder intrakraniell, Blutungen mit hypovolämischen Schock mit Notwendigkeit einer Katecholamin-Therapie und Blutungen mit einem Hämoglobinverlust von mehr als 5 g/dl oder der Transfusion von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten), schwere Blutungen (Hämoglobinverlust von mehr als 3 g/dl oder der Transfusion von 2 bis 3

Erythrozytenkonzentraten) und leichte Blutungen wie zum Beispiel die Ausbildung eines Hämatoms.

Prozedurale Komplikationen

Der Endpunkt prozedurale Komplikationen umfasste die Konversion zu einem offenen chirurgischen Eingriff bei ungeplanter Notwendigkeit hämodynamischer Unterstützungssysteme, dem Nachweis einer Obstruktion eines Koronarostiums, einer Mitralklappenverletzung, einer Perikardtamponade, einer Septumperforation, einer Prothesen-Malpositionierung und -migration oder Embolisation oder bei einer ektopen Prothesen-Implantation. Dieser Endpunkt umfasst auch die Implantation einer zweiten Klappe bei suboptimaler Positionierung der initial implantierten Prothese.

Zugangskomplikationen

Der Endpunkt Zugangskomplikationen umfasste schwere Komplikationen wie eine Aortendissektion oder -ruptur, zugangsassoziierte Gefäßkomplikationen mit Todesfolge, eine viszerale Ischämie oder neurologische Einschränkungen. Weniger schwerwiegende Komplikationen waren zugangsassoziierte Gefäßkomplikationen, die nicht zum Tod oder zu schweren Blutungskomplikationen führen.

Endokarditis

Der Endpunkt Endokarditis umfasste den Nachweis einer Endokarditis entsprechend den Duke-Kriterien[5] oder dem Nachweis von Abszessen an der Klappenprothese mittels geeigneter Bildgebung.

[5] Duke-Kriterien: Zwei Hauptkriterien (positive Blutkulturen mit typischem Erregernachweis oder ein positiver Echokardiografie-Befund), ein Haupt- und drei Nebenkriterien (prädisponierende Herzerkrankungen, i.v.-Drogenabusus, Fieber über 38°C, vaskuläre Befunde wie zum Beispiel septische Infarkte und immunologische Befunde wie zum Beispiel eine Glomerulonephritis, positiver Erregernachweis in Blutkulturen) oder 5 Nebenkriterien (Topan et al., 2015)

Prothesenthrombose

Der Endpunkt Prothesenthrombose wurde durch den Nachweis eines Thrombus an oder nahe der implantierten Aortenklappenprothese erreicht, der den Blutfluss oder die Funktion der Prothese beeinträchtigt oder aufgrund seiner Größe behandlungsbedürftig war.

2.3.2. Erholung der Nierenfunktion

Ein Ziel dieser Arbeit war es die Erholung der Nierenfunktion und ihr Einfluss auf das Überleben zu untersuchen. Hierfür war es erforderlich, Kriterien für die Erholung festzulegen. Im Gegensatz zum akuten Nierenversagen existierten für die Erholung der Nierenfunktion keine Definitionen. Daher musste für diese Arbeit zuerst eine geeignete Definition erstellt werden. Da es sich bei dem Patientenkollektiv um ältere Patienten mit oft schon bestehender chronischer Niereninsuffizienz handelt erschien die Verwendung der GFR- bzw. Serumkreatinin-Normwerte wenig sinnvoll. Stattdessen sollte mindestens die präinterventionell bestehende, laborchemisch gemessene Nierenfunktion wieder erreicht werden.

Eine Erholung der so quantifizierten Nierenfunktion wurde zum einen basierend auf dem Serumkreatinin-Wert als Umkehr zu den VARC-2-Kriterien des akuten Nierenversagens definiert:

- Serumkreatinin bei Entlassung < 1,5x und ≤ + 0,3 des präoperativen Serumkreatinin-Wertes

Die zweite Definition einer Erholung der Nierenfunktion basierte auf der glomerulären Filtrationsrate unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde dabei mithilfe der CKD-EPI-Gleichung berechnet (s. Tabelle 8).

	Serum-Kreatinin [mg/dl]	CKD-EPI-Gleichung
Frauen	≤ 0,7	GFR = 144 x (Serum-Kreatinin/0,7) - 0,329 x $(0,993)^{Alter}$
	> 0,7	GFR = 144 x (Serum-Kreatinin/0,7) - 1,209 x $(0,993)^{Alter}$
Männer	≤ 0,9	GFR = 144 x (Serum-Kreatinin/0,7) - 0,411 x $(0,993)^{Alter}$
	> 0,9	GFR = 144 x (Serum-Kreatinin/0,7) - 1,209 x $(0,993)^{Alter}$

Tabelle 8: Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (Levey et al., 2009)

Bei dieser Definition einer Erholung der Nierenfunktion wurde ein Abfall der GFR von maximal 10% im Vergleich zum präinterventionellen Wert toleriert:

- GFR bei Entlassung ≥ periinterventioneller GFR - ≤ 10%

Zur Erfassung des Serumkreatinin- und GFR-Verlaufes erhielten die Patienten nach der Intervention regelmäßige Laborkontrollen. Die letzte Laborkontrolle erfolgte am Tag der Entlassung, der im Median der 8. Tag nach der Intervention war.

Für die Auswertung bezüglich der Erholung der Nierenfunktion wurden nur Fälle verwendet, bei denen ein kompletter Patienten-Datensatz vorhanden war, bestehend aus einem Serumkreatinin-Wert vor der Intervention, dem Maximalwert innerhalb der ersten sieben Tage nach der Intervention und einem Serumkreatinin-Wert bei Entlassung.

Statistische Analyse

Kaplan-Meier-Plots wurden erstellt, um das Überleben in den verschiedenen Patientengruppen zu zeigen.

Risikofaktoren für Mortalität und ein akutes Nierenversagen wurden über logistische Regressionen ermittelt. Die unabhängigen Variablen waren Alter, Geschlecht, STS-Wert, Diabetes, vorherige Sternotomie, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronische Lungenerkrankung, Schlaganfall, NYHA Klasse III - IV, glomeruläre Filtrationsrate, schwere Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz, pulmonaler Hypertonus, linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 45%, Vorhofflimmern, transfemoraler Zugangsweg, mehr als mittelgradige verbliebene Insuffizienz der implantierten Klappenprothese, erfolgreiche Implantation, periinterventioneller Myokardinfarkt, Kontrastmittelmenge, periinterventioneller Schlaganfall, schwere / lebensbedrohliche

Blutungen, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und akutes Nierenversagen Stadium 1 – 3. Die Variable pulmonaler Hypertonus wurde aufgrund zu vieler fehlender Werte (26%) nicht berücksichtigt. Der Einfluss der verschiedenen Variablen wurde über Cox-Regression getestet und als Hazard Ratio dargestellt. Variablen mit einem p-Wert von ≥ 0,1 wurden entfernt.

Für die Darstellung des Überlebens verblieben die Variablen BMI, Vorhofflimmern, linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 45%, schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz, chronische Lungenerkrankung, glomeruläre Filtrationsrate, NYHA Klasse III – IV, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, transfemoraler Zugangsweg, schwere / lebensbedrohliche Blutungen, periinterventioneller Schlaganfall, akutes Nierenversagen Stadium 1 - 3 und erfolgreiche Intervention.

Für die Darstellung des akuten Nierenversagens verblieben die Variablen BMI, Vorhofflimmern, Schlaganfall, weibliches Geschlecht, periphere arterielle Verschlusskrankheit, glomeruläre Filtrationsrate, NYHA Klasse III – IV, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, transfemoraler Zugangsweg, schwere Zugangskomplikation, periinterventioneller Schlaganfall und erfolgreiche Intervention.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm „R“ Version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria) durchgeführt. Die Übertragung der Daten erfolgte aus dem SPSS-Format (Version 22). Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Soz. Gerhard Schön, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

3. Ergebnisse

3.1. Inzidenz des akuten Nierenversagens

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 1.229 Hochrisikopatienten mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 81 Jahren und einem STS-Score von 6,8% (s. Tabelle 9). Ein großer Teil der Patienten war kardial vorerkrankt, 18% waren zuvor am Herzen operiert worden. Circa ein Drittel der Patienten litt an einem Diabetes mellitus. Bei mehr als der Hälfte der Patienten bestand eine Anämie. Die durchschnittliche GFR lag bei 60ml/min[6]. Die Geschlechter waren gleichverteilt.

	Total	**Kein akutes Nierenversagen**	**Akutes Nierenversagen Stadium 1 - 3**	**p**
	(N = 1229)	**(N = 841)**	**(N = 388)**	
Alter (Jahre)	80,8 (± 6,7)	80,7 (± 6,6)	81,2 (± 6,8)	0,229
Weibliches Geschlecht	644 (52,4%)	466 (55,4%)	178 (45,9%)	0,002
BMI (kg/m^2)	26,7 (± 5,1)	26,6 (± 4,9)	27,0 (± 5,4)	0,224
Diabetes mellitus	366 (29,8%)	242 (28,8%)	124 (32,0%)	0,257
Schlaganfall	212 (17,2%)	146 (17,4%)	66 (17,0%)	0,88
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	420 (34,2%)	252 (30,0%)	168 (43,3%)	<0,001
Chronische Lungenerkrankung	313 (25,5%)	214 (25,4%)	99 (25,5%)	0,979
Anämie	703 (57,3%)	454 (54,2%)	249 (64,2%)	<0,001
GFR (ml/min)	60,0 (± 22,1)	61,8 (± 21,6)	56,2 (± 22,8)	<0,001
Vorhofflimmern	395 (32,4%)	238 (28,4%)	157 (41,0%)	< 0,001
Koronare Herzerkrankung	758 (61,7%)	506 (60,2%)	252 (64,9%)	0,109
Vorherige Sternotomie	225 (18,3%)	152 (18,1%)	73 (18,8)	0,755
Schwere Mitralinsuffizienz	86 (7,4%)	56 (6,9%)	30 (8,4%)	0,372
Schwere Trikuspidalinsuffizienz	55 (5,1%)	33 (4,4%)	22 (6,7%)	0,109
Pulmonaler Hypertonus (PAP syst > 55 mmHg)	178 (19,6%)	117 (18,6%)	61 (21,8%)	0,269
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 45%	256 (20,9%)	167 (19,9%)	89 (22,9%)	0,224
NYHA Klasse III-IV	187 (15,3%)	120 (14,4%)	67 (17,4%)	0,169
STS-PROM (%)	6,8 (± 5)	6,5 (± 4,8)	7,4 (± 5,2)	0,002

Tabelle 9: Vorerkrankungen bei Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen

[6] Normwert > 90ml/min, 60 - 90ml/min entsprechen einer Nierenschädigung mit geringgradiger Einschränkung

Bei 89% der Patienten konnte die TAVI-Prothese nach der VARC-2-Definition erfolgreich implantiert werden (s. Tabelle 10). Etwa die Hälfte der Interventionen erfolgte dabei über einen transfemoralen Zugang. Die durchschnittlich gegebene Kontrastmittelmenge lag bei 160 ml. Bei 100 Patienten (8%) kam es im Rahmen der Intervention zu Komplikationen am Zugangsweg. Bei 160 Patienten (13%) traten schwere bis lebensgefährliche Blutungen auf. Bei 115 Patienten (10%) war die Transfusion von mindestens einem Erythrozytenkonzentrat notwendig. 74 Patienten (6%) erlitten im Rahmen der Intervention einen Schlaganfall.

	Total	**Kein akutes Nierenversagen**	**Akutes Nierenversagen Stadium 1-3**	**p**
	(N = 1229)	**(N = 841)**	**(N = 388)**	
TF Zugang (vs. Non-TF)	607 (49,4%)	478 (56,8%)	129 (33,2%)	< 0,001
Kontrastmittel (ml)	159,8 (± 81,8)	157,6 (± 74,8)	164,7 (± 95,5)	0,176
Erfolgreiche Implantation*	1092 (88,9%)	760 (90,4%)	332 (85,6%)	0,013
Verbliebene Aorteninsuffizienz > leicht	80 (7,2%)	59 (7,6%)	21 (6,3%)	0,456
Myokardinfarkt*	13 (1,1%)	9 (1,1%)	4 (1,0%)	0,949
Schlaganfall*	74 (6,1%)	34 (4,1%)	40 (10,4%)	< 0,001
Schwere Zugangskomplikation*	100 (8,2%)	52 (6,2%)	48 (12,4%)	< 0,001
Schwere / lebensbedrohliche Blutung*	160 (13,1%)	85 (10,1%)	75 (19,4%)	< 0,001
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	115 (9,5%)	54 (6,5%)	61 (16,1%)	< 0,001
Akutes Nierenversagen*	388 (31,6%)			
Stadium 1	290 (23,6%)	0 (0%)	290 (74,7%)	
Stadium 2	57 (4,6%)	0 (0%)	57 (14,7%)	
Stadium 3	41 (3,3%)	0 (0%)	41 (10,6%)	

Tabelle 10: Periinterventionelle Faktoren bei Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen (* definiert nach VARC-2); TF: transfemoral

Von den 1.229 Patienten erlitten 388 ein akutes Nierenversagen, das entspricht ca. 32% der untersuchten Studienpopulation. Von diesen 388 Patienten erlitten 290 Patienten ein akutes Nierenversagen im Stadium 1, 57 Patienten im Stadium 2 und 41 Patienten im Stadium 3. Bei 3 Patienten war nach der Intervention der Einsatz eines vorübergehenden oder permanenten Nierenersatzverfahrens notwendig (s. Tabelle 10).

Betrachtet man die Vorerkrankungen zeigte sich bei Patienten mit einem periprozeduralen akuten Nierenversagen häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Anämie, eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate und ein Vorhofflimmern (s. Tabelle 9). Zudem fanden sich in dieser Gruppe der Patienten weniger weibliche Patienten. Bezüglich des Alters zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Das akute Nierenversagen trat häufiger bei einem nicht-transfemoralen Zugangsweg, bei Patienten mit periinterventionellen Schlaganfällen, schweren Komplikationen am Zugangsweg, lebensbedrohlichen Blutungen und der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Menge des gegebenen Kontrastmittels (s. Tabelle 10).

Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen wurden über eine logistische Regression ermittelt und als Hazard Ratio dargestellt. Als unabhängige Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen konnten unter anderem das Auftreten von Schlaganfällen im Rahmen der Intervention, Vorhofflimmern, schwerwiegende Komplikationen am Zugangsweg und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten identifiziert werden (s. Abbildung 10). Die Menge an gegebenem Kontrastmittel war kein Prädiktor auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens (p = 0,733).

