

Aus der Klinik für Kardiologie  
des Immanuel Klinikums Bernau – Herzzentrum Brandenburg

DISSERTATION

Akute Nierenschädigung nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation –  
Inzidenz, Risikofaktoren und Verlauf

Acute Kidney Injury after Transcatheter Aortic Valve Implantation  
– Incidence, Risk Factors and Progression

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Freya Fiona Valerie Altendeitering

aus Köln

Datum der Promotion: 04.06.2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abstract (Deutsch).....	VII
Abstract (English) .....	IX
1. Einleitung .....	1
1.1. Aortenklappenstenose .....	1
1.2. Transkatheter-Aortenklappenimplantation .....	2
1.3. Akute Nierenschädigung.....	7
1.4. Fragestellung.....	10
2. Material und Methodik.....	11
2.1. Literaturrecherche .....	11
2.2. Studiendesign .....	11
2.3. Patientenkollektiv .....	12
2.4. Datenerhebung .....	13
2.5. Definitionen und Klassifikationen .....	19
2.6. Prozedurablauf der TAVI .....	22
2.7. Statistische Analyse .....	23
3. Ergebnisse .....	26
3.1. Gesamtkohorte .....	26
3.2. AKI .....	33
3.3. Nierenfunktionserholung von Patienten mit AKI .....	42
3.4. Krankenhausletalität .....	45
3.5. Subgruppenanalyse der Klappenmodelle.....	46
3.6. Unabhängige Risikofaktoren .....	47

3.6.1. AKI .....	48
3.6.2. Krankenhausletalität .....	48
3.7. Korrelation mit Kontrastmittel.....	49
4. Diskussion .....	50
4.1. Diskussion der Methodik .....	50
4.2. Studienpopulation .....	51
4.3. Inzidenz der AKI.....	52
4.4. Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach TAVI.....	52
4.5. Versorgungsqualität .....	57
4.6. Krankenhausletalität .....	58
4.7. Nierenfunktionserholung .....	58
4.8. Limitationen.....	59
5. Zusammenfassung.....	60
6. Literaturverzeichnis.....	61
Eidesstattliche Versicherung .....	71
Lebenslauf .....	72
Danksagung.....	73
Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers (Scan) .....	74

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Edwards SAPIENT™ 3 Transkatheter Herzklappe .....	3
Abb. 2:	Medtronic CoreValve™ Evolut™ R und CoreValve™ Evolut™ PRO .....	3
Abb. 3:	AKI-induzierte extrarenale Komplikationen .....	9
Abb. 4:	Patientenfluss durch die Studie .....	12
Abb. 5:	Komorbiditäten der Patienten .....	27
Abb. 6:	Stadieneinteilung einer CNI nach CKD-EPI-GFR bei Aufnahme .....	27
Abb. 7:	Postinterventionelle Stadien einer akuten Nierenschädigung.....	28
Abb. 8:	Nierenfunktionserholung nach TAVI .....	29
Abb. 9:	Intrainterventionelle Kontrastmittelmenge in den Jahren 2017 und 2018.....	31
Abb. 10:	Entlassstatus.....	32
Abb. 11:	Chronische Niereninsuffizienz im Verlauf .....	32
Abb. 12:	CNI nach CKD-EPI-GFR bei Aufnahme; Gruppenvergleich mit und ohne AKI .....	35
Abb. 13:	Renale und kardiale Komplikationen im Verlauf .....	38
Abb. 14:	Postinterventioneller Verlauf der Kreatininwerte .....	40
Abb. 15:	Nierenfunktionserholung der AKI-Stadien.....	44

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Multimorbidität der Patienten mit isoliertem Aortenklappeneingriff .....	2
Tab. 2:	Komplikationen bei isolierten Aortenklappeneingriffen .....	6
Tab. 3:	Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung .....	19
Tab. 4:	Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz .....	20
Tab. 5:	Demographische Daten der konsekutiven TAVI-Patienten.....	26
Tab. 6:	Schweregrad der AKI in Stadien .....	28
Tab. 7:	Charakterisierung der TAVI-Prozedur .....	30
Tab. 8:	Verweildauer.....	31
Tab. 9:	Rehospitalisierungsrate nach Krankenhausentlassung .....	33
Tab. 10:	Demographie der Patienten mit und ohne AKI.....	33
Tab. 11:	Komorbiditäten der Patienten mit und ohne AKI.....	34
Tab. 12:	Kardiale Vorerkrankungen der Patienten mit und ohne AKI .....	35
Tab. 13:	Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung.....	36

Tab. 14:	Intrainterventionelle Charakteristika der Patienten mit und ohne AKI .....	37
Tab. 15:	Postinterventionelle Komplikationen der Patienten mit und ohne AKI .....	38
Tab. 16:	Nierenerkrankung der Patienten mit und ohne AKI .....	39
Tab. 17:	Verweildauer der Patienten mit und ohne AKI.....	40
Tab. 18:	Versorgungsqualität bei AKI .....	41
Tab. 19:	Entlassstatus der Patienten mit und ohne AKI.....	41
Tab. 20:	Nierenfunktion nach Krankenhausentlassung der Patienten mit und ohne AKI .....	42
Tab. 21:	Rehospitalisierung nach Krankenhausentlassung der Patienten mit und ohne AKI...	42
Tab. 22:	Postinterventionelle Komplikationen bei Nierenfunktionserholung .....	43
Tab. 23:	Verweildauer der Patienten mit und ohne Nierenfunktionserholung .....	44
Tab. 24:	Entlassstatus der Patienten mit und ohne Nierenfunktionserholung.....	45
Tab. 25:	Vergleich von im Krankenhaus verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten .....	46
Tab. 26:	Klappenmodelle .....	47
Tab. 27:	Risikofaktoren für AKI .....	48
Tab. 28:	Risikofaktoren für Krankenhausletalität .....	49
Tab. 29:	Korrelation mit Kontrastmittelmenge .....	49

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKI	Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury)
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
AT1-Blocker	Angiotensin 1-Rezeptorantagonisten
BAV	Ballon-Aortenklappenvalvuloplastie (Balloon Aortic Valvuloplasty)
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterien-Bypass
CKD-EPI-GFR	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V.
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat(e)
ESC/EACTS	European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
IMC	Intermediate Care Station
ITS	Intensivstation
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage definitions
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
STS	Society of Thoracic Surgeons
TA	Transapikal
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation)

TAVR	Transkatheter-Aortenklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Replacement)
TF	Transfemoral
TIA	Transitorische ischämische Attacke
ViV	Valve-in-Valve

## **Abstract (Deutsch)**

### **Akute Nierenschädigung nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation – Inzidenz, Risikofaktoren und Verlauf**

#### **Hintergrund**

Schwere Komplikationen nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) sind aufgrund einer zunehmenden prozeduralen Sicherheit selten. Mit der TAVI einhergehende Phasen hämodynamischer Instabilität sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko können die renale Funktionsreserve beeinflussen. In der vorliegenden Untersuchung haben wir Inzidenz, Risikofaktoren und Verlauf einer akuten Nierenschädigung (AKI) nach TAVI untersucht.