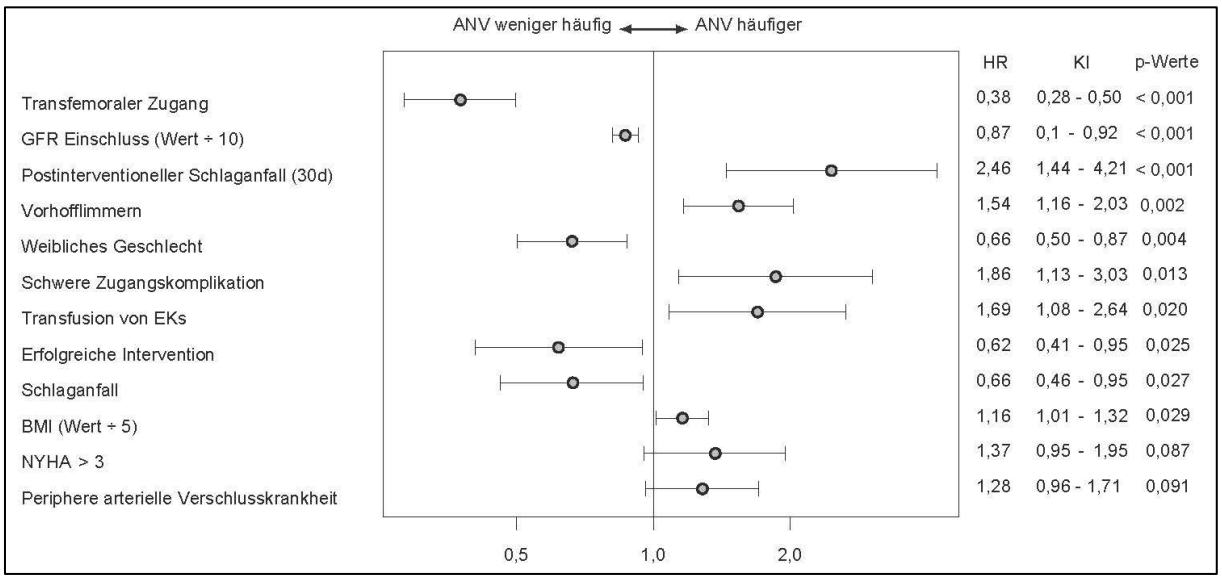

Abbildung 10: Logistische Regression zur Identifikation von Prädiktoren des akuten Nierenversagens aus prä- und periprozeduralen Variablen unter Einschluss aller 1229 Patienten; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, EK: Erythrozytenkonzentrate, BMI: Body-Mass-Index, NYHA: New York Heart Association

Wurde die Intervention über einen transfemoralen Zugang durchgeführt war ein akutes Nierenversagen weniger häufig. Ebenso kam es bei weiblichen Patienten und Patienten mit einer erfolgreichen Intervention weniger häufig zu einem akuten Nierenversagen nach der TAVI (s. Abbildung 10).

3.2. Überleben nach akutem Nierenversagen

Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten der vier Gruppen (kein akutes Nierenversagen und Nierenversagen im Stadium 1 - 3) in den ersten 30 Tagen sind in Abbildung 11 dargestellt. Patienten, die ein akutes Nierenversagen erlitten, hatten ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten ohne einem akuten Nierenversagen.

Die 30-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne akutem Nierenversagen lag bei 94%, bei einem Nierenversagen im Stadium 1 bei 90%, bei einem Nierenversagen im Stadium 2 bei 79% und bei einem Nierenversagen im Stadium 3 bei 46%. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit der 4 Gruppen.

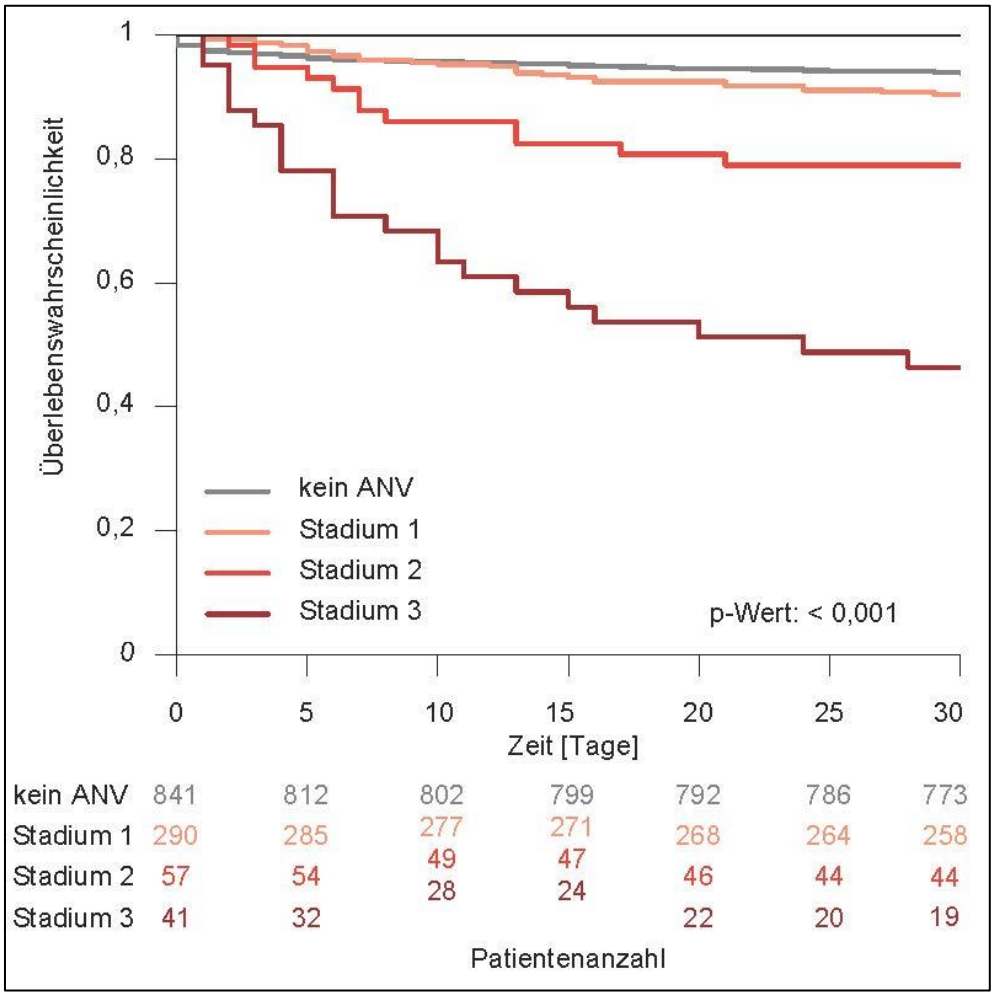

Abbildung 11: Akutes Nierenversagen und Überleben in den ersten 30 Tagen; ANV: Akutes Nierenversagen

Weitet man den Beobachtungszeitraum auf 3 Jahre aus (s. Abbildung 12) zeigt sich hier weiterhin ein signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten der 4 Gruppen.

Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne akutes Nierenversagen lag bei 80%, bei einem Nierenversagen im Stadium 1 bei 65%, bei einem Nierenversagen im Stadium 2 bei 54% und bei einem Nierenversagen im Stadium 3 bei 8%.

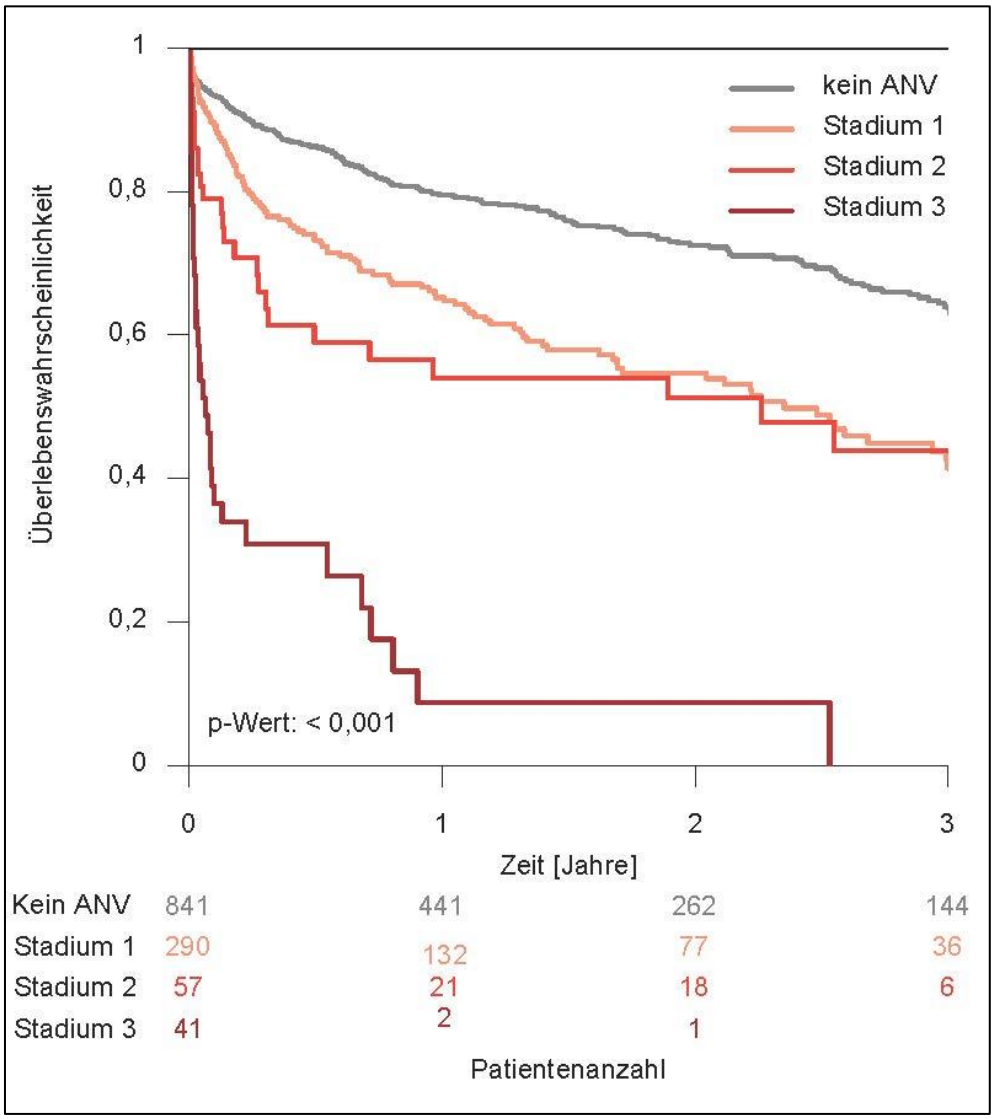

Abbildung 12: Akutes Nierenversagen und Überleben über einen 3-jährigen Beobachtungszeitraum; ANV: Akutes Nierenversagen

Bei Durchführung einer Landmark-Analyse mit Ausschluss von Patienten, die bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI verstarben, blieb der signifikante Unterschied im Überleben zwischen den vier Gruppen erhalten (s. Abbildung 13). Hier lag die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne akutem Nierenversagen bei 84%, bei einem Nierenversagen im Stadium 1 bei 71%, bei einem Nierenversagen im Stadium 2 bei 68% und bei einem Nierenversagen im Stadium 3 bei 19%.

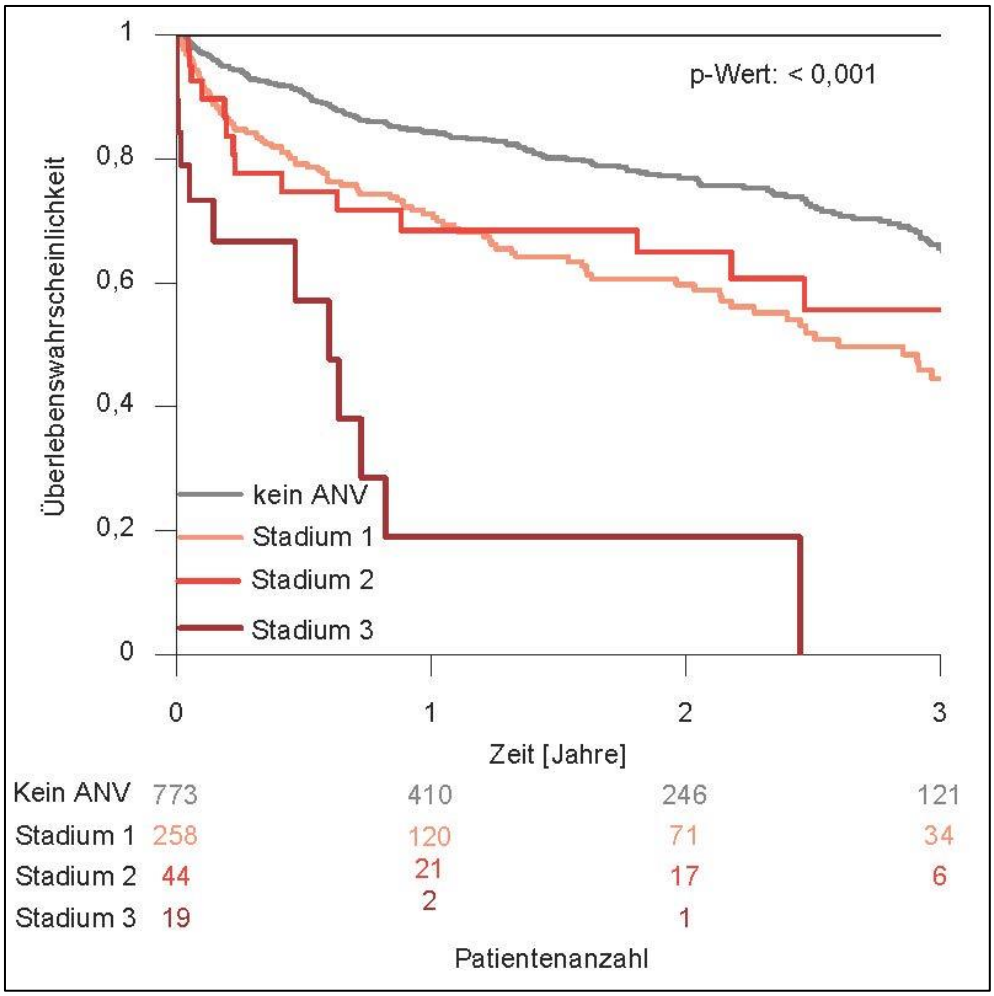

Abbildung 13: Landmark-Analyse mit Überleben nach dem 30. Tag und administrativer Zensierung auf 3 Jahre; ANV: Akutes Nierenversagen

Risikofaktoren für ein Versterben wurden ebenfalls über eine logistische Regression ermittelt und als Hazard Ratio dargestellt. Prädiktoren für das Versterben waren unter anderem ein akutes Nierenversagen, Dyspnoe NYHA-Stufe III und IV, eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, Vorhofflimmern, eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, das Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung, das Auftreten von starken und lebensgefährlichen Blutungen und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (s. Abbildung 14 und 15).

Das akute Nierenversagen (Stadien 1 - 3) war dabei ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität mit einer Hazard Ratio von 1,7 (s. Abbildung 14). Betrachtet man die einzelnen Stadien des akuten Nierenversagens, beträgt die Hazard Ratio bei einem akuten Nierenversagen im 1. Stadium 1,5, im 2. Stadium 1,4 und im 3. Stadium 7,2 (s. Abbildung 15).

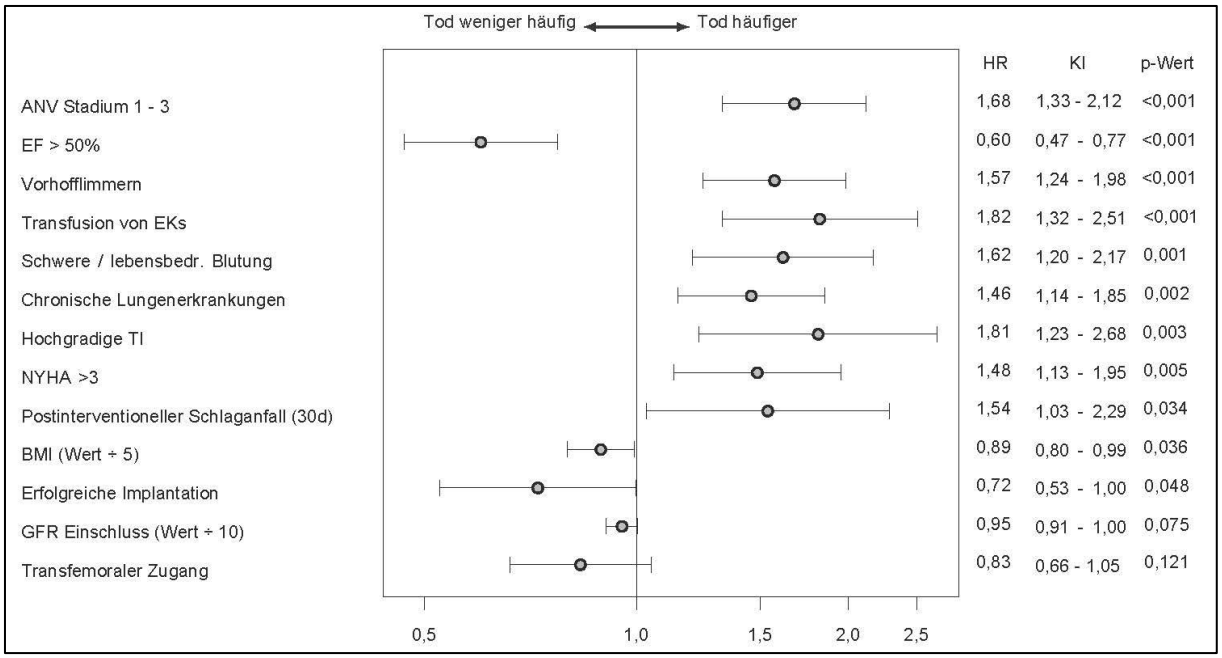

Abbildung 14: Logistische Regression zur Identifikation der Hazard Ratio für Überleben aus prä- und periprozeduralen Variablen (akutes Nierenversagen zusammengefasst) unter Einschluss aller 1229 Patienten; ANV: Akutes Nierenversagen, EF: Ejektionsfraktion, EK: Erythrozytenkonzentrat, TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, BMI: Body-Mass-Index, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

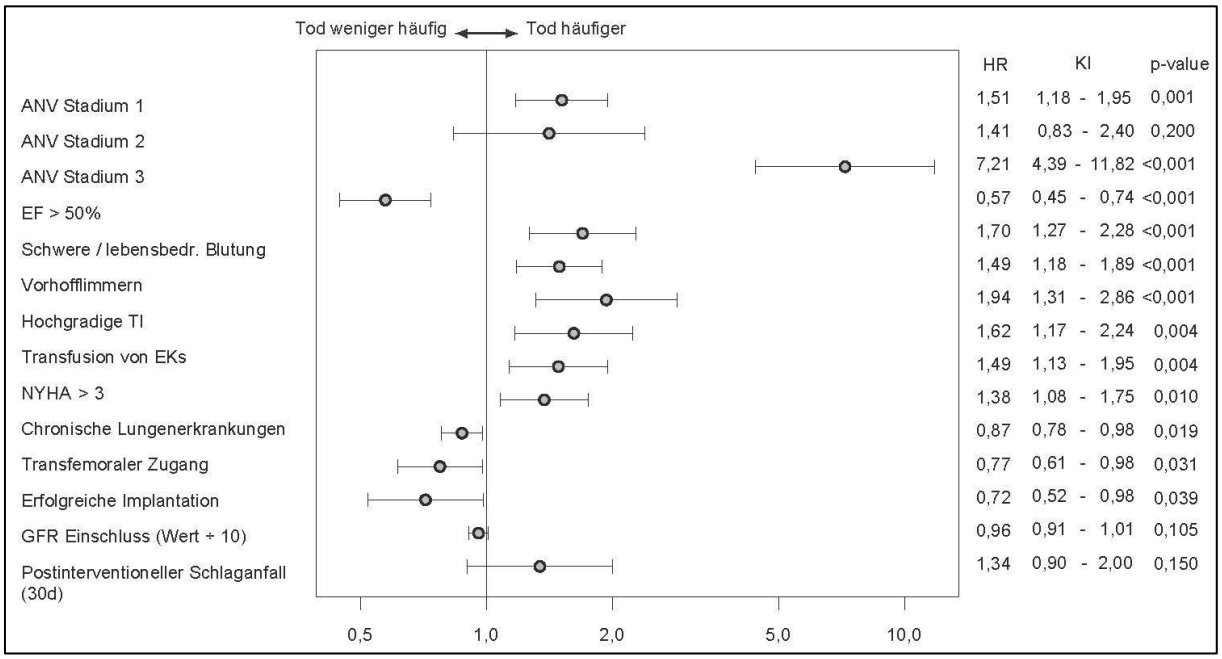

Abbildung 15: Logistische Regression zur Identifikation der Hazard Ratio für Überleben aus prä- und periprozeduralen Variablen (akutes Nierenversagen Stadium 1 - 3) unter Einschluss aller 1229 Patienten; ANV: Akutes Nierenversagen, EF: Ejektionsfraktion, TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz, EK: Erythrozytenkonzentrate, NYHA: New York Heart Association, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

3.3. Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate

Für die Darstellung der Verläufe der glomerulären Filtrationsrate wurden die Patienten mit einem kompletten Datensatz aus einem Ausgangswert, postinterventionellen Werten nach 72 Stunden und 7 Tagen und einem Wert bei Entlassung ausgewählt; dies traf auf 1.089 Patienten zu.

Präinterventionell zeigten die 4 Gruppen (kein akutes Nierenversagen und akutes Nierenversagen im Stadium 1 - 3) im arithmetischen Mittel eine GFR zwischen 55 und 62 ml/min. Bei Patienten, die kein akutes Nierenversagen erlitten, lag die Ausgangs-GFR im Mittel bei 62 ml/min, bei Patienten, die ein akutes Nierenversagen im Stadium 1 erlitten, lag die Ausgangs-GFR bei 55 ml/min, bei Patienten, die ein akutes Nierenversagen im Stadium 2 erlitten, lag die Ausgangs-GFR bei 61 ml/min und bei Patienten, die ein akutes Nierenversagen im Stadium 3 erlitten, lag die Ausgangs-GFR bei 59 ml/min.

Das akute Nierenversagen trat zwischen dem 3. und 7. Tag nach Intervention auf. Im Stadium 1 sank die GFR innerhalb der ersten 7 Tage nach Intervention im Mittel auf 37 ml/min ab, im Stadium 2 im Mittel auf 30 ml/min und im Stadium 3 auf 26 ml/min ab (s. Abbildung 16).

Am Entlassungszeitpunkt, der im Median am 8. postinterventionellen Tag lag, hatten Patienten mit einem akuten Nierenversagen im 1. und 2. Stadium eine GFR von 50 ml/min und Patienten im 3. Stadium hatten wieder eine mittlere GFR von 39 ml/min.

Patienten, die kein akutes Nierenversagen erlitten, hatten im arithmetischen Mittel bei Entlassung eine GFR von 65 ml/min.

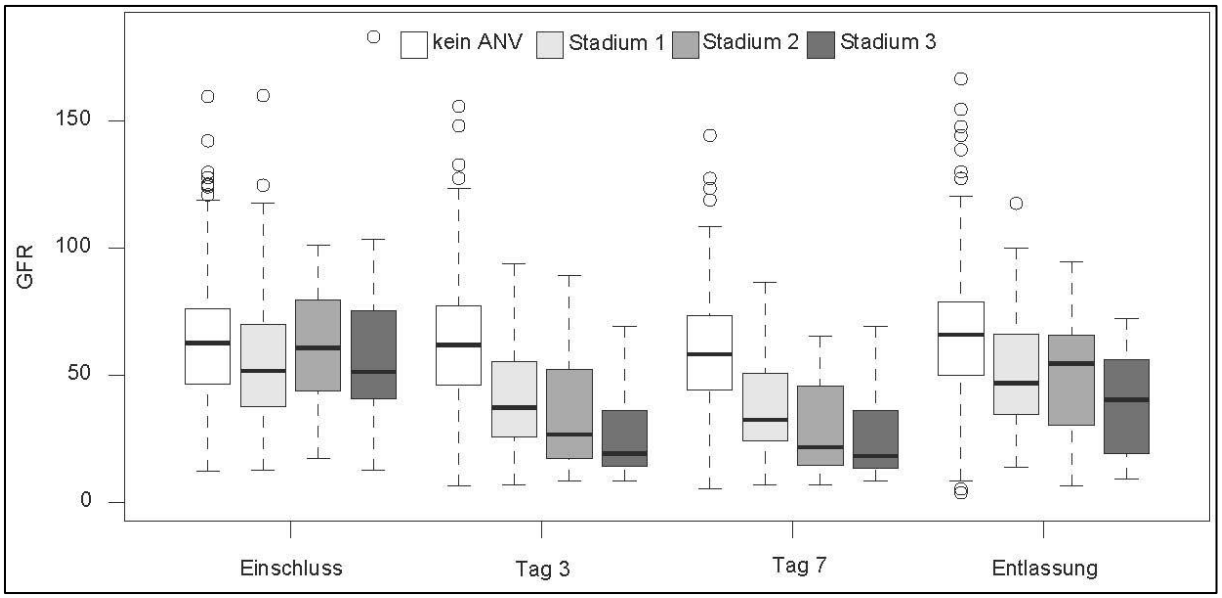

Abbildung 16: Boxplots der glomerulären Filtrationsrate (GFR) vom Einschluss bis zur Entlassung von 1.089 Patienten

Nach 30 Tagen lag die GFR von Patienten ohne akutem Nierenversagen im arithmetischen Mittel bei 66 ml/min, bei Patienten im Stadium 1 und 2 bei 54 ml/min und bei Patienten im Stadium 3 bei 53 ml/min (s. Abbildung 17). Zum Zeitpunkt „30 Tage“ lagen die Daten von 242 Patienten vor.

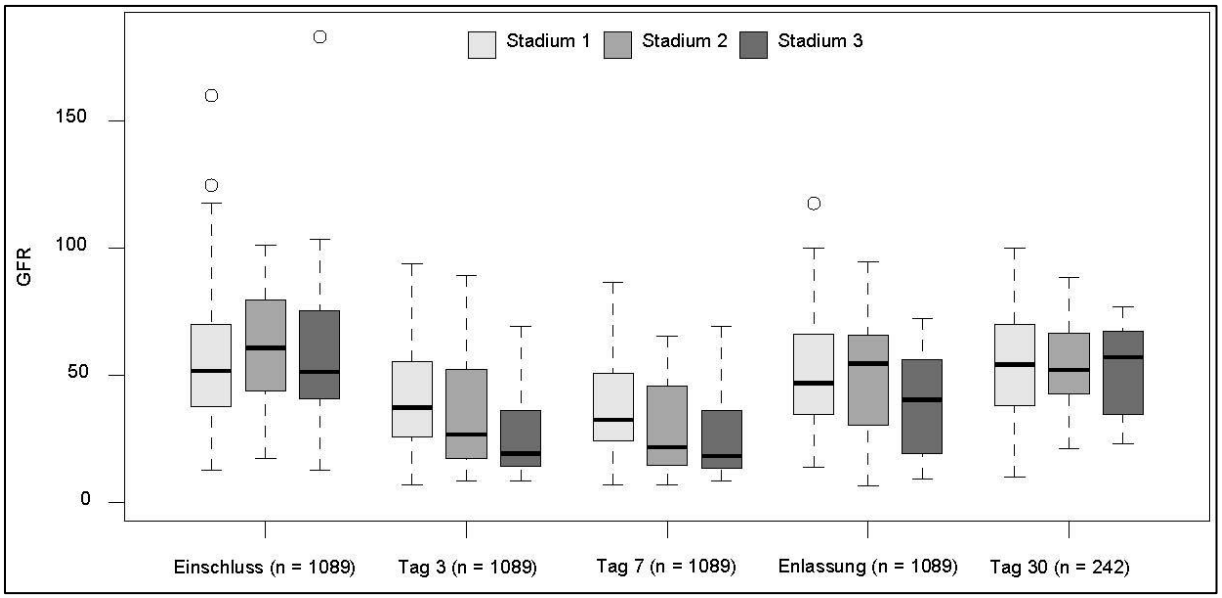

Abbildung 17: Boxplots der glomerulären Filtrationsrate (GFR) vom Einschluss bis Tag 30

3.4. Erholung der Nierenfunktion

Für die Darstellung einer Erholung der laborchemisch bestimmten Nierenfunktion wurden nur Patienten mit einem kompletten Datensatz bestehend aus einem Serumkreatinin-Wert vor der Intervention, dem Maximalwert innerhalb der ersten 7 Tage nach der Intervention und einem Serumkreatinin-Wert bei Entlassung sowie einem Datum der Intervention und der Entlassung eingeschlossen. Dies traf auf 1.066 Patienten zu. Von diesen 1.066 Patienten erlitten 303 ein akutes Nierenversagen (28%). Ein Großteil der Patienten (81%) erlitt ein akutes Nierenversagen im Stadium 1.

Von den insgesamt 1.066 Patienten erreichten bis zur Entlassung 618 Patienten (58%) wieder mindestens ihre präinterventionelle glomeruläre Filtrationsrate (s. Tabelle 11). Bei Patienten, die ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, erreichten 38% wieder mindestens die präinterventionelle glomeruläre Filtrationsrate.

	GFR bei Entlassung < Ausgangs-GFR	**GFR bei Entlassung ≥ Ausgangs-GFR**
Kein ANV	33,9% (n = 259)	66,1% (n = 504)
ANV Stadium 1	59,8% (n = 146)	40,2% (n= 98)
ANV Stadium 2	72,7% (n = 32)	27,3% (n = 12)
ANV Stadium 3	71,4% (n = 10)	28,6% (n = 4)

Tabelle 11: Erholung nach akutem Nierenversagen (ANV)

Geht man von der zuvor erstellten Definition einer Erholung der Nierenfunktion aus und akzeptiert einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate von maximal 10% zwischen Einschluss- und Entlasszeitpunkt lagen 72% aller Patienten bei Entlassung wieder in diesem Bereich (s. Tabelle 12). 55% der Patienten mit einem akuten Nierenversagen erreichten wieder die präinterventionelle glomeruläre Filtrationsrate mit einer Reduktion von maximal 10%.

	GFR bei Entlassung < Ausgangs-GFR (- ≤ 10%)	GFR bei Entlassung ≥ Ausgangs-GFR (- ≤ 10%)
Kein ANV	21,6% (n = 165)	78,4% (n = 598)
ANV Stadium 1	42,4% (n = 104)	57,6% (n = 141)
ANV Stadium 2	52,3% (n = 23)	47,7% (n = 21)
ANV Stadium 3	64,3% (n = 9)	35,7% (n = 5)

Tabelle 12: Erholung der Nierenfunktion

Definiert man die Erholung der Nierenfunktion als Gegensatz zu den VARC-2-Kriterien (Kappetein et al., 2012) als Serumkreatinin bei Entlassung < 1,5x und ≤ + 0,3 des präoperativen Serumkreatinin-Wertes kam es bei 220 von 303 Patienten (73%) bis zum Entlasszeitpunkt zu einer laborchemischen Erholung der Nierenfunktion (s. Tabelle 13).