#### **Methodik**

In einer retrospektiven Single-Center-Studie analysierten wir Daten von 811 konsekutiven Patienten, die sich in den Jahren 2017 und 2018 einer elektiven TAVI unterzogen. AKI wurde entsprechend der *Kidney Disease Improving Global Outcome Guidelines* (KDIGO) definiert. Variablen zu Komorbiditäten, periinterventionellen Komplikationen und zum Verlauf der Nierenfunktion bis zum Zeitpunkt sechs Monate nach Index-Hospitalisierung wurden erhoben. In einer Multivariaten Analyse bestimmten wir Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI und der Krankenhausletalität.

#### **Ergebnisse**

Die AKI-Inzidenz lag bei 13,8 %, die Krankenhausletalität bei 2,3 %. Die Rate an renalen und kardialen Komplikationen lag bei 49 % der Patienten mit AKI. Bei knapp einem Drittel der Patienten, für die innerhalb von sechs Monaten nach TAVI eine Nierenfunktionskontrolle verfügbar war, trat eine De-novo bzw. Verschlechterung einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz auf. Dabei war das Risiko für Patienten mit AKI während des Index-Krankenhausaufenthaltes fast doppelt so hoch wie für Patienten ohne AKI ( $p < 0,04$ ). Klappentyp und -größe, Kontrastmittelvolumen und weitere intrainerventionelle Charakteristika, wie die Notwendigkeit eines Tachykardialen Pacings, schienen keinen Einfluss auf die Entwicklung einer AKI zu haben. Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation war ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI (OR 2,1; 95 % KI: 1,2-3,7;  $p = 0,006$ ). Patienten mit kardialer Dekompensation während des stationären Aufenthaltes zeigten seltener

eine Nierenfunktionserholung nach TAVI ( $p = 0,003$ ). AKI war ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausletalität (OR 7,9; 95 % KI 2,4-25,6;  $p = 0,001$ ) und damit als einzelner Risikofaktor stärker gewichtet als intrainterventionelle Komplikationen bzw. die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) während der Hospitalisierung. Informationen zum Krankheitsbild „AKI“ fanden sich bei 16,2 % der Patienten im Entlassbrief; ein fachspezifisches Konsil erfolgte in  $< 5$  % der Patienten mit AKI.

### **Schlussfolgerung**

Eine AKI ist ein häufiges und prognostisch relevantes Syndrom bei Patienten nach TAVI mit Auswirkungen auf die Nierenfunktion bis sechs Monate nach Intervention. Die Rolle der Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI für die Entstehung einer AKI sollte untersucht und die Informationsübermittlung verbessert werden.

## **Abstract (English)**

### **Acute Kidney Injury after Transcatheter Aortic Valve Implantation – Incidence, Risk Factors and Progression**

#### **Background**

Severe complications after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) are rare due to increasing procedural safety. Hemodynamic instability and an increased risk of infection associated with TAVI may affect the renal functional reserve. In this study we investigated incidence, risk factors and progression of Acute Kidney Injury (AKI) after TAVI.

#### **Methods**

In a retrospective single center study, we analyzed data of 811 consecutive patients who were hospitalized during 2017 and 2018 for an elective TAVI. AKI was defined according to the *Kidney Disease Improving Global Outcome Guidelines* (KDIGO). Variables on comorbidities, periinterventional complications and the course of renal function up to six months after index hospitalization were assessed. In a multivariate analysis we determined risk factors for the development of AKI and hospital mortality.

#### **Results**

The AKI incidence was 13.8 %, the hospital mortality rate was 2.3 %. The rate of renal and cardiac complications was 49 % of patients with AKI. Almost one third of the patients who had renal function control available within six months after TAVI experienced de-novo or worsening of preexisting chronic kidney disease (CKD), with the risk for patients with AKI during index hospitalization almost twice as high as for patients without AKI ( $p < 0.04$ ). Valve type and size, contrast volume and other intrainterventional characteristics, such as the need for tachycardial pacing, did not seem to influence the development of AKI. The need for pacemaker implantation after TAVI was an independent risk factor for the development of AKI (OR 2.1; 95 % CI: 1.2-3.7;  $p = 0.006$ ). Patients with cardiac decompensation during hospitalization were less likely to show renal function recovery after TAVI ( $p = 0.010$ ). AKI was an independent risk factor for hospital mortality (OR 7.9; 95% CI: 2.4-25.6;  $p = 0.001$ ) and was therefore more weighted as a single risk factor than intrainterventional complications or the application of blood products during hospitalization. Information of the clinical picture "AKI" was found in 16.2 % of the

patients in the discharge letter; a subject-specific consultation took place in < 5 % of patients with AKI.

### **Conclusion**

An AKI is a common and prognostically relevant syndrome in patients after TAVI with effects on renal function until six months after the intervention. The role of pacemaker necessity after TAVI for the development of AKI should be investigated and the transmission of information improved.

# 1. Einleitung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich weltweit als Therapiemodalität einer schweren Aortenklappenstenose bei Patienten mit hohem bis intermediären Operationsrisiko bewährt (1). Die Indikationsausweitung der TAVI geht in Richtung eines niedrigen Operationsrisikos, auch als Konsequenz einer Abnahme der Komplikationsraten in den letzten Jahren. Trotz technischer Fortschritte bleiben periinterventionelle Komplikationen wie die akute Nierenschädigung (AKI) ein Problem, welches das erwünschte Operationsergebnis negativ beeinflussen kann. Die AKI führt bei einem signifikanten Teil der Patienten zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit (2). Es ist von großer Wichtigkeit modifizierbare Risikofaktoren für eine postinterventionelle AKI zu identifizieren, um diese im Vorfeld auszuschalten. Eine adäquate klinische Versorgung der Patienten umfasst eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von Organschäden. Die sektorenübergreifende Informationsweitergabe bezüglich AKI ist ein wichtiger Bestandteil der Versorgungsqualität betroffener Patienten nach TAVI.