	Keine Erholung der Nierenfunktion	Erholung der Nierenfunktion
ANV Stadium 1	24,5% (n = 60)	75,5% (n = 185)
ANV Stadium 2	36,4% (n = 16)	63,6% (n = 28)
ANV Stadium 3	50,0% (n = 7)	50,0% (n = 7)

Tabelle 13: Erholung der Nierenfunktion nach VARC

Um Patientengruppen und Vorerkrankungen zu identifizieren, die eine Erholung der Nierenfunktion wahrscheinlicher machen, wurden die Baseline-Charakteristika bei Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion verglichen (s. Tabelle 14). Ausgegangen wurde hier von der als Gegensatz zu den VARC-Kriterien formulierten Definition einer laborchemischen Erholung der Nierenfunktion (Serumkreatinin bei Entlassung < 1,5x und ≤ +0,3 des präoperativen Serumkreatinin-Wertes). Abgesehen von der präinterventionellen glomerulären Filtrationsrate zeigten die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

	ANV (n = 303)	Erholung (n = 220)	Keine Erholung (n = 83)	p
Alter (Jahre)	81,3 (± 6.9)	81,6 (± 6,8)	80,4 (± 7,1)	0,188
Weibliches Geschlecht	142 (46,9%)	102 (46,4%)	40 (48,2%)	0,776
BMI (kg/m^2)	27,1 (± 5,5)	27,1 (± 5,3)	27,4 (± 6,1)	0,671
Diabetes mellitus	100 (33,0%)	77 (35,0%)	23 (27,7%)	0,229
Schlaganfall	48 (15,8%)	37 (16,8%)	11 (13,3%)	0,448
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	123 (40,6%)	86 (39,1%)	37 (44,6%)	0,386
Chronische Lungenerkrankung	77 (25,4%)	55 (25,0%)	22 (26,5%)	0,788
Anämie	193 (63,7%)	143 (65,0%)	50 (60,2%)	0,442
GFR (ml/min)	56.0 (± 23,1)	52,9 (± 20,5)	64,2 (± 27,3)	<0,001
Vorhofflimmern	116 (38,8%)	88 (40,6%)	28 (34,1%)	0,31
Koronare Herzerkrankung	196 (64,7%)	143 (65,0%)	53 (63,9%)	0,853
Vorherige Sternotomie	56 (18,5%)	33 (15,0%)	23 (27,7%)	0,011
Schwere Mitralinsuffizienz	27 (9,7%)	20 (9,7%)	7 (9,6%)	0,976
Schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz	15 (5,7%)	11 (5,7%)	4 (6,0%)	0,928
Pulmonaler Hypertonus (PAP syst > 55 mmHg)	45 (20,5%)	33 (20,0%)	12 (22,2%)	0,726
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 45%	73 (24,1%)	52 (23,6%)	21 (25,3%)	0,762
NYHA Klasse III-IV	49 (16,3%)	35 (16,1%)	14 (16,9%)	0,865
STS-PROM (%)	7,4 (± 5,1)	7,3 (± 4,7)	7,7 (± 5,9)	0,504

Tabelle 14: Baseline-Charakteristika bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Erholung der Nierenfunktion

Auch die periinterventionellen Vorkommnisse bei Patienten mit und ohne laborchemische Erholung der Nierenfunktion wurden verglichen (s. Tabelle 15). Hier zeigten sich Unterschiede im Stadium des akuten Nierenversagens und der Kontrastmittelmengen.

	ANV (n = 303)	Erholung (n = 220)	Keine Erholung (n = 83)	p
TF Zugang (vs. Non-TF)	108 (35,6%)	81 (36,8%)	27 (32,5%)	0,487
Kontrastmittel (ml)	166,7 (± 94,2)	158,3 (± 71,8)	190,1 (± 136,5)	0,013
Erfolgreiche Implantation*	269 (88,8%)	194 (88,2%)	75 (90,4%)	0,592
Verbliebene Aorteninsuffizienz > leicht	19 (6,6%)	11 (5,2%)	8 (10,1%)	0,132
Myokardinfarkt*	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0,104
Schlaganfall*	27 (8,9%)	19 (8,7%)	8 (9,6%)	0,793
Schwere Zugangskomplikation*	32 (10,6%)	25 (11,4%)	7 (8,4%)	0,459
Schwere / lebensbedrohliche Blutung*	56 (18,5%)	41 (18,7%)	15 (18,1%)	0,897
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	42 (13,9%)	34 (15,5%)	8 (9,6%)	0,191
Akutes Nierenversagen*				
Stadium 1	245 (80,9%)	185 (84,1%)	60 (72,3%)	< 0,001
Stadium 2	44 (14,5%)	28 (12,7%)	16 (19,3%)	0,07
Stadium 3	14 (4,6%)	7 (3,2%)	7 (8,4%)	1

Tabelle 15: Periinterventionelle Vorkommnisse (*nach VARC-2-Kriterien) bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Erholung der Nierenfunktion

Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion nach einem akuten Nierenversagen zeigten ein im Wesentlichen ähnliches Risikoprofil. Lediglich die Ausgangs-GFR sowie die Rate an höhergradigen akuten Einschränkungen der Nierenfunktion waren in der Gruppe der Patienten ohne laborchemische Erholung der Nierenfunktion signifikant höher.

Um den Einfluss einer laborchemischen Erholung der Nierenfunktion zu ermitteln erfolgte eine Kaplan-Meier Analyse. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit beider Gruppen (p-Wert 0,567).

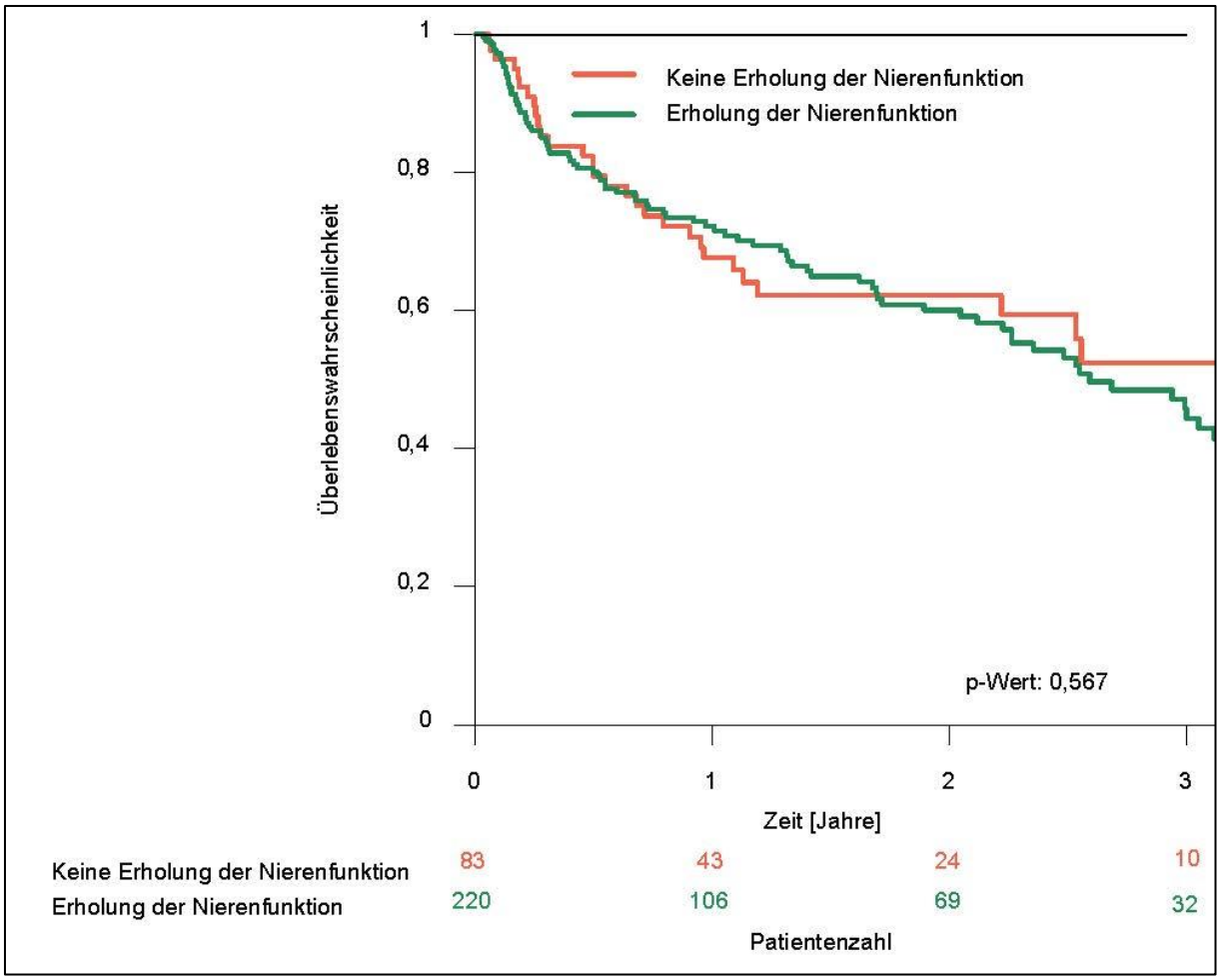

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überleben bei Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion, Erholung definiert als Serumkreatinin bei Entlassung < 1,5x und ≤ + 0,3 des präoperativen Serumkreatinin-Wertes

Auch unter der Verwendung der 2. Definition für eine laborchemische Erholung des akuten Nierenversagens, die eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate um 10% zulässt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,105) in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion (s. Abbildung 19).

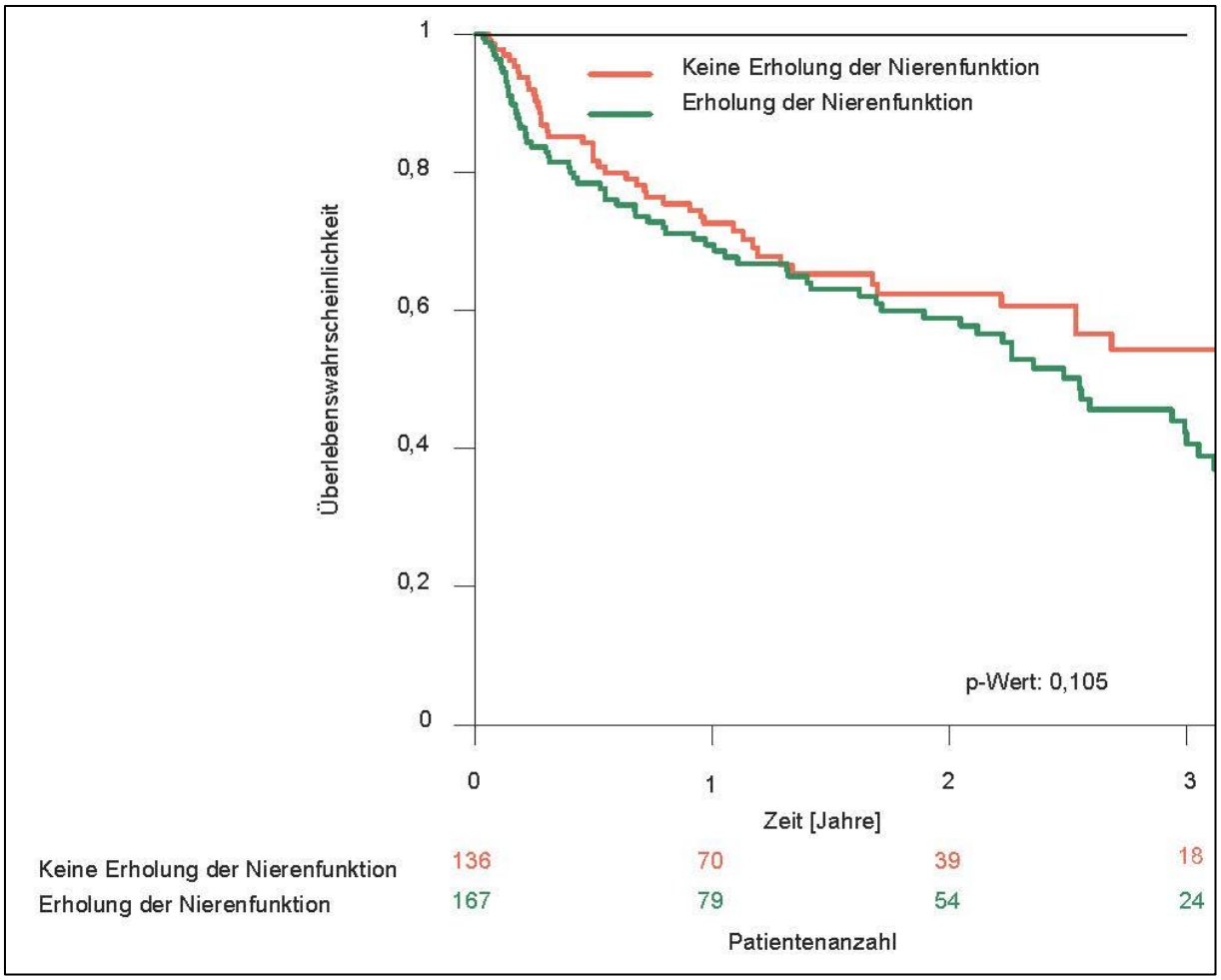

Abbildung 19: Kaplan-Meier Überleben bei Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion (GFR bei Entlassung ≥ präoperative GFR - ≤ 10%)

Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Patienten ohne akutem Nierenversagen verblieb für Patienten mit einem solchen Ereignis – mit und ohne Erholung der GFR im stationären Verlauf – ein signifikanter Überlebensnachteil in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse (s. Abbildung 20).

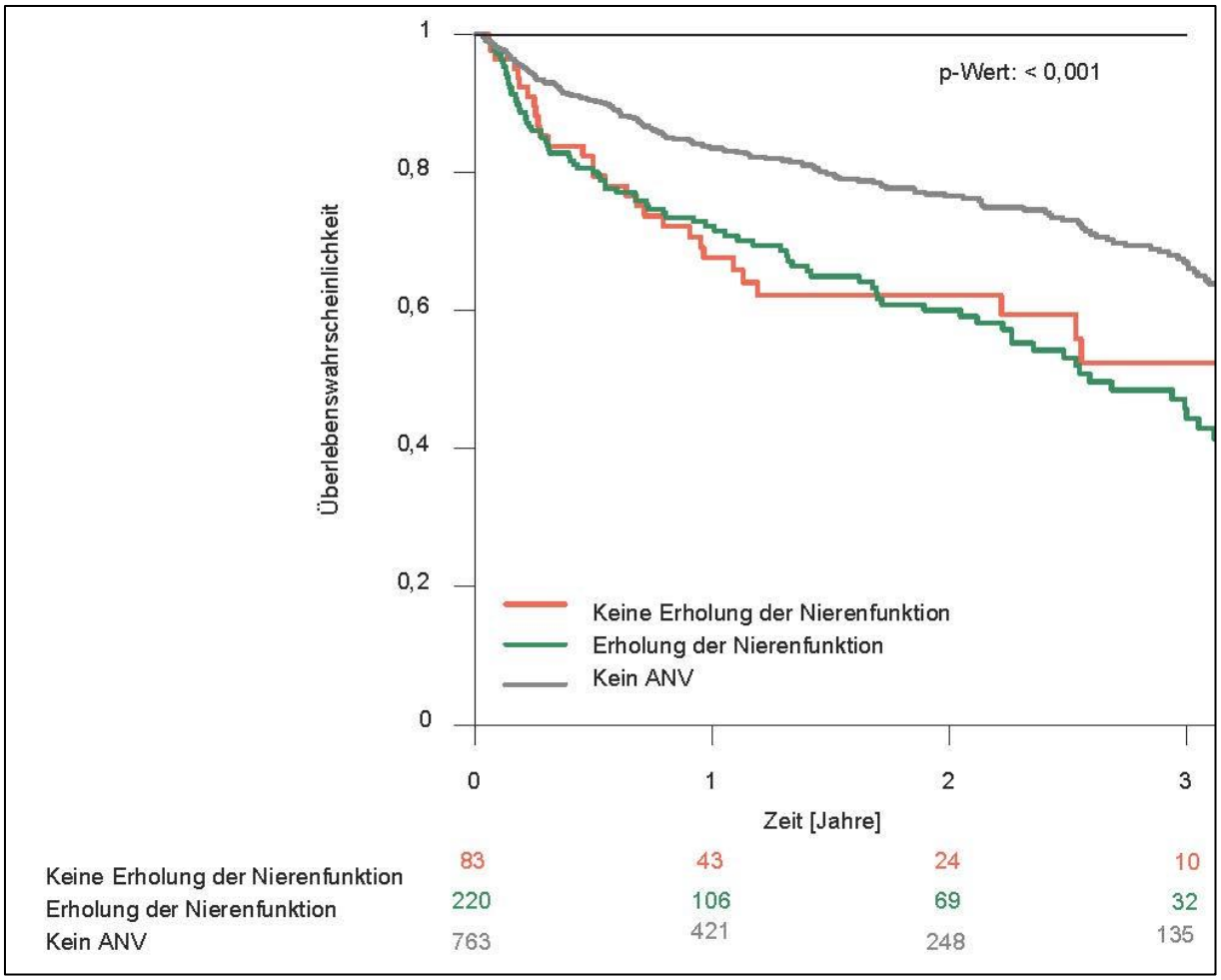

Abbildung 20: Kaplan-Meier Überleben bei Patienten ohne akutem Nierenversagen (grau) im Vergleich mit akutem Nierenversagen und Erholung der GFR (grün) sowie ohne Erholung der GFR (rot)

4. Diskussion

Nach einer TAVI kam es in unserem Patientenkollektiv bei nahezu einem Drittel der Patienten zu einem postprozeduralen akuten Nierenversagen gemäß der VARC-2 Definition (Kappetein et al., 2012). Damit stellt dies eine der häufigsten Komplikationen nach einer TAVI dar. Sowohl vorbestehende Komorbiditäten als auch periprozedurale Aspekte und Komplikationen konnten als Prädiktoren eines akuten Nierenversagens identifiziert werden; zudem konnte ein Zusammenhang mit einer erhöhten Sterblichkeit bereits in niedrigen Stadien dargestellt werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Prävention und schnellen sowie suffizienten Behandlung des akuten Nierenversagens nach TAVI.

4.1. Akutes Nierenversagen nach TAVI bei Hochrisiko-Patienten

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich um ein Hochrisikokollektiv mit einem durchschnittlichen STS-PROM-Wert, also einer errechneten bzw. erwarteten In-Hospital Mortalität von 6,8%, und einem durchschnittlichen Alter von ca. 81 Jahren. Ein relevanter Teil der Patienten war bereits kardial vorerkrankt oder bereits voroperiert. Bei der Inzidenz des akuten Nierenversagens zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung mit der aktuellen Studienlage bei Patienten mit einem ähnlich hohen Risikoprofil. Bei 32% der Patienten kam es in unserer Kohorte nach der Intervention zu einem akuten Nierenversagen. Dies ist vergleichbar mit anderen Studien in denen es bei 16,7% (Konigstein et al., 2013) bis 37,5% (Arsalan et al., 2016) der Patienten zu einem akuten Nierenversagen kam (definiert nach VARC). In der Arbeit von Konigstein et al. erhielten die Patienten in der Nacht vor der Intervention intravenöse Kochsalzlösung sowie N-Acetylcystein. Zudem wurden Koronarangiografien 3 bis 4 Wochen vor der Intervention durchgeführt. Welcher und ob diese Faktoren entscheidend waren, um die Wahrscheinlichkeit eines akuten Nierenversagens zu reduzieren oder ob Vorerkrankungen der Patienten, die Wahl des Zugangsweges oder die Erfahrung des Zentrums hier eine Rolle spielen, bleibt unklar und könnte Ansatzpunkt weiterer Untersuchungen sein.

In anderen Studien mit Hochrisiko-Patienten war in bis zu 5,4% der Fälle die Nierenfunktion so sehr eingeschränkt, dass eine zumindest vorübergehende Hämodialyse erfolgen musste (Patel et al., 2016). In der hier untersuchten Patientengruppe war ein Nierenersatzverfahren nur bei 0,8% der Patienten notwendig. Es konnten verschiedene prä- und periinterventionelle

Prädiktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens identifiziert werden, die im Weiteren diskutiert werden sollen.

Präinterventionelle Prädiktoren

Präinterventionelle Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv waren eine eingeschränkte Nierenfunktion vor der Intervention, das Vorliegen von Vorhofflimmern sowie ein erhöhter BMI. Ein statistischer Trend ergab sich für Patienten mit einem NYHA-Status ≥ 3 und dem Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Zuvorderst erhöht eine reduzierte präinterventionelle glomeruläre Filtrationsrate das Risiko für ein akutes Nierenversagen nach TAVI (Koifman et al., 2016). Eine chronische Niereninsuffizienz liegt vor wenn die glomeruläre Filtrationsrate für mindestens 3 Monate unter 60ml/min/1,73qm KÖF liegt (Levey et al., 2005). Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz leiden außerdem häufiger an arteriellem Hypertonus, Vorhofflimmern, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz (Allende et al., 2014). Durch das Vorwärtsversagen des linken Ventrikels bei Herzinsuffizienz und der Mikro- bzw.-Makroangiopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit sind wichtige Organe, wie die Nieren, minderperfundiert. Diese Systemerkrankungen führen daher auch zu einem erhöhten perioperativen Risiko (gemessen z.B. am EuroScore oder STS-PROM-Wert). Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz kommt es durch einen sekundären Hyperparathyreodismus außerdem zu einer verstärkten aortalen Kalzifizierung und einer beschleunigten Degeneration der nativen Aortenklappe (Cheungpasitporn et al., 2016). Eine chronische Niereninsuffizienz ist ein unabhängiger Risikofaktor für lebensgefährliche Blutungen und Mortalität nach TAVI-Eingriffen (Allende et al., 2014). Passend dazu konnte in dem hier untersuchten Patientenkollektiv gezeigt werden, dass eine höhere präinterventionelle glomeruläre Filtrationsrate vor dem Auftreten eines akuten Nierenversagen schützt. Eine präinterventionelle normwertige Nierenfunktion könnte aber auch als Surrogatparameter zur Identifikation gesünderer Patienten dienen, die weniger an potenziell nierenschädigenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose und arteriellem Hypertonus leiden und daher auch eine geringere periinterventionelle Mortalität zeigen.

Vorhofflimmern kann zu kardioembolischen Infarkten führen; dies kann nicht nur das Gehirn, sondern gleichermaßen die Nieren betreffen. Entsprechend könnte die Nierenfunktion bei

diesen Patienten bereits vorgeschädigt sein und sensibler auf eine weitere periprozedurale Einschränkung reagieren. Zudem steigt die Inzidenz von Vorhofflimmern mit höherem Alter und könnte so als Surrogatparameter älterer Patienten mit mehr Komorbiditäten dienen (Staerk, Sherer, Ko, Benjamin, & Helm, 2017).

Ein erhöhter Body-Mas-Indes (BMI) könnte insbesondere im Rahmen von komplikativen Verläufen, z.B. Komplikationen des Zugangswegs, mit einem vermehrten Auftreten einer periprozeduralen Niereninsuffizienz assoziiert sein. Ferner geht das Vorliegen eines metabolischen Syndroms bzw. eines Diabetes mellitus selbst mit einem erhöhten Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz einher. Ein erhöhter BMI konnte auch als ein Risikofaktor für das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach einem operativen Aortenklappenersatz identifiziert werden (Najjar, Yerebakan, et al., 2015).

In anderen untersuchten Hochrisiko-Gruppen wurden eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Koifman et al., 2016), hohes Alter, eine reduzierte Pumpfunktion, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, ein Diabetes mellitus, ein hoher EuroSCORE-Wert und eine präinterventionelle Kontrastmittelexposition als Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen identifiziert (Cheungpasitporn et al., 2016). In dem in dieser Arbeit untersuchtem Patientenkollektiv zeigten diese Faktoren keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens. Dies könnte am ehesten an einer zu niedrigen Patientenzahl liegen. Die präinterventionelle Kontrastmittelexposition (z.B. im Rahmen von Computertomografie oder Koronarangiografien) oder eine Hypotension während der Überstimulation wurden in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht erfasst. Ein hoher EuroScore-Wert ist hier am ehesten als Surrogat-Parameter anzusehen, der ältere und kränkere Patienten anzeigt, da in die Berechnung Alter, Pumpfunktion, das Vorliegen von Lungenerkrankungen und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie der präoperative Serumkreatinin-Wert mit einfließt.

Als protektiver Faktor vor dem Auftreten eines akuten Nierenversagens wurde das weibliche Geschlecht identifiziert. Dass ein akutes Nierenversagen bei Frauen weniger häufig auftritt, steht im Widerspruch mit anderen Studien. So zeigten einige Untersuchungen für Frauen eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit ein akutes Nierenversagen im Stadium 2 oder 3 zu erleiden (Arsalan et al., 2016). Dies könnte an einer ungleichen Verteilung von Vorerkrankungen oder Alter zwischen den männlichen und weiblichen Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv liegen. Eine Subgruppenanalyse der weiblichen Patienten wurde nicht durchgeführt. Gegebenenfalls waren die Frauen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv jünger und litten weniger an Vorerkrankungen wie chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes

mellitus oder Vorhofflimmern. Es sollte also nicht nur aufgrund eines weiblichen Geschlechts mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das akute Nierenversagen gerechnet werden; entscheidend scheinen die Vorerkrankungen der Patienten zu sein.

Periinterventionelle Prädiktoren

Periinterventionelle Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv waren schwere zugangsassoziierte Komplikationen, die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und ein periinterventioneller Schlaganfall. Dies zeigt sich auch in anderen Studien mit Hochrisiko-Kollektiven; zudem werden auch Kontrastmittel-Exposition und Hypotension während des rapid pacings (Cheungpasitporn et al., 2016) mit einem akuten Nierenversagen in Verbindung gebracht.

Schwere Komplikationen am Zugangsweg und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten könnten einander bedingen, wenn zum Beispiel das Verschlusssystem versagt und es zu einer arteriellen Blutung aus der Zugangsstelle kommt, die eine Transfusion notwendig macht. Hier könnte auch ein vor der Intervention bekanntes Vorhofflimmern eine Rolle spielen. Bei Vorhofflimmern besteht bei einem CHA_2DS_2-VASc-Score von mindestens 2 Punkten eine Indikation zur oralen Antikoagulation. Diese wird auch für den Zeitraum der Intervention fortgeführt bzw. auf niedermolekulares Heparin umgestellt. Dies führt zu einer erhöhten Blutungsneigung der Patienten und könnte mit einem höheren Blutverlust im Rahmen der Intervention einhergehen, vor allem im Rahmen der erforderlichen Punktionen. Neben einem akuten Nierenversagen waren ein Vorhofflimmern und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch Prädiktoren für ein frühes Versterben in dem hier untersuchten Patientenkollektiv. Mit einer Transfusion steigt das Risiko für ein akutes Nierenversagen um bis zu das 3-fache an (Barbash et al., 2012); in der hier untersuchten Patientengruppe lag die Hazard-Ratio bei 1,69.

Patienten, die im Verlauf einer Intervention ein akutes Nierenversagen entwickelten, erhielten durchschnittlich 2,7 ± 3,6 Transfusionen; Patienten mit postinterventionell erhaltener Nierenfunktion erhielten 1,1 ± 1,3 Transfusion (Elhmidi et al., 2014). Mutmaßlich kommt es durch die Herstellung und Lagerung der Erythrozytenkonzentrate zu einer verminderten Funktion der Erythrozyten und bei Transfusion zu einer Exposition mit freiem Eisen und Hämoglobin mit vermehrter Bildung von proinflammatorischen Botenstoffen (Bagur et al., 2010).

Ein weiterer Faktor, der die Wahrscheinlichkeit einer Transfusion und damit die Gefahr eines akuten Nierenversagens erhöhen könnte, wäre eine vor der Intervention bestandene Anämie. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv lag bei mehr als der Hälfte der Patienten bereits vor der Intervention eine Anämie vor. Kommt es dann im Rahmen der Punktion am Zugangsweg zu einem Blutverlust sinkt der Hämoglobinwert schneller in einen transfusionspflichtigen Bereich als wenn keine Anämie vorlag. In der logistischen Regression fand sich allerdings kein direkter Zusammenhang zwischen einer Anämie und einem akuten Nierenversagen.

Eine weitere Ursache des akuten Nierenversagens könnte auch ein embolisches Ereignis sein. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv war ein periinterventioneller Schlaganfall mit einer Hazard Ratio von 2,46 ein signifikanter Prädiktor für ein akutes Nierenversagen. Hier könnte ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde liegen. Im Rahmen der TAVI kann es zur Embolisation von u.a. Kalk, Klappengewebe und Thrombusmaterial kommen, welches periinterventionelle Schlaganfälle und bei einer Embolisation in die Nierenarterien auch ein akutes Nierenversagen auslösen könnte. Die Kalzifikation in der Aorta konnte bereits mit dem Auftreten von periinterventionellen Schlaganfällen assoziiert werden (Kataoka et al., 2016). Durch die Manipulation an der Aorta und der verkalkten nativen Aortenklappe könnten Kalk- und Cholesterinplaques in die Nierengefäße embolisieren und zu einer Einschränkung der Durchblutung und damit einer Einschränkung der Nierenfunktion führen (Cheungpasitporn et al., 2016). Die Repositionierung oder Entfernung der Klappenprothese erhöhte ebenfalls das Risiko eines akuten Nierenversagens (Crowhurst et al., 2016). Durch den Einsatz von zerebralen Embolieprotektionsfiltern konnte die Inzidenz von Schlaganfällen in einigen Studien gesenkt bzw. das Läsionsvolumen reduziert werden (Bagur et al., 2017). In den wieder explantierten Embolieprotektionsfiltern fanden sich unter anderem Thromben, Klappengewebe und Kalk (Armijo et al., 2018). Wenn dieselben embolischen Ereignisse, die für die Schlaganfälle verantwortlich sind, auch ursächlich für das akute Nierenversagen sind, könnte der Einsatz eines ähnlichen Schutzes vor den Nierengefäßen oder noch in der Aorta die Inzidenz des akuten Nierenversagens gegebenenfalls reduzieren.

Der Einfluss der Kontrastmittelexposition auf das akute Nierenversagen nach TAVI-Eingriffen ist umstritten. Einige Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zeigen (Van Linden et al., 2011); in anderen Studien konnte dieser widerlegt werden (Thongprayoon et al., 2016). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der gegebenen Kontrastmittelmenge und einem akuten Nierenversagen (p-Wert 0,733). Es ist zu bedenken, dass viele Zentren angesichts des reduzierten Gesundheitszustandes der TAVI-Patienten Kontrastmittel nur sehr restriktiv einsetzen und vor und nach Gabe des

Kontrastmittels nephroprotektive Maßnahmen getroffen werden (Konigstein et al., 2013). Somit könnte der Effekt der Kontrastmittelmenge unterschätzt werden.