## 1.1. Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist in Deutschland die häufigste interventionspflichtige Herzklappenerkrankung im hohen Alter (3). Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz der Aortenklappenstenose zu (4), wobei diese in der Altersgruppe der > 80-Jährigen bei ca. 10 % liegt (5). Es wird zwischen drei Ursachen erworbener Herzklappenerkrankungen differenziert. Die kongenitale Aortenklappenstenose tritt meist aufgrund einer bikuspiden Aortenklappe bei jüngeren Menschen auf. Die rheumatische Aortenklappenstenose ist in Deutschland aufgrund früher Antibiotikagabe bei Streptokokkeninfektionen selten. Die häufigste Ursache für eine erworbene Aortenklappenstenose ist die Kalzifizierung einer trikuspidalen oder bikuspidalen Aortenklappe – Im Unterschied zu trikuspidalen kalzifizieren bikuspidale Aortenklappen früher (6). Der Entstehungsprozess einer Aortenklappenstenose ähnelt pathophysiologisch dem einer Atherosklerose. Die initiale Phase besteht aus einer aktiven Entzündungsphase, in der sich Fette am geschädigten Endothel anreichern, Makrophagen ansammeln und Proteine produziert werden (7). Aus dieser Aortenklappensklerose entsteht nach jahrzehntelanger asymptomatischer Ansammlung von Kalk eine kalzifizierende Aortenklappenstenose. Zunehmend werden die Taschenklappen rigide und nehmen an Größe zu, sodass sie den linken Ausflusstrakt des Ventrikels verengen und der Flussgradient zwischen Ventrikel und Aorta zunimmt (8, 9).

Patienten mit Aortenklappeneingriffen sind in der Regel multimorbide. Die häufigsten Begleiterkrankungen sind in Tabelle 1 aufgeführt (3).

**Tab. 1: Multimorbidität der Patienten mit isoliertem Aortenklappeneingriff (3)**

	<b>chirurgisch</b>	<b>endovaskulär</b>	<b>transapikal</b>
Adipositas (BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	32,7	25,3	23,3
Diabetes mellitus	23,4	32,4	35,3
Herzinsuffizienz NYHA III	52,4	68,8	69,6
Herzinsuffizienz NYHA IV	6,2	12,4	14,2
Früherer Herzinfarkt	5,4	13,8	22,1
Vorhofflimmern	10,6	30,3	30,5
Pulmonaler Hochdruck	16,1	52,3	43,6
Frühere PCI	9,3	32,9	36,1
Frühere Herzoperation	10,1	16,4	25,4

BMI = Body-Mass-Index, NYHA = New York Heart Association, PCI = Perkutane Koronarintervention  
Alle Angaben in Prozent

Eine Aortenklappenstenose kann medikamentös nicht effektiv behandelt werden. Eine kausale Therapie besteht entweder aus einem chirurgischen Aortenklappenersatz oder aus einer TAVI (10).

## **1.2. Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

Eine TAVI ist eine minimal-invasive, kathetergestützte Therapie einer schweren Aortenklappenstenose.

### **Prothesenmodelle**

#### *Edwards SAPIEN™ 3 Transcatheter Heart Valve*

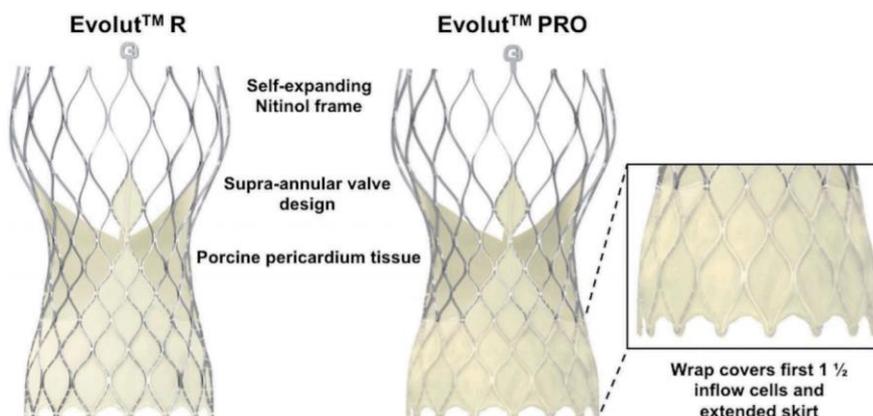
Die Edwards SAPIEN™ 3 Transkatheter-Herzklappe ist eine ballon-expandierende Klappe. Sie ist radiodicht und hat einen Kobalt-Chrom-Rahmen. In diesen Rahmen sind drei Klappensegel aus Rinderperikard eingenäht. Um den unteren Bereich der Herzklappe ist ein Schirm aus Polyethylenterephthalat gewickelt, um die Herzklappe zur Gefäßwand abzudichten. Die Klappe ist in vier verschiedenen Größen (20, 23, 26, 29 mm) verfügbar. Sie kann transfemorale (durch die Leistenarterie), transaortal (über die Hauptschlagader), sowie transapikal (über die Herzspitze) implantiert werden (11).



**Abb. 1: Edwards SAPIENT™ 3 Transkatheter Herzklappe, Copyright by Edwards Lifesciences (Nutzungsrechte vorliegend) (12)**

*Medtronic CoreValve™ Evolut™ R*

Die Medtronic CoreValve™ Evolut™ R ist eine selbstexpandierende Transkatheter-Aortenklappe (Bioprothese), die mithilfe eines EnVeo™ R-Katheters implantiert wird. Sie besteht aus einem selbstexpandierenden Nitinol-Geflecht, in welches die Herzklappe aus Schweineperikard eingenäht ist. Mit dem EnVeo™ R-Katheter ist es möglich die Herzklappe im Aortenklappenannulus freizusetzen, bei nicht korrekter Positionierung wieder aufzunehmen und neu zu positionieren. Die Medtronic CoreValve™ Evolut™ R ist in vier verschiedenen Größen (23, 26, 29, 34 mm) verfügbar und kann über einen transfemoralen, transaortalen oder einen transaxillären (über die Schlüsselbeinarterie) Zugangsweg implantiert werden. Diese Eigenschaften wurden bei der neuesten Herzklappe, der Medtronic CoreValve™ Evolut™ PRO, beibehalten, mit dem Unterschied, dass der untere Bereich (1,5 cm) zusätzlich mit Schweineperikard umwickelt ist. Diese zusätzliche Schicht soll die Herzklappe zur Gefäßwand besser abdichten, um paravalvuläre Insuffizienzen zu reduzieren (13).