Während der TAVI-Prozedur kann es im Rahmen der ventrikulären Überstimulation, der Ballonvalvuloplastie und der Implantation der neuen Aortenklappe zu vorübergehend hypotonen Kreislaufzuständen (Bagur et al., 2010) kommen. Die Hypotension kann zu einer renalen Minderperfusion und damit Einschränkung der Filterfunktion der Nieren führen (Barbash et al., 2012). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden eventuell aufgetretene Phasen der Hypotension nicht erfasst. Da diese Phasen gewöhnlich nur sehr kurz andauern ist zu diskutieren ob hier wirklich ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens vorliegt. Bei einer länger andauernden Hypotension zum Beispiel im Rahmen eines persistierenden kardiogenen Schocks wäre ein Schaden an der Niere durch eine herabgesetzte Perfusion aber in jedem Fall denkbar; insbesondere bei Patienten mit einer ausgeprägten Arteriosklerose. Hier könnten weitere Studien hilfreich sein, um festzustellen welcher Perfusionsdruck für diese Patienten optimal ist.

In vielen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein akutes Nierenversagen nach einer transapikalen TAVI häufiger ist (Barbash et al., 2012). Allerdings zeigen diese Patienten insgesamt mehr Komorbiditäten als solche, die über einen transfemoralen Zugang behandelt wurden (Schnabel et al., 2015). Passend dazu wurde in dem hier untersuchten Patientenkollektiv gezeigt, dass es bei einer TAVI über einen transfemoralen Zugang weniger häufig zu einem akuten Nierenversagen kommt. Es ist also eher davon auszugehen, dass kränkere Patienten häufiger über einen transapikalen Zugang versorgt werden als gesündere Patienten. Bisher konnte kein Unterschied in der Häufigkeit des akuten Nierenversagens bezüglich des Klappentyps (Crowhurst et al., 2016) und der Größe der Prothese (Konigstein et al., 2013) gefunden werden.

Postinterventionelle Faktoren, die mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens verbunden sind, beinhalten die hämodynamische Instabilität, die Gabe von Vasokonstriktoren oder nephrotoxischen Medikamenten, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und der Grad der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz (Cheungpasitporn et al., 2016). Medikamente oder eine postinterventionell eingeschränkte Pumpfunktion wurde in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht erfasst. Eine paravalvuläre Insuffizienz zeigte in dem hier untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (p-Wert 0,799) oder auf das Auftreten eines akuten Nierenversagens (p-Wert 0,626).

Zwar scheint es insbesondere bei den periinterventionellen Faktoren eine deutliche Übereinstimmung bei den Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen zu geben, dennoch bleibt die Pathophysiologie ungeklärt.

Das akute Nierenversagen ist eine der häufigsten Komplikation nach einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation. Es tritt aber auch nach einem operativen Aortenklappenersatz auf. Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen nach einem chirurgischen Ersatz der Aortenklappe sind die intraoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, ein erhöhter Body-Mass-Index (Najjar, Yerebakan, et al., 2015) und eine verlängerte Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (Helgason et al., 2016). Eine Transfusion scheint also ein Prädiktor für ein akutes Nierenversagen sowohl nach einem chirurgischen Ersatz als auch nach einer kathetergestützen Aortenklappenimplantation zu sein. Hier könnte eine ähnliche Pathophysiologie zugrunde liegen.

Limitierend beim Vergleich der Inzidenzen, insbesondere des akuten Nierenversagens nach operativer oder kathetergestützter Therapie ist, dass es sich insbesondere bei älteren Studien oftmals um unterschiedliche Patientenkollektive handelt und verschiedene Definitionen verwendet werden. Während das akute Nierenversagen nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz oft nach den RIFLE-Kriterien eingeteilt wird, erfolgt die Definition nach einer TAVI häufiger nach den VARC-2-Kriterien. Erst neuere Studien wie die PARTNER-, CoreValve-HR-, SURTAVI- oder NOTION-Studie haben vergleichbare Patientenkollektive untersucht. Bei Hochrisikokollektiven (STS-PROM-Wert über 7 Punkte) wie in der CoreValve-HR-Studie kam es in der TAVI-Gruppe zu signifikant weniger akutem Nierenversagen (Adams et al., 2014b) und auch im Vergleich von Patientenkollektiven mit niedrigerem Risiko wie der NOTION-Studie (STS-PROM-Wert unter 5) konnte gezeigte werden, dass es in der TAVI-Gruppe zu signifikant weniger akutem Nierenversagen kam (Thyregod et al., 2015). Ob die Pathophysiologie des akuten Nierenversagens nach chirurgischem Ersatz der Aortenklappe und der interventionellen Implantation identisch ist bleibt ebenso unklar.

Der negative Effekt eines akuten Nierenversagens auf das Überleben konnte auch bei einem chirurgischen Ersatz der Aortenklappe gezeigt werden. Die Mortalitätsraten bei einem akuten Nierenversagen nach einem chirurgischen Aortenklappenersatz waren bis zu 9-fach erhöht (Helgason et al., 2016).

4.2. Überleben nach akutem Nierenversagen

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens im Rahmen einer TAVI geht mit einer höheren Sterblichkeit einher (Arsalan et al., 2016). In Metaanalysen von 25 Studien wurde von einer Hazard-Ratio von bis zu 18 bei einem akuten Nierenversagen (ohne einheitliche Definition) für ein frühes Versterben berichtet (Giordana et al., 2014). Dass ein akutes Nierenversagen ein Prädiktor für Mortalität ist, konnte auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv gezeigt werden. Bereits ein akutes Nierenversagen im Stadium 1 hatte eine Hazard Ratio von 1,51 für ein früheres Versterben. Das größte Risiko zeigte sich allerdings bei einem akuten Nierenversagen im Stadium 3; hier lag die Hazard Ratio bei 7,2.

In den Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich dieser Unterschied ebenfalls; sowohl über den Verlauf von 30 Tagen als auch über die ersten 3 Jahre. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeiten. Der negative Effekt des akuten Nierenversagens bleibt dabei über einen langen Zeitraum bestehen (Konigstein et al., 2013). So bleibt ein signifikant erhöhtes Risiko auch im Rahmen einer Landmark-Analyse unter Ausblenden der ersten 30 Tage vorhanden, also auch wenn die unmittelbaren periprozeduralen Komplikationen nicht einbezogen werden.

Das akute Nierenversagen konnte im Rahmen dieser Untersuchung neben dem Vorhofflimmern und einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion als Prädiktor für Mortalität identifiziert werden. Blutungskomplikationen und Transfusionen erhöhten das Risiko in ähnlichem Maße und waren gleichzeitig mit dem Auftreten eines Nierenversagens assoziiert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, prozedurale Blutungskomplikationen und Transfusionen zu vermeiden. Es reduziert sowohl das Risiko für ein früheres Versterben als auch für das Auftreten des akuten Nierenversagens.

4.3. Erholung der Nierenfunktion

Interessanterweise zeigte sich bei ca. 70% der Patienten nach einem akuten Nierenversagen bereits frühzeitig – noch vor Entlassung aus dem Krankenhaus – eine Erholung der laborchemischen Retentionsparameter. Entgegen unserer initialen Hypothese spiegelte sich dies allerdings nicht in einem Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit weiterhin eingeschränkter GFR wider. Es scheint also zu einem irreversiblen Schaden an der Niere zu kommen. Wo dieser Schaden in der Niere besteht und warum der Serumkreatinin- bzw. GFR-

Wert diesen Effekt bereits nach wenigen Tagen nicht mehr widerspiegelt ist unklar. Es werden verschiedene Theorien diskutiert.

Denkbar wäre ein embolisches Ereignis durch z.B. Kalk oder Gewebe der nativen Klappe, das zu einem Parenchymschaden führt oder der Einfluss einer höhergradigen paravalvulären Insuffizienz im Sinne eines Vorwärtsversagens mit einem akuten Nierenversagen in Verbindung zu bringen (J.-M. Sinning et al., 2010). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigte eine mehr als mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz aber keinen signifikanten Einfluss (p-Wert 0,626).

In anderen Studien wird eine akute Tubulusnekrose als Ursache des akuten Nierenversagens diskutiert, die von einer bereits präinterventionell bestehenden altersbedingten meist ischämischen Reduktion der kortikalen Glomeruli und einer akut im Rahmen der Intervention auftretenden prärenalen Azotämie und der Exposition mit nephrotoxischen Substanzen verursacht wird (Scherner & Wahlers, 2015). Ursachen für eine prärenale Azotämie können Blutungen, eine Vasodilatation im Rahmen einer Sepsis mit einem akuten Abfall der Nierenperfusion und damit der Filtrationsleistung der Niere oder einer reduzierten Ejektionfraktion des linken Ventrikels sein (Basile, Anderson, & Sutton, 2012). Durch die intravenöse Gabe von zum Beispiel N-Acetylcystein und die Vermeidung von Blutungskomplikationen könnte eine Tubulusnekrose gegebenfalls verhindert werden (Scherner & Wahlers, 2015).

Auch eine inflammatorische Reaktion könnte zu einem akuten Nierenversagen führen; zum Beispiel durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (Merchant et al., 2019). Es konnte gezeigt werden, dass es durch die Transfusion von Blutkonserven zu einer Reduktion des Sauerstofftransportes zu den Nieren sowie zur Freisetzung von proinflammatorischen Botenstoffen wie Interleukin-6 kommt (Hod et al., 2010).

Das akute Nierenversagen könnte auch im Rahmen eines postinterventionellen systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) und eine dadurch verursachte Vasodilatation auftreten. Es konnte gezeigt werden, dass es 4 Stunden nach der Intervention zu einem Anstieg der proinflammatorischen Marker Interleukin-6 und -8 und 24 Stunden nach der Intervention zu einem Anstieg von Procalcitonin und C-reaktivem Protein kommt. Das Auftreten eines SIRS war signifikant (p-Wert < 0,001) mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens verbunden (J. M. Sinning et al., 2012).

Bei der Erholung der Nierenfunktion könnten gegebenenfalls die postinterventionell gegebenen Medikamente, zum Beispiel die Plättchenhemmung, oder ein iatrogener Einfluss eine Rolle spielen, zum Beispiel wenn der Patient Infusionen erhält und es so zu einer laborchemischen Verbesserung der Nierenfunktion durch Verdünnung des Serumkreatinins kommt.

Aufgrund des starken Einflusses des akuten Nierenversagens auf das Überleben sollte es ein Schwerpunkt weiterer Untersuchungen sein die Pathophysiologie des akuten Nierenversagens zu verstehen. Möglichkeiten wären hier zum Beispiel die Überwachung der Nierenperfusion während der Intervention oder die postinterventionelle Darstellung der Nierengefäße, um eine Embolisation in die Nierenstrombahn auszuschließen. Auch die Analyse von Urinsediment und Ultraschalluntersuchungen der Nieren vor und nach der Intervention könnten Aufschluss über die Ursachen des akuten Nierenversagens geben und helfen den Schaden zu lokalisieren. Auch gäbe es die Möglichkeit einer Nierenbiopsie zur Untersuchung des Nierenparenchyms. Dies könnte mehr Aufschluss über die Pathophysiologie des akuten Nierenversagens geben.

4.4. TAVI bei Niedrig-Risiko-Patienten

In der weiteren Entwicklung wurde die TAVI zuletzt auch zunehmend auf Patienten mit einem mittleren und niedrigeren Risiko mit einem STS-PROM-Wert von unter 5% ausgeweitet.

In der SURTAVI-Studie (Reardon et al., 2017) zeigte sich bei Patienten mit einem mittleren präoperativen Risiko (STS-PROM-Wert 4 – 8%) bei einem interventionellen Aortenklappenersatz eine geringere Inzidenz eines akuten Nierenversagens als bei einem chirurgischen Ersatz (1,7% nach TAVI gegen 4,4% nach AKE).

In der NOTION-Studie (Thyregod et al., 2015) wurden die interventionellen Klappenimplantationen erstmals bei Patienten mit einem STS- PROM-Wert von unter 5% angewendet. Auch in diesem Patientenkollektiv zeigten sich für die TAVI geringere Inzidenzen für das akute Nierenversagen als in der AKE-Gruppe (0,7% nach TAVI gegen 6,7% nach AKE für ein akutes Nierenversagen im Stadium 2 oder 3 nach der VARC-2-Definition). Auch in größeren Studien wie der PARTNER-3 (Mack et al., 2019) und Evolut-low-risk-Studie (Popma et al., 2019) konnte gezeigt werden, dass die TAVI einem chirurgischen Aortenklappenersatz

auch bei Patienten mit einem niedrigen präoperativen Risiko (STS-PROM-Wert unter 3% in der Evolut-low-risk-Studie) bei Mortalität nicht unterlegen war und es bei Patienten in der TAVI-Gruppe zu signifikant geringerer Inzidenz eines akuten Nierenversagens kam (0,9% nach TAVI vs. 2,8% nach AKE für ein akutes Nierenversagen im Stadium 2 oder 3 in der Evolut-low-risk-Studie).

Entsprechend unserer Erwartungen sinkt die Inzidenz des akuten Nierenversagens bei Behandlung jüngerer Patienten mit geringerem operativem Risiko und weniger Komorbiditäten zwar, es bleibt aber eine der häufigsten Komplikationen. Gerade in Bezug auf jüngere Patienten und das Risiko eines irreversiblen Schadens, der mit einem akuten Nierenversagen einhergeht, erscheint es essenziell, die Pathophysiologie des periprozeduralen akuten Nierenversagens weiter zu verstehen und suffiziente präventive Maßnahmen zu entwickeln.

Eines dieser präventiven Verfahren könnte potenziell ein System zur forcierten Diurese sein, das ursprünglich für Koronarinterventionen entwickelt wurde. Das System besteht aus einer Pumpe, einem intravenösen Zugang, einem Urinkatheter und einer Flussmessung; es misst so kontinuierlich die Urinausscheidung und verabreicht darauf angepasst Mengen an Flüssigkeit oder Diuretika über einen intravenösen Zugang (Barbanti et al., 2015). Hier wird von einer prärenalen und renalen Ursache des akuten Nierenversagens wie einem Ungleichgewicht im Flüssigkeitshaushalt sowie einer toxischen Schädigung der Nieren ausgegangen. In einer kleineren randomisierten Studie mit insgesamt 112 Patienten wurde dieses System auch im Rahmen der TAVI eingesetzt. Patienten in der Gruppe mit dem System erhielten einen initialen Flüssigkeitsbolus von 250ml. Danach erfolgte die intravenöse Gabe eines Schleifendiuretikums bis eine Urinausscheidung von > 300ml/h erreicht wurde. Nach Erreichen der angestrebten Urinausscheidung erfolgte die Durchführung der TAVI-Prozedur. Während und für vier Stunden nach der Intervention erfolgt weiterhin eine kontrollierte Flüssigkeitsgabe über das System. Im Falle einer absinkenden Urinproduktion erfolgte die Gabe einer zusätzlichen Dosis des Schleifendiuretikums. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten eine intravenöse Flüssigkeitsgabe von 1ml/kg KG/h 12 Stunden vor der Intervention, während der Intervention und zuletzt 6 Stunden nach der Intervention. Es zeigte sich ein signifikant geringeres Auftreten des akuten Nierenversagens (RR 0,21, p-Wert 0,014) bei Patienten mit dem System (Barbanti et al., 2015), so dass der Einsatz eines solchen Systems zur forcierten Diurese die Inzidenz des akuten Nierenversagens und damit auch die Mortalität nach einer TAVI reduzieren könnte. Zur Bestätigung eines positiven Effekts bedarf es allerdings größerer Studien.

Weitere präventive Ansätze zielen auf die Behebung einer präinterventionellen Anämie und der Vermeidung von periprozeduralen Komplikationen. Im Rahmen der TAVI-Intervention ist eine umfangreiche Instrumentierung notwendig. Hier ist immer mit einem periinterventionellen Blutverlust zu rechnen. Unterzieht sich der Patient der TAVI-Intervention mit einem bereits reduzierten Hämoglobin-Wert so ist die Indikation zur Transfusion schneller erreicht als bei einem Patienten mit einem normwertigen Hämoglobin-Wert. Eine vor der Intervention behandelte Anämie könnte zur Reduktion von Transfusionen und somit zu einem reduzierten Risiko für ein akutes Nierenversagen führen. Ein weiterer beeinflussbarer Faktor wäre das Auftreten von zugangsassoziierten Komplikationen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch den Einsatz kleinerer Schleusen auch das Auftreten der zugangs-assoziierten Komplikationen vermindert werden konnte (Siontis et al., 2016). Somit sollte in der Weiterentwicklung der TAVI-Prothesen auf den Einsatz möglichst kleiner Schleusen geachtet werden. Treten weniger zugangsassoziierte Komplikationen auf kommt es zu weniger Transfusionen, weniger akutem Nierenversagen und geringeren Mortalitätsraten. Zudem haben das Auftreten von zugangsgassoziierten Komplikationen und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten einen direkten Einfluss auf die Mortalität.

Weitere wesentliche Fortschritte in der Diagnostik könnten neuere Biomarker zur präziseren und schnelleren Detektion der Nierenfunktion, zum Beispiel das Cystatin C, darstellen. Cystatin C ist ein Protein, das zu den Cysteinprotease-Inhibitoren gehört. Es wird in relativ konstanter Rate produziert, über die Glomeruli filtriert und über den proximalen Tubulus reabsorbiert. Anders als Kreatinin ist es dabei unabhängig von der Muskelmasse oder dem Geschlecht (Teo & Endre, 2017). Es konnte gezeigt werden, dass Cystatin C ein akutes Nierenversagen früher anzeigen kann als Serumkreatinin (Herget-Rosenthal et al., 2004). Für die Detektion des akuten Nierenversagens nach der TAVI-Intervention konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Cystatin C ein guter Parameter ist, um die Nierenfunktion einzuschätzen, und eine sinnvolle Ergänzung zur alleinigen Bestimmung der Serumkreatinin-Werte sein kann (Johansson, Nozohoor, Bjursten, Ola Kimblad, & Sjögren, 2014). Gegebenenfalls ließe sich so die Therapie des akuten Nierenversages bereits frühzeitiger und effektiver einleiten und steuern. Außerdem könnte Cystatin C möglicherweise den entstandenen renalen Schaden genauer darstellen als der Serumkreatinin-Wert, der sich bereits nach wenigen Tagen wieder normalisiert. TIMP-2 und IGFBP7 wurden ebenfalls als zusätzliche Bio-Marker für eine frühe Detektion des akuten Nierenversagens diskutiert. Ein akutes Nierenversagen konnten sie aber bislang nicht verlässlich detektieren (Zaouter et al., 2018).

4.5. Limitationen

Einige wesentliche Limitationen sollten bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. Zunächst erfolgte die Analyse ausschließlich retrospektiv und unterliegt somit den entsprechenden Störfaktoren. Zudem erfolgte die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nur als Annäherung über die CKD-EPI-Gleichung. Eine direkte Bestimmung der Kreatinin-Clearence aus Blut und Urin erfolgte nicht. Ebenso erfolgten keine weiterführenden Untersuchungen, z.B. Nierenarteriensonographie oder Untersuchung des Urinsediments. Für eine Erholung der Nierenfunktion, welche eine zentrale Fragestellung der Untersuchung darstellte, existierte keine Definition. Daher näherten wir uns mittels zweier Kalkulationen einer sinnvollen Definition an.

Das akute Nierenversagen könnte auch ein Surrogat-Parameter sein, der eine kränkere Patientenpopulation anzeigt, die zum Beispiel durch den STS-Score nicht richtig abgebildet wird. Der STS-Score wurde entwickelt, um das perioperative Risiko vor einem chirurgischen Ersatz und nicht vor einer interventionellen Implantation einzuschätzen. Für die Risikoeinschätzung vor einer interventionellen Aortenklappenimplantation sind neue Scores notwendig, die helfen Risikopatienten zu identifizieren und das Risiko eines akuten Nierenversagens einzuschätzen.

In vielen Studien wird das akute Nierenversagen zudem nicht nach den VARC-Kriterien, z.B. bis zu einem Zeitraum von 30 Tagen nach der Intervention oder sogar noch später, aufgeführt. In Anbetracht unserer Ergebnisse erscheint dies nicht sinnvoll. Das akute Nierenversagen sollte entsprechend der VARC-Kriterien immer innerhalb der ersten 7 Tage nach der Intervention erfasst werden. Nach 30 Tagen hat sich ein großer Teil der Patienten bereits wieder von einem akuten Nierenversagen erholt allerdings ohne, dass es zu einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit kommt. Um den Einfluss des akuten Nierenversagens auf die Mortalitätsraten zu erfassen und vergleichen zu können muss das akute Nierenversagen also innerhalb der ersten 7 Tage detektiert und berichtet werden, so wie es die VARC-Kriterien vorsehen.

Obwohl einige Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen ermittelt werden konnten bleibt der eigentliche Pathomechanismus des akuten Nierenversagens in Folge einer TAVI-Intervention weiterhin unklar. Ausführlichere Diagnostik sollte hier in Zukunft wesentliche Informationen liefern insbesondere bei einer Ausweitung der TAVI-Intervention für ein größeres Patientenkollektiv.

Zusammenfassend ist ein akutes Nierenversagen eine der häufigsten Komplikationen nach einer TAVI-Prozedur und bestimmte Komorbiditäten und periprozedurale Komplikationen sind mit diesem Ereignis assoziiert. Tritt es auf, so ist dies mit erhöhtem Risiko für ein Versterben verbunden und damit äußerst relevant. Interessanterweise bleibt dieser negative Effekt eines akuten Nierenversagens auf das Überleben trotz einer Erholung der laborchemischen renalen Retentionsparameter bestehen. Entsprechend erscheint es zum jetzigen Zeitpunkt und auch im Hinblick auf die weitere Ausweitung der TAVI-Prozedur auf jüngere Patienten essenziell, alle präventiven Maßnahmen zur Vermeidung eines periprozeduralen akuten Nierenversagens zu evaluieren, um ein solches periprozedurales Ereignis zu vermeiden.

5. Zusammenfassung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation gilt als Standardverfahren in der Behandlung von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und erhöhtem operativen Risiko. 2017 wurden in Deutschland über 12.000 Aortenklappen über ein TAVI-Verfahren implantiert. Im postinterventionellen Verlauf ist das akute Nierenversagen eine der häufigsten Komplikationen und geht mit einer höheren Morbidität und Mortalität einher. Als Auslöser werden verschiedene Faktoren diskutiert, die genaue Genese bleibt unklar.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Inzidenz, Prädiktoren und Folgen des akuten periprozeduralen Nierenversagens näher untersucht und eine mögliche laborchemische Erholung der Nierenfunktion näher evaluiert werden. Daher wurden retrospektiv Daten von 1.229 Patienten untersucht, die von 2008 bis 2014 am Universitären Herzzentrum in Hamburg mit einer TAVI-Prozedur behandelt wurden. Das Patientenkollektiv bestand aus Hochrisikopatienten mit einem durchschnittlichen STS-Score von 6,8%, einem Durchschnittsalter von 80 Jahren und einer durchschnittlichen GFR von 60ml/min, die Geschlechter waren gleichverteilt. Das akute Nierenversagen wurde nach den VARC-2-Kriterien eingeteilt. Bei 32% der Patienten kam es nach der Intervention zu einem akuten Nierenversagen. Als Prädiktoren konnten Vorhofflimmern, schwere zugangsassoziierte Komplikationen, periprozedurale Schlaganfälle und die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten identifiziert werden. Das akute Nierenversagen war auch nach Korrektur für Komorbiditäten und Risikofaktoren ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität nach TAVI mit einer Hazard Ratio von 1,7. Eine Erholung der Nierenfunktion, definiert als Normalisierung der laborchemischen Retentionsparameter, zeigte sich bei über 70% der Patienten bis zur Entlassung. Dieser Effekt spiegelte sich allerdings nicht in einem verbesserten Überleben wider. Wesentliche Limitationen dieser Untersuchung beziehen sich auf das retrospektive Design sowie auf die ausschließliche laborchemische Evaluation der Nierenfunktion.

Die Ergebnisse unterstreichen wie wichtig es ist, das Auftreten eines periprozeduralen akuten Nierenversagens zu verhindern. Eine optimale Vorbereitung entsprechend gefährdeter Patienten, eine Minimierung periprozeduraler Komplikationen und ggf. spezifische nephroprotektive Maßnahmen könnten die Inzidenz des akuten Nierenversagens reduzieren und so auch die Morbidität und Mortalität nach TAVI weiter reduzieren.

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become the preferred treatment option for patients with severe aortic stenosis and elevated surgical risk. More than 12,000 TAVI procedures were performed in Germany in 2017 and numbers have been increasing each year. Periprocedural acute kidney injury (AKI) accounts for one of the most common complications after TAVI and negatively impacts outcome. The root cause remains vague at current.

Our goal was to evaluate the incidence of TAVI-related acute kidney injury and identify predictors for its occurrence. Furthermore, we aimed to analyze renal function recovery after AKI and its impact on clinical outcomes.

We retrospectively analyzed data of 1,229 consecutive patients who underwent TAVI from 2008 to 2014 at the University Heart Center Hamburg. The mean age was 80 years and patients were considered at high surgical risk according to a mean STS-Score of 6.8%. Baseline glomerular filtration rate was 60ml/min overall and acute kidney injury was defined according to the updated VARC-2 criteria.

Periprocedural AKI was observed in 32% of patients after TAVI and was independently associated with poor outcome. Predictors of AKI included atrial fibrillation, access-related complications, periprocedural stroke und transfusion of packed red blood cells. Periprocedural acute kidney injury was found to be an independent predictor for mortality (hazard ratio: 1.7).

At discharge, 73% of patients with periprocedural AKI had a significant recovery in renal function according to the glomerular filtration rate. Interestingly, survival was similar among patients with renal function recovery and those with persistently impaired GFR and overall significantly worse compared to patients without AKI after TAVI.

Periprocedural acute kidney injury remains common after transcatheter aortic valve implantation and negatively impacts clinical outcomes in affected patients even at mild stages and after recovery. These results demonstrate that preventive measures, e.g. the reduction of periprocedural complications and close surveillance of renal function remain of paramount importance to improve overall results after TAVI.

Literaturverzeichnis

Adams, D. H., Popma, J. J., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Coselli, J. S., Deeb, G. M., … Oh, J. K. (2014a). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine*, *370*(19), 1790–1798. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590

Adams, D. H., Popma, J. J., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Coselli, J. S., Deeb, G. M., … Oh, J. K. (2014b). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine*, *370*(19), 1790–1798. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590

Allende, R., Webb, J. G., Munoz-Garcia, A. J., de Jaegere, P., Tamburino, C., Dager, A. E., … Rodés-Cabau, J. (2014). Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *European Heart Journal*, *35*(38), 2685–2696. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu175

Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., … Zembala, M. (2012). ESC Guidelines – Herzklappenerkrankungen (pp. 17–25). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Angermann, C. E., Baumgartner, H., Becher, H., Bocksch, W., Buck, T., Daniel, W. G., … Klues, H, H. (2011). Praxis der Echokardiographie (3rd ed., pp. 349–368). Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe.

Armijo, G., Nombela-Franco, L., & Tirado-Conte, G. (2018). Cerebrovascular Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *5*(July), 1–14. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00104

Aronow, W. S. (2007). Valvular Aortic Stenosis in the Elderly. *Cardiology in Review*, *15*(5), 217–225. https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31805f6796

Arsalan, M., Squiers, J. J., Farkas, R., Worley, C., Herbert, M., Stewart, W., … Holper, E. M. (2016). Prognostic Usefulness of Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology*, *117*(8), 1327–1331. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.037

Bagur, R., Solo, K., Alghofaili, S., Nombela-Franco, L., Kwok, C. S., Hayman, S., … Mamas,

M. A. (2017). Cerebral Embolic Protection Devices During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Stroke*, *48*(5), 1306–1315. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015915

Bagur, R., Webb, J. G., Nietlispach, F., Dumont, E., De Larochelliere, R., Doyle, D., … Rodes-Cabau, J. (2010). Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European Heart Journal*, *31*(7), 865–874. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp552

Barbanti, M., Gulino, S., Capranzano, P., Immè, S., Sgroi, C., Tamburino, C., … Tamburino, C. (2015). Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *8*(12), 1595–1604. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.012

Barbanti, M., Latib, A., Sgroi, C., Fiorina, C., De Carlo, M., Bedogni, F., … Tamburino, C. (2014). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis: results from a large multicentre Italian research project. *EuroIntervention*, *10*(1), 133–140. https://doi.org/10.4244/EIJV10I1A20

Barbash, I. M., Ben-Dor, I., Dvir, D., Maluenda, G., Xue, Z., Torguson, R., … Waksman, R. (2012). Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *American Heart Journal*, *163*(6), 1031–1036. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.01.009

Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*, *2*(2), 1303–1353. https://doi.org/10.1002/cphy.c110041

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., … Brecker, S. J. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, *38*(36), 2739–2791. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391

Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Evangelista, A., Griffin, B. P., … Quiñones, M. (2009). Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *22*(1), 1–23. https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.029

Binder, R. K., & Webb, J. G. (2012). TAVI: from home-made prosthesis to global interventional phenomenon. *Heart*, *98*(Suppl 4), iv30–iv36. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302400

Blackstone, E. H., Suri, R. M., Rajeswaran, J., Babaliaros, V., Douglas, P. S., Fearon, W. F., … Svensson, L. G. (2015). Propensity-Matched Comparisons of Clinical Outcomes After Transapical or Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*, *131*(22), 1989–2000. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012525

Bourantas, C., Farooq, V., Onuma, Y., Piazza, N., Van Mieghem, N., & Serruys, P. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: new developments and upcoming clinical trials. *EuroIntervention*, *8*(5), 617–627. https://doi.org/10.4244/EIJV8I5A94

Bourantas, C. V., van Mieghem, N. M., Farooq, V., Soliman, O. I., Windecker, S., Piazza, N., & Serruys, P. W. (2013). Future perspectives in transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*, *168*(1), 11–18. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.065

Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., & Kashani, K. (2016). Transcatheter aortic valve replacement; a kidney's perspective. *Journal of Renal Injury Prevention*, *5*(1), 1–7. https://doi.org/10.15171/jrip.2016.01

Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., … Leon, M. B. (2002). Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*, *106*(24), 3006–3008. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8

Crowhurst, J. A., Savage, M., Subban, V., Incani, A., Raffel, O. C., Poon, K., … Walters, D. L. (2016). Factors Contributing to Acute Kidney Injury and the Impact on Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Heart, Lung and Circulation*, *25*(3), 282–289. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.06.832

Deutscher Herzbericht 2018. (n.d.).