**Abb. 2: Medtronic CoreValve™ Evolut™ R und CoreValve™ Evolut™ PRO, Copyright by Taylor & Francis (Nutzungsrechte vorliegend) (13)**

## **Indikationen einer TAVI**

Die Leitlinien der *European Society of Cardiology & European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (ESC/EACTS) zum Management von Herzklappenerkrankungen aus dem Jahre 2017 geben Empfehlungen zur Indikation eines chirurgischen Aortenklappenersatzes und einer TAVI bei Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko. Die Entscheidung, für welchen Patienten welches Therapieverfahren am besten geeignet ist, trifft ein klinikinternes multiprofessionelles Herzteam, bestehend aus erfahrenen Kardiologen, Kardiochirurgen, Anästhesisten und Radiologen aufgrund von zahlreichen Untersuchungsergebnissen. Auch der persönliche Wunsch des Patienten sollte in die Entscheidung einbezogen werden. Die Expertenmeinungen dürfen dabei von den Leitlinien abweichen, da zu wenig evidenzbasierte Daten im Feld der Herzklappenerkrankungen existieren und die klinische Entscheidungsfindung stets einen individuellen Charakter hat. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine TAVI bei Patienten, die ein Alter  $\geq 75$  Jahre erreicht haben, in ihrer Patientengeschichte bereits einen herzchirurgischen Eingriff vorweisen, sich in einem reduzierten Allgemeinzustand befinden (Gebrechlichkeit), und die in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, was eine Rehabilitation nach einer Prozedur erschweren könnte. Eine Risikoeinschätzung des Patienten geschieht anhand von Score-Systemen. Genutzt werden der *Society of Thoracic Surgeons/European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (STS/EuroSCORE) II und der logistische EuroSCORE I. Eine TAVI wird bei einem STS/EuroSCORE II  $\geq 4$  % und bei einem logistischen EuroSCORE I  $\geq 10$  % empfohlen. Risikofaktoren wie Folgeschäden einer Thoraxbestrahlung, Porzellanaorta, intakte Koronararterien-Bypässe beziehen die Score-Systeme in ihre Berechnung nicht ein. Daher werden diese zusätzlich aufgeführt und empfehlen eine TAVI. Eine TAVI wird außerdem empfohlen, wenn ein transfemorale Zugang möglich ist, der Patient keine Thoraxdeformation oder Skoliose aufweist und ein Patienten-Prothesen Missverhältnis (zu geringe Aortenklappenöffnungsfläche nach chirurgischem Klappenersatz, bezogen auf die Körpergröße des Patienten (14)) erwartet wird (15).

In einem Kommentar zu den Leitlinien (2017) zum Management von Herzklappenerkrankungen der ESC/EACTS nahm die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V./Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. (DGK/DGTHG) 2018 Stellung und passte die Empfehlungen aus dem Jahre 2017 der aktuellen Datenlage an. Da die TAVI dem chirurgischen Aortenklappenersatz bezüglich der Letalität nicht unterlegen war, wird bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko (Intermediär-/Hochrisiko) eine

TAVI dem chirurgischen Klappenersatz vorgezogen, wenn ein transfemorale Zugang möglich ist. Die Komplikationsrate eines akuten Nierenversagens, schweren Blutungen und neu auftretendem Vorhofflimmern lag beim chirurgischen Klappenersatz höher als bei der TAVI. Dagegen hatte die TAVI eine höhere Komplikationsrate bei vaskulären Komplikationen, Schrittmachernotwendigkeit und paravalvulären Insuffizienzen (16).

Aktuelle Studien wie die PARTNER-3-Studie und die EVOLUT Low-Risk-Studie verglichen erstmalig die TAVI mit einem chirurgischen Aortenklappenersatz in Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, die ein geringes Operationsrisiko aufwiesen. Die Ergebnisse der PARTNER-3-Studie zeigten, dass eine transfemorale ballon-expandierende Aortenklappenimplantation dem chirurgischen Aortenklappenersatz bezüglich Tod, Schlaganfall und Rehospitalisierung nach einem Jahr signifikant überlegen war. Keinen Unterschied gab es in vaskulären Komplikationen, Schrittmacherimplantationen und Aortenklappeninsuffizienzen (AI) (17). Die EVOLUT Low-Risk-Studie, die eine transfemorale selbstexpandierende Aortenklappenimplantation mit einem chirurgischen Aortenklappenersatz in Patienten mit einem geringen Operationsrisiko verglich, zeigte, dass die TAVI bezüglich der Endpunkte Tod und Schlaganfall nach zwei Jahren dem chirurgischen Aortenklappenersatz nicht unterlegen war. Nach 30 Tagen war der Anteil von Patienten mit AKI und Vorhofflimmern in der TAVI-Gruppe geringer, jedoch die Rate an AI und Schrittmacherimplantationen höher im Vergleich zu den konventionell chirurgisch operierten Patienten (18).

Diese neuen Daten zeigten, dass bei Patienten  $\geq 70$  Jahren ein geringes Operationsrisiko allein nicht mehr entscheidend für einen chirurgischen Aortenklappenersatz sein kann. Allerdings gibt es immer noch wenige Daten zur Langzeithaltbarkeit der Klappenprothesen (19). Es ist unbekannt, wie sich Komplikationen nach einer TAVI, wie beispielsweise paravalvuläre Insuffizienzen, erhöhte Schrittmacherrate und AKI, auf diese Patientengruppe auswirken (20).

### **Periinterventionelle Komplikationen der TAVI**

Die häufigsten Komplikationen der endovaskulären TAVI waren im Jahre 2016 die intraprozeduralen Komplikationen (Tab. 2).

**Tab. 2: Komplikationen bei isolierten Aortenklappeneingriffen (21)**

<b>Komplikation</b>	<b>chirurgisch</b>	<b>endovaskulär</b>	<b>transapikal</b>
Intraprozedurale Komplikation	1,2 (0,9)	7,4 (6,4)	2,5 (3,1)
Reanimation	2,4 (2,3)	2,0 (2,6)	3,5 (4,4)
Herzinfarkt	0,4 (0,4)	0,2 (0,4)	0,4 (0,3)
Niedrige Auswurffraktion	3,9 (4,1)	1,7 (1,9)	3,5 (4,2)
Arterielle Gefäßkomplikation	1,2 (0,7)	7,1 (8,5)	1,8 (1,8)
Post-operative Dialyse	5,0 (4,5)	3,0 (3,4)	7,3 (8,2)
Neurologisch	1,2 (1,2)	1,4 (1,4)	1,1 (1,2)

Komplikationsrate in Prozent der Jahre 2016 (2015)

#### *Paravalvuläre Insuffizienz*

Eine paravalvuläre Insuffizienz ist eine häufige Komplikation nach einer TAVI. Die TAVI wird auch bei einem stark verkalkten Aortenklappenannulus in diesen eingesetzt, ohne die Kalkablagerungen vorher zu entfernen. Aufgrund dieser fehlenden Abdichtung können Lecks zwischen der Bioprothese und dem Aortenklappenannulus entstehen (22).

#### *Atrioventrikuläre Überleitungsstörung*

Eine weitere häufige Komplikation nach TAVI ist eine atrioventrikuläre Überleitungsstörung, die eine Schrittmacherimplantation notwendig macht. Gründe für diese Komplikation können bereits vorhandene Reizleitungssystemstörungen bei dem Patienten sein oder auch direkte Schädigungen des Atrioventrikulärknotens während der Prozedur (23).

#### *Gefäßkomplikationen*

Gefäßkomplikationen können unmittelbar nach oder während der Prozedur auftreten. Obwohl die Durchmesser der Katheter mit der Zeit kleiner geworden sind und die Ärzte erfahrener, sind vaskuläre Komplikationen nach wie vor häufig. Gründe für Gefäßkomplikationen können immer noch technische Aspekte der Prozedur und die Multimorbidität der Patientengruppe, die durch stark verkalkte Gefäße anfälliger für Komplikationen sind, sein (24).

Schwere intrainterventionelle Komplikationen wie die Okklusion der Koronarostien, eine Anulusruptur oder Aortendissektion sind selten, aber mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden (25, 26).

### *Neurologische Komplikationen*

Im Durchschnitt erleiden etwa 5 % der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach TAVI einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) (27, 28). Neu aufgetretenes Vorhofflimmern scheint neben chronischer Niereninsuffizienz (CNI) der stärkste Risikofaktor für das Auftreten von Schlaganfällen und TIA zu sein (29). Durch das Durchführen des Katheters durch die verkalkten Gefäße des Patienten kann atherosklerotisches Material abgelöst werden, welches als Embolus fungiert (30).

### *Akute Nierenschädigung*

Auch die Nierenfunktion kann durch eine TAVI beeinträchtigt werden. Die Entwicklung einer AKI nach einer TAVI hat Kurz- und Langzeitfolgen für den Patienten (31).

## **1.3. Akute Nierenschädigung**

### **Definition**

Die AKI zeichnet sich durch einen rapiden Abfall der exkretorischen Nierenfunktion aus. Sie hält zumeist über Tage an und zeigt sich - zumindest partiell - funktionell reversibel (gemessen anhand eines Abfalls im Serumkreatinin). Aufgrund der verschlechterten Nierenfunktion reichern sich harnpflichtige Substanzen im Blut an, die normalerweise über die Niere ausgeschieden werden. Außerdem kann es zu einer verminderten Urinausscheidung und zu einer Störung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes kommen (6, 32, 33).

### **Diagnose und Schweregrad**

Die Diagnose AKI erfolgt entsprechend der konsentierten *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Guidelines* (KDIGO) und wird in drei Schweregrade eingeteilt. Dabei wird alternativ ein Anstieg im Serumkreatinin oder ein Abfall in der Urinausscheidung berücksichtigt (34) (ausführlicher in Material und Methodik 2.5).

### **Inzidenz**

Die Inzidenz einer AKI bei hospitalisierten Patienten liegt nach den aktuellen Diagnosekriterien zwischen 8-17 % (35, 36). Bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (ITS) wurde eine Inzidenz einer AKI von 32 % in der Literatur beschrieben (37). Ein Review aus dem Jahre 2017 zeigte eine AKI-Inzidenz nach TAVI von 14,4 % auf (38).

## **Klinik**

Da die Symptomatik der AKI unspezifisch ist, dominieren die Symptome der Grunderkrankung. Die Oligurie gilt hierbei als Leitsymptom, wobei sie auch fehlen kann. Die AKI kann in drei Phasen gegliedert werden. Die erste Phase wird durch die Symptomatik der Grunderkrankung bestimmt. Die Nierenfunktion zeigt sich dabei noch normal. Mit fortschreitender Nierenfunktionsabnahme steigen die Retentionsparameter im Blut an und es kommt zu verminderter Harnausscheidung, Elektrolytstörungen wie Hyperkaliämie, Anzeichen von Überwässerung wie Lungenödem oder peripheren Ödemen, Urämie und metabolischer Azidose. In der Erholungs- oder polyurischen Phase nimmt die Urinausscheidung wieder zu. Da die Konzentrationsfähigkeit der Niere noch vermindert ist, kann es zu einem großen Verlust von Wasser, Natrium und Kalium kommen (6).

## **Pathophysiologie**

Im fortgeschrittenen Alter sind bereits 30-50 % der Glomeruli geschädigt und die verbliebenen überwiegend sklerosiert. Der renale Blutfluss ist reduziert. Die AKI nach TAVI entwickelt sich durch eine Kombination aus prärenalen Komponenten zum Beispiel durch Hypovolämie, Blutungen, vermindertes Herzzeitvolumen und Vasokonstriktion sowie intrarenale, nephrotoxische Einflussfaktoren (z. B. Kontrastmittel), die zu renaler Ischämie und akuter tubulärer Nekrose führen können (39).

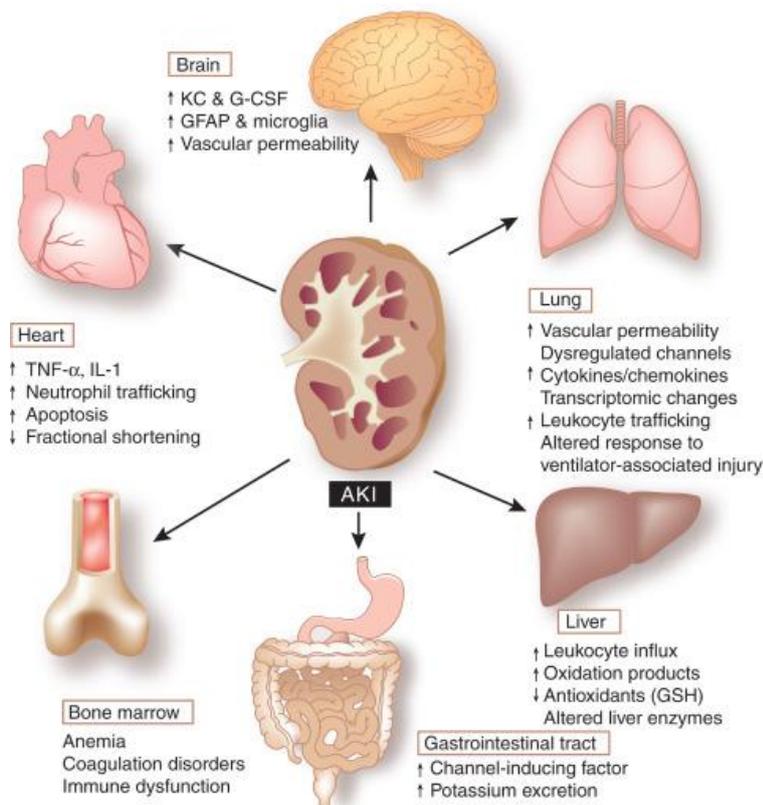
## **Ätiologie und Risikofaktoren**

Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und eine chronische Herz- und Niereninsuffizienz gelten als klassische Risikofaktoren für eine AKI (40-42). Eine renale Ischämie, ausgelöst durch vasokonstriktive Medikamente, Kontrastmittel, Hypotension, bedingt durch eine Sepsis oder Blutverlust, können zu einer AKI führen (43). Nephrotoxische Substanzen (z. B. durch Kontrastmittel) und das Risiko von Mikroembolien, verursacht durch Kathetertechnik und intrainterventionelle Hypotension (z. B. durch Tachykardiales Pacing), können potenzielle Auslöser einer AKI nach TAVI sein (44).

## Verlauf

### Renale / Extrarenale Komplikationen

Eine AKI führt zu zahlreichen Komplikationen, die durch eine gestörte Flüssigkeitsausscheidung, Elektrolytstörungen, Retention von harnpflichtigen Substanzen und hormonellen Störungen bedingt sind. In der oligurischen/anurischen Phase kann es zur Gewichtszunahme, Pleuraergüssen und zum Lungenödem kommen. Elektrolytstörungen wie die Hyperkaliämie können Herzrhythmusstörungen auslösen. Weitere Symptome wie Enzephalopathie, Verwirrtheit, Koma, Perikarditis und eine Blutungsneigung können aufgrund der Urämie entstehen. Eine Anämie und Hypokalziämie resultieren aus einem Mangel an Erythropoetin und Vitamin D. Eine weitere Komplikation ist die metabolische Azidose (45, 46). Die AKI ist ein Syndrom mit extrarenalen Komplikationen. Akut geschädigte Nieren können als auslösender oder unterhaltender Faktor eines Organdysfunktionssyndroms fungieren. Organschäden können am Gehirn, an der Lunge, der Leber, dem Magen-Darm-Trakt, dem Knochenmark und dem Herzen entstehen (Abb. 3). Ein pathophysiologischer Schlüsselmoment in der Entwicklung einer akuten Lungenschädigung in Folge einer AKI ist die Neutrophilen-Infiltration in das Lungengewebe, welche eine Inflammation und Ödembildung verursacht (47). Aufgrund einer Immundysfunktion bei AKI können Infektionen entstehen (48).



**Abb. 3:** AKI-induzierte extrarenale Komplikationen, Copyright by Elsevier (Nutzungsrechte vorliegend) (47)

Es hat sich gezeigt, dass bereits ein leichter Anstieg des Serumkreatinins nach herzchirurgischen Eingriffen, einen negativen Einfluss auf die Mortalitätsrate hat (49). Auch kurze AKI-Episoden vor vollständiger Nierenfunktionserholung zeigten höhere Inzidenzen von CNI, kardiovaskulären Ereignissen und eine höhere Mortalitätsrate (50). Die AKI ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CNI, für eine terminale Niereninsuffizienz und für die Mortalität (51-53). Bis zu 70 % der Patienten entwickeln nach einer AKI eine CNI (54).

Fehlende Informationsweitergabe und Untertherapie können schwerwiegende Auswirkungen auf die Patienten haben. Eine nicht behandelte AKI kann zu diversen Komplikationen bis hin zu einer erhöhten Sterblichkeit führen (55, 56).

#### **1.4. Fragestellung**

Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es, das Auftreten einer AKI nach TAVI zu quantifizieren und zu charakterisieren. Zunächst sollte die Inzidenz einer AKI gemäß aktueller KDIGO-Leitlinie nach elektiver TAVI bestimmt werden. Unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer AKI und ihr Einfluss auf die Krankenhausletalität sollten ermittelt werden. Anhand von im Entlassbrief kodierten Diagnosen sollte weiterhin die Häufigkeit der sektorenübergreifenden Informationsweitergabe der AKI untersucht werden. Die Qualität der AKI-Versorgung sollte in Form von fachspezifischen Konsilen, Informationen zur AKI im Entlassbrief, Diurese- und Gewichtsdocumentation evaluiert werden. Mittelfristig soll unsere Studie prospektive Untersuchungen mit dem Fokus auf modifizierbare Einflussfaktoren der AKI nach TAVI generieren und langfristig zur Prävention einer AKI Entstehung nach TAVI beitragen.

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Literaturrecherche

Zur Einarbeitung in den aktuellen Stand der Wissenschaft wurde eine systematische Literaturrecherche in den Online-Datenbanken Pubmed, Livivo, UpToDate und Google Scholar vorgenommen. In diesen Datenbanken wurde nach den Schlagwörtern „AKI“, „acute kidney injury“, „acute renal failure“, „acute renal insufficiency“, „renal failure“, „kidney failure“, „acute renal disease“, „acute renal injury“, „akute Nierenschädigung“, „akute Niereninsuffizienz“, „akutes Nierenversagen“, „ANV“, „Nierenversagen“, „Nierenfunktionsstörung“, „AND“, „OR“, „TAVI“, „transcatheter aortic valve implantation“, „TAVR“, „transcatheter aortic valve replacement“, „transkatheter Aortenklappenimplantation“, „transkatheter-geführte Aortenklappenimplantation“, „transkatheter-Aortenklappenersatz“ gesucht. Darüber hinaus wurde eine Buchrecherche mithilfe von Fachbüchern durchgeführt, um eine weitreichende Übersicht zu gewinnen. Der Zeitraum, aus welchem die Artikel stammen, ist von 1997 – 2019 anzugeben.

### 2.2. Studiendesign

In einer retrospektiven Single-Center-Studie wurden die Daten von insgesamt 811 konsekutiven Patienten ausgewertet. Diese Patienten wurden von Januar 2017 bis Dezember 2018 zur Versorgung mit einer TAVI auf die kardiologische Station des Immanuel Klinikums Bernau, Herzzentrum Brandenburg – Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) aufgenommen. Die AKI wurde entsprechend der KDIGO-Leitlinien definiert. Variablen zu Komorbiditäten, klinischen Verlauf, periinterventionellen Komplikationen und zum Verlauf der Nierenfunktion wurden erhoben. In einer multivariaten Analyse bestimmten wir Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI und die Krankenhausletalität. In der vorliegenden Beobachtungsstudie orientierten wir uns an den Empfehlungen des *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)-Statements (57). Die retrospektive Datenerhebung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Brandenburg genehmigt (E-01-20190322).

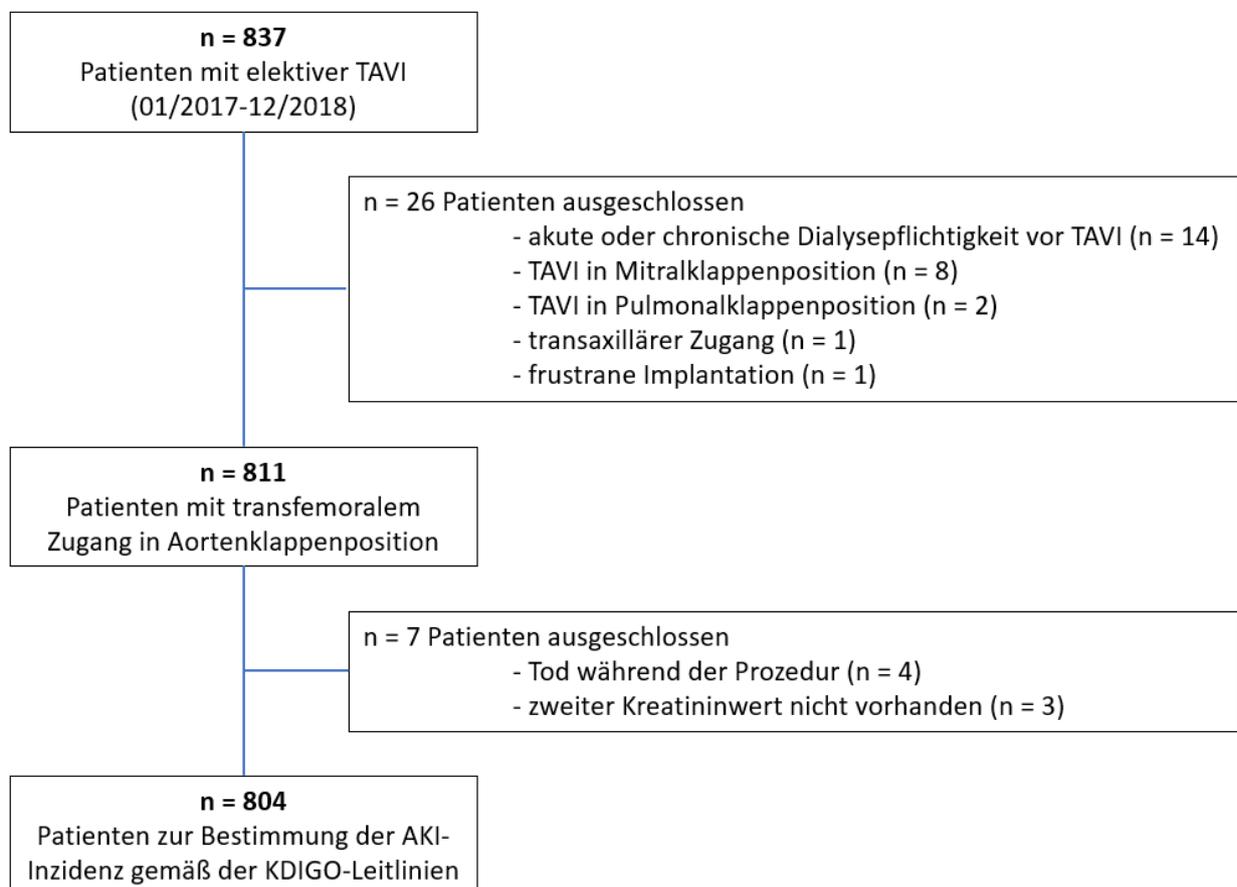
## 2.3. Patientenkollektiv

### Einschlusskriterien

In die Studie wurden konsekutiv die Patienten eingeschlossen, die für eine TAVI geplant und für einen transfemorale Zugang geeignet waren. Die TAVI sollte in Aortenklappenposition implantiert werden.

### Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterium galten eine akute oder chronische Dialysepflichtigkeit sowie die Positionierung der Klappenprothese außerhalb der Aortenklappe (Abb. 4).



**Abb. 4: Patientenfluss durch die Studie**

TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, AKI = akute Nierenschädigung, KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2017 bis zum 31.12.2018 wurden am Immanuel Klinikum Bernau, Herzzentrum Brandenburg – Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) Daten von Patienten erhoben, die sich einer transfemorale

Aortenklappenimplantation (TF-TAVI) unterzogen. Von ursprünglich 837 Patienten, die für eine TAVI geplant waren, wurden insgesamt 26 Patienten von der Studie ausgeschlossen. Von diesen 26 Patienten wurde acht Patienten eine TAVI-Prothese in Mitralklappenposition, zwei Patienten eine TAVI in Pulmonalklappenposition und einem Patienten die TAVI über einen transaxillären Zugangsweg implantiert. Bei einem Patienten war die TAVI zwar geplant, wurde schließlich jedoch nicht durchgeführt. 14 Patienten mussten aufgrund einer bereits vor dem Eingriff bestehenden Dialysepflichtigkeit von dieser Studie ausgeschlossen werden. Zur Diagnosestellung einer AKI mussten weitere sieben Patienten aufgrund fehlender Kreatininwerte nach TAVI oder wegen eines unmittelbaren Todes nach der Prozedur ausgeschlossen werden. Die Gesamtkohorte der Patienten, bei welchen die Nierenfunktion nach TAVI bestimmt werden und damit die Diagnose AKI verifiziert werden konnte, lag bei 804 Patienten.

## **2.4. Datenerhebung**

Die Patientendaten wurden manuell anhand der Patientenakten des stationären Aufenthaltes, der Implantationsberichte, der Laborbögen, der Pflegeberichte und der ambulant angefertigten Berichte aus der Nachsorge bzw. aus den Patientenakten der Rehospitalisierung erhoben. Weitere Informationen konnten mit der elektronischen Datenbank SAP, einem Krankenhausinformationssystem, ergänzt werden. Die Laborwerte aus den entsprechenden Laborbögen (Kreatinin, CKD-EPI-GFR, Kalium, pH-Wert) wurden zur weiteren Verwendung anhand von Definitionen und Klassifikationen analysiert.

### **Laborwerte**

- Kreatininwert in  $\mu\text{mol/l}$  präinterventionell am Tag der Aufnahme sowie postinterventionell an den Tagen 1 bis 7, sofern vorhanden
- Kreatininwert in  $\mu\text{mol/l}$  am Tag der Entlassung
- CKD-EPI-GFR in  $\mu\text{mol/l}$  präinterventionell am Tag der Aufnahme, am Tag der Entlassung sowie postinterventionell bei Nachkontrolle bzw. zum Zeitpunkt einer Rehospitalisierung
- Kaliumwerte  $> 5,5 \text{ mmol}$
- pH-Werte  $< 7,35$

Die Laborwerte wurden aus den entsprechenden Laborbögen der Patienten entnommen. Wenn am selben Tag zwei Laborbögen erstellt wurden, wurde nur der erste verwendet.

## Demographische Daten

- Geschlecht: Männer/Frauen
- Alter in Jahren (zum Zeitpunkt der TAVI)
- Größe, Gewicht: zur Errechnung des Body-Mass-Indexes (BMI)
- Adipositas (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)

Aus der Größe und dem Gewicht konnte der BMI wie folgt errechnet werden:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Zeigten die Daten einen BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> auf, wurde der Patient als adipös eingestuft (58).

## Komorbiditäten

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Aufnahme chronische Niereninsuffizienz\* (CNI), Stadium 3a-5
- Diabetes mellitus Typ 2 (insulinpflichtig/orale Medikation)
- Perkutane Koronarintervention (PCI)
- Maligne onkologische Vorerkrankungen
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Schrittmacher vor TAVI
- Koronararterien-Bypass (CABG)
- Psychische Vorerkrankungen (Demenz, Depression, psychiatrische Erkrankungen)
- Hypertensive Herzerkrankung
- Operativer Klappenersatz

Die Komorbiditäten, die bereits bestehende Diagnosen des Patienten waren, wurden aus der Patientenakte extrahiert.

\*CKD-EPI-GFR wurde als Laborparameter erhoben und zur Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz weiterverwendet. Dabei wurde eine eGFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Stadium 3a-5) als chronisch niereninsuffizient definiert.

## **Herzerkrankung**

- NYHA-Klasse (I, II, III, IV)
- Logistischer EuroSCORE I in %
- Ejektionsfraktion vor und nach TAVI in %

Zur Ermittlung des Schweregrades der Herzinsuffizienz wurde die NYHA-Klasse aus den Patientenakten extrahiert. Diese wurde vom Krankenhauspersonal anhand der NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz bestimmt. Der logistische EuroSCORE I dient zur Risikoeinschätzung vor einer Herzoperation (59). Die Ejektionsfraktion vor und nach der TAVI konnte aus den Patientenakten (Echokardiographie-Befund) erfasst werden. Dabei wurden bei Spektrum-Angaben die jeweils höheren Werte erfasst.

## **Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung**

- Gabe von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin 1-Rezeptorantagonisten (AT1-Blocker) während des stationären Aufenthaltes
- Antibiotikagabe (außerhalb der periinterventionellen Standardgabe)
- Gabe von Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) während des stationären Aufenthaltes
- Auftreten einer Infektion oder Sepsis/Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)
- Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) vor TAVI
- Gabe von EK während des stationären Aufenthaltes

Vorab wurden diese Faktoren entsprechend der aktuellen Datenlage in der Literatur als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach TAVI eingestuft. Medikamente, die Patienten nur bei Bedarf einnahmen, wurden nicht erfasst. Da alle Patienten nach TAVI mit einer Endokarditisprophylaxe versorgt wurden, erfolgte nur die Dokumentation der Antibiotika, die aufgrund einer bestehenden Infektion oder eines Verdachtes einer Infektion gegeben wurden. Es konnten nur diagnostizierte Infektionen und Septitiden/Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) erfasst werden. Das Krankheitsbild einer SIRS ähnelt dem einer Sepsis, jedoch lässt sich bei dieser keine Infektion nachweisen. Da es sich bei beiden Erkrankungen um eine schwere Begleiterkrankung handelt, wurden sie zusammengefasst betrachtet und gleichzeitig von dem Parameter der Infektion separiert. Da die Änderungen der

Sepsis-3-Kriterien im Jahre 2014 zu Unstimmigkeiten in der medizinischen Fachwelt geführt haben, wurde in der statistischen Auswertung dieser Arbeit auf eine Trennung von SIRS und Sepsis als Infektion verzichtet (60). Es wurde erfasst, ob den Patienten prä- bzw. postinterventionelle EK appliziert wurden, jedoch nicht, welche Anzahl an EK sie bekamen.

### **Intrainterventionelle Angaben**

- Selbstexpandierende Klappen (Medtronic CoreValve™ Evolut™, NVT Allegra™, Boston Scientific ACURATE neo™, Abbott Portico™)
- Ballon-expandierende Klappen (Edwards SAPIENT™)
- Tachykardiales Pacing
- Vordilatation
- Nachdilatation
- Kontrastmittelmenge in ml
- Valve-in-Valve (ViV)
- Schwere intrainterventionelle Komplikationen
- EK

Die intrainterventionellen Angaben konnten aus den Implantationsberichten ermittelt werden. Der Standard der kardiologischen Station des Immanuel Klinikums Bernau, Herzzentrum Brandenburg – Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) für eine nephroprotektive Infusionstherapie ist die prä- und postinterventionelle Gabe von Vollelektrolytlösung (Jonosteril® Infusionslösung) bei Eingriffen mit Kontrastmittelexposition bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Die meisten chirurgischen Aortenklappen sind biologische Aortenklappen, nicht mehr mechanische. Diese biologischen Aortenklappen degenerieren schneller, was zu einer erneuten Stenose oder Insuffizienz führen kann. Eine Valve-in-Valve-Implantation (ViV) beschreibt den Fall der Reoperation, wenn eine TAVI in eine chirurgische Aortenklappen gesetzt und diese so verdrängt wird (61). Schwere intrainterventionellen Komplikationen waren Ventrikelperforationen, Perikardergüssen mit hämodynamischer Relevanz und Aortendissektionen.

## **Postinterventionelle Komplikationen**

- Auftreten renaler und kardialer Komplikationen (gesamt) während des stationären Aufenthaltes
  - Hyperkaliämie (Kalium > 5,5 mmol/l)
  - Azidose (pH < 7,35)
  - Lungenödem/Pleuraerguss
  - periphere Ödeme
- Relevantes Hämatom
- Schrittmachernotwendigkeit nach TAVI
- Postrenale Abflussstörung (urologische Ursachen)
- Kardiale Dekompensation
- Leistenkomplikationen (arteriovenöse Fistel, Aneurysma, Leistennachblutung, muskuläre Einblutungen)
- EK
- Postinterventionelles Delir
- Schlaganfall
- Leistenkomplikation, therapiert mit Stent
- Hypovolämie (Exsikkose)
- Septischer/hämorrhagischer/kardiogener Schock

Die postinterventionellen Komplikationen konnten aus den Pflege- und Implantationsberichten, Laborbögen, Sonographiebefunden und aus den Diagnosen der Epikrisen der Entlassbriefe ermittelt werden. Die postrenalen Abflussstörungen setzten sich aus urologischen Ursachen (benigne Prostatahyperplasie, Harnstau, Harnverhalt) zusammen. Es wurden nur diagnostizierte Schlaganfälle erfasst, der Verdacht auf einen Schlaganfall wurde nicht dokumentiert.

## **Verweildauer**

- Aufnahme- und Entlassungsdatum des stationären Aufenthaltes
- Aufenthaltsdauer auf der Intermediate Care Station in Tagen
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Tagen
- Aufnahme- und Entlassungsdatum einer Rehospitalisierung am Immanuel Klinikum Bernau

Die Hospitalisierungsdauer wurde mithilfe einer Formel in Excel berechnet, da Aufnahme- und das Entlassungsdatum des jeweiligen Patienten bekannt waren. Die Verweildauer der Patienten auf der Intermediate Care Station (IMC) sowie der Intensivstation (ITS) wurden händisch ausgezählt. Auch unvollendete