Elhmidi, Y., Bleiziffer, S., Deutsch, M.-A., Krane, M., Mazzitelli, D., Lange, R., & Piazza, N. (2014). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Incidence, predictors and impact on mortality. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *107*(2), 133–139. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.01.002

Elmaraezy, A., Ismail, A., Abushouk, A. I., Eltoomy, M., Saad, S., Negida, A., … AlSafadi, A. M. (2017). Efficacy and safety of transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis patients at low to moderate surgical risk: a comprehensive meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, *17*(1), 234. https://doi.org/10.1186/s12872-017-0668-1

Finn, M., & Green, P. (2014). Transcatheter Aortic Valve Implantation in the Elderly: Who to Refer? *Progress in Cardiovascular Diseases*, *57*(2), 215–225. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.08.003

Gaede, L., Blumenstein, J., Kim, W.-K., Liebetrau, C., Dörr, O., Nef, H., … Möllmann, H. (2017). Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clinical Research in Cardiology*, *106*(6), 411–419. https://doi.org/10.1007/s00392-016-1070-1

Genereux, P., Head, S. J., Wood, D. a, Kodali, S. K., Williams, M. R., Paradis, J.-M., … Leon, M. B. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: 10-year anniversary. Part II: clinical implications. *European Heart Journal*, *33*(19), 2399–2402. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs223

Giordana, F., D'Ascenzo, F., Nijhoff, F., Moretti, C., D'Amico, M., Biondi Zoccai, G., … Gaita, F. (2014). Meta-Analysis of Predictors of All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*, *114*(9), 1447–1455. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.081

Helgason, D., Helgadottir, S., Viktorsson, S. A., Orrason, A. W., Ingvarsdottir, I. L., Geirsson, A., & Gudbjartsson, T. (2016). Acute kidney injury and outcome following aortic valve replacement for aortic stenosis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, *23*(2), 266–272. https://doi.org/10.1093/icvts/ivw117

Herget-Rosenthal, S., Marggraf, G., Hüsing, J., Göring, F., Pietruck, F., Janssen, O., … Kribben, A. (2004). Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney International*, *66*(3), 1115–1122. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x

Hod, E. A., Zhang, N., Sokol, S. A., Wojczyk, B. S., Francis, R. O., Ansaldi, D., … Spitalnik, S. L. (2010). Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*, *115*(21), 4284–4292. https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-245001

Ielasi, A., Latib, A., & Tespili, M. (2013). Current and new-generation transcatheter aortic valve devices: an update on emerging technologies. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *11*(10), 1393–1405. https://doi.org/10.1586/14779072.2013.837702

Johansson, M., Nozohoor, S., Bjursten, H., Ola Kimblad, P., & Sjögren, J. (2014). Acute Kidney Injury Assessed by Cystatin C After Transcatheter Aortic Valve Implantation and Late Renal Dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *28*(4), 960–965.

https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.08.008

Kappetein, a P., Head, S. J., Généreux, P., Piazza, N., van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., … Leon, M. B. (2012). Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(15), 1438–1454. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.001

Kataoka, Y., Puri, R., Pisaniello, A. D., Hammadah, M., Qintar, M., Uno, K., … Worthley, S. G. (2016). Aortic atheroma burden predicts acute cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation: insights from volumetric multislice computed tomography analysis. *EuroIntervention*, *12*(6), 783–789. https://doi.org/10.4244/EIJV12I6A127

Koifman, E., Segev, A., Fefer, P., Barbash, I., Sabbag, A., Medvedovsky, D., … Guetta, V. (2016). Comparison of acute kidney injury classifications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Predictors and long-term outcomes. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *87*(3), 523–531. https://doi.org/10.1002/ccd.26138

Konigstein, M., Ben-Assa, E., Abramowitz, Y., Steinvil, A., Leshem Rubinow, E., Havakuk, O., … Finkelstein, A. (2013). Usefulness of Updated Valve Academic Research Consortium–2 Criteria for Acute Kidney Injury Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*, *112*(11), 1807–1811. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.048

Landes, U., Barsheshet, A., Finkelstein, A., Guetta, V., Assali, A., Halkin, A., … Kornowski, R. (2017). Temporal trends in transcatheter aortic valve implantation, 2008–2014: patient characteristics, procedural issues, and clinical outcome. *Clinical Cardiology*, *40*(2), 82–88. https://doi.org/10.1002/clc.22632

Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali, S. K., … Webb, J. G. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *374*(17), 1609–1620. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616

Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., … Pocock, S. (2010). Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*, *363*(17), 1597–1607. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232

Levey, A. S., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., … Eknoyan, G.

(2005). Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, *67*(6), 2089–2100. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x

Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., … Coresh, J. (2009). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, *150*(9), 604. https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., … Smith, C. R. (2019). Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *New England Journal of Medicine*, *380*(18), 1695–1705. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052

Merchant, A. M., Neyra, J. A., Minhajuddin, A., Wehrmann, L. E., Mills, R. A., Gualano, S. K., … Fox, A. A. (2019). Packed red blood cell transfusion associates with acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *BMC Anesthesiology*, *19*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12871-019-0764-0

Najjar, M., Salna, M., & George, I. (2015). Acute kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *13*(3), 301–316. https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1002467

Najjar, M., Yerebakan, H., Sorabella, R. A., Donovan, D. J., Kossar, A. P., Sreekanth, S., … George, I. (2015). Acute Kidney Injury Following Surgical Aortic Valve Replacement. *Journal of Cardiac Surgery*, *30*(8), 631–639. https://doi.org/10.1111/jocs.12586

Patel, H. J., Likosky, D. S., Pruitt, A. L., Murphy, E. T., Theurer, P. F., & Prager, R. L. (2016). Aortic Valve Replacement in the Moderately Elevated Risk Patient: A Population-Based Analysis of Outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, *102*(5), 1466–1472. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.038

Popma, J. J., Michael Deeb, G., Yakubov, S. J., Mumtaz, M., Gada, H., O'Hair, D., … Reardon, M. J. (2019). Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *New England Journal of Medicine*, *380*(18), 1706–1715. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885

Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Søndergaard, L., Mumtaz, M., … Kappetein, A. P. (2017). Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, *376*(14), 1321–1331.

https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456

Ricci, Z., Cruz, D., & Ronco, C. (2008). The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney International*, *73*(5), 538–546. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002743

Scherner, M., & Wahlers, T. (2015). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Thoracic Disease*, *7*(9), 1527–1535. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.14

Schnabel, R. B., Seiffert, M., Wilde, S., Schirmer, J., Koschyk, D. H., Conradi, L., … Diemert, P. (2015). Kidney injury and mortality after transcatheter aortic valve implantation in a routine clinical cohort. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *85*(3), 440–447. https://doi.org/10.1002/ccd.25588

Seiffert, M., Fujita, B., Avanesov, M., Lunau, C., Schön, G., Conradi, L., … Treede, H. (2016). Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, *17*(5), 576–584. https://doi.org/10.1093/ehjci/jev174

Sinning, J.-M., Ghanem, A., Steinhäuser, H., Adenauer, V., Hammerstingl, C., Nickenig, G., & Werner, N. (2010). Renal Function as Predictor of Mortality in Patients After Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*, *3*(11), 1141–1149. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.09.009

Sinning, J.-M., Werner, N., Nickenig, G., & Grube, E. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: the evidence. *Heart*, *98*(Suppl 4), iv65–iv72. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302393

Sinning, J. M., Scheer, A. C., Adenauer, V., Ghanem, A., Hammerstingl, C., Schueler, R., … Werner, N. (2012). Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal*, *33*(12), 1459–1468. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs002

Siontis, G. C. M., Praz, F., Pilgrim, T., Mavridis, D., Verma, S., Salanti, G., … Windecker, S. (2016). Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*, *37*(47), 3503–3512. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw225

Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., … Pocock,

S. J. (2012). Transcatheter Versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *Survey of Anesthesiology*, *56*(1), 4–5. https://doi.org/10.1097/01.SA.0000410147.99581.d4

Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. (2017, April 28). Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. *Circulation Research*. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732

Stortecky, S., Buellesfeld, L., Wenaweser, P., & Windecker, S. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart*, *98*(Suppl 4), iv44–iv51. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302401

Svensson, L. G., Adams, D. H., Bonow, R. O., Kouchoukos, N. T., Miller, D. C., O'Gara, P. T., … Williams, M. R. (2013). Aortic Valve and Ascending Aorta Guidelines for Management and Quality Measures. *The Annals of Thoracic Surgery*, *95*(6), S1–S66. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.01.083

Tchetche, D., & Van Mieghem, N. M. (2014). New-generation TAVI devices: description and specifications. *EuroIntervention*, *10*(U), U90–U100. https://doi.org/10.4244/EIJV10SUA13

Teo, S. H., & Endre, Z. H. (2017). Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *31*(3), 331–344. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.10.003

Thaden, J. J., Nkomo, V. T., & Enriquez-Sarano, M. (2014). The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *56*(6), 565–571. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.02.006

Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Podboy, A. J., Gillaspie, E. A., Greason, K. L., & Kashani, K. B. (2016). The effects of contrast media volume on acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, *9*(4), 188–193. https://doi.org/10.1111/jebm.12208

Thyregod, H. G. H., Steinbrüchel, D. A., Ihlemann, N., Nissen, H., Kjeldsen, B. J., Petursson, P., … Søndergaard, L. (2015). Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *65*(20), 2184–2194. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.014

Topan, A., Carstina, D., Slavcovici, A., Rancea, R., Capalneanu, R., & Lupse, M. (2015).

Assesment of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis after twenty-years. An analysis of 241 cases. *Clujul Medical*, *88*(3), 321. https://doi.org/10.15386/cjmed-469

Van Linden, A., Kempfert, J., Rastan, A. J., Holzhey, D., Blumenstein, J., Schuler, G., … Walther, T. (2011). Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, *39*(6), 835–843. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.034

Voigtländer, L., Schewel, J., Martin, J., Schewel, D., Frerker, C., Wohlmuth, P., … Schäfer, U. (2015). Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. *International Journal of Cardiology*, *178*, 275–281. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.172

Webb, J. G., & Wood, D. a. (2012). Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(6), 483–492. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.071

Wenaweser, P., Praz, F., & Stortecky, S. (2016). Transcatheter aortic valve implantation today and tomorrow. *Swiss Medical Weekly*, *146*(March), w14299. https://doi.org/10.4414/smw.2016.14299

Zaouter, C., Priem, F., Leroux, L., Bonnet, G., Bats, M.-L., Beauvieux, M.-C., … Ouattara, A. (2018). New markers for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, *37*(4), 319–326. https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.10.004

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bestimmung der Klappenöffnungsfläche über die Kontinuitätsgleichung (Angermann et al., 2011) 9

Abbildung 2: Trends Fallzahlen TAVI und AKE (engl.: SAVR) in Deutschland ("Deutscher Herzbericht 2018")..... 11

Abbildung 3: retrograde TAVI-Implantation (Smith et al., 2012) S. 2189..... 12

Abbildung 4: Komplikationen nach TAVI - LBBB: left bundle branch block, PM: pacemaker, PVL: paravalvulare leckage (Landes et al., 2017)..... 17

Abbildung 5: 30-Tage-Mortalität (Wenaweser et al., 2016)..... 17

Abbildung 6: Verteilung des akuten Nierenversagens auf die 3 Stadien in einer Studie mit 1.157 Patienten (Barbanti et al., 2014) 19

Abbildung 7: Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität mit einer Odds-Ratio > 5, AKI: Acute kidney injury (Giordana et al., 2014) 21

Abbildung 8: Kumulative Mortalitätsraten für 30 Tage, 6 Monate und 1 Jahr bei Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen (Konigstein et al., 2013); AKI: Acute kidney injury 22

Abbildung 9: Patienteneinschluss 26

Abbildung 10: Logistische Regression zur Identifikation von Prädiktoren des akuten Nierenversagens aus prä- und periprozeduralen Variablen unter Einschluss aller 1229 Patienten; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, EK: Erythrozytenkonzentrate, BMI: Body-Mass-Index, NYHA: New York Heart Association 36

Abbildung 11: Akutes Nierenversagen und Überleben in den ersten 30 Tagen; ANV: Akutes Nierenversagen 37

Abbildung 12: Akutes Nierenversagen und Überleben über einen 3-jährigen Beobachtungszeitraum; ANV: Akutes Nierenversagen..... 38

Abbildung 13: Landmark-Analyse mit Überleben nach dem 30. Tag und administrativer Zensierung auf 3 Jahre; ANV: Akutes Nierenversagen 39

Abbildung 14: Logistische Regression zur Identifikation der Hazard Ratio für Überleben aus prä- und periprozeduralen Variablen (akutes Nierenversagen zusammengefasst) unter Einschluss aller 1229 Patienten; ANV: Akutes Nierenversagen, EF: Ejektionsfraktion, EK: Erythrozytenkonzentrat, TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, BMI: Body-Mass-Index, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate 40

Abbildung 15: Logistische Regression zur Identifikation der Hazard Ratio für Überleben aus prä- und periprozeduralen Variablen (akutes Nierenversagen Stadium 1 - 3) unter Einschluss aller 1229 Patienten; ANV: Akutes Nierenversagen, EF: Ejektionsfraktion, TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz, EK: Erythrozytenkonzentrate, NYHA: New York Heart Association, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate 40

Abbildung 16: Boxplots der glomerulären Filtrationsrate (GFR) vom Einschluss bis zur Entlassung von 1089 Patienten 42

Abbildung 17: Boxplots der glomerulären Filtrationsrate (GFR) vom Einschluss bis Tag 30 42

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überleben bei Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion, Erholung definiert als Serumkreatinin bei Entlassung < 1,5x und ≤ + 0,3 des präoperativen Serumkreatinin-Wertes 47

Abbildung 19: Kaplan-Meier Überleben bei Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion (GFR bei Entlassung ≥ präoperative GFR - ≤ 10%) 48

Abbildung 20: Kaplan-Meier Überleben bei Patienten ohne akutem Nierenversagen (grau) im Vergleich mit akutem Nierenversagen und Erholung der GFR (grün) sowie ohne Erholung der GFR (rot) 49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung Aortenklappenstenose (Baumgartner et al., 2009) 9

Tabelle 2: eingesetzte Klappenprothesen (Ielasi, Latib, & Tespili, 2013) (Bourantas et al., 2012) (Tchetche & Van Mieghem, 2014)..... 14

Tabelle 3: Einteilung akutes Nierenversagen nach VARC 18

Tabelle 4: RIFLE-Kriterien..... 19

Tabelle 5: Übersicht des periprozeduralen akuten Nierenversagens in fünf großen prospektiv randomisierten Studien, die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) und chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) vergleichen; TF: transfemoral, ANV: akutes Nierenversagen (unterschiedliche Definitionen)..... 20

Tabelle 6: Gemessene Variablen und gültige Werte 27

Tabelle 7: Einteilung akutes Nierenversagen nach VARC-2..... 28

Tabelle 8: Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (Levey et al., 2009)..... 32

Tabelle 9: Vorerkrankungen bei Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen 34

Tabelle 10: Periinterventionelle Faktoren bei Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen (* definiert nach VARC-2); TF: transfemoral..... 35

Tabelle 11: Erholung nach akutem Nierenversagen (ANV) 43

Tabelle 12: Erholung der Nierenfunktion 44

Tabelle 13: Erholung der Nierenfunktion nach VARC 44

Tabelle 14: Baseline-Charakteristika bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Erholung der Nierenfunktion 45

Tabelle 15: Periinterventionelle Vorkommnisse (*nach VARC-2-Kriterien) bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Erholung der Nierenfunktion 46

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Stefan Blankenberg, danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit, die vorliegende Promotionsschrift in seiner Klinik zu erstellen, sowie für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Ausbildung.

Herrn Dr. med. Moritz Seiffert bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für die exzellente wissenschaftliche Betreuung, die mir während des gesamten Promotionsverfahrens eine unschätzbare Hilfe war.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und Partner bedanken, die mir während meiner gesamten akademischen Ausbildung, insbesondere beim Verfassen dieser Promotionsschrift, stets mit voller Unterstützung zur Seite standen.

Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Eidesstattliche Erklärung

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: .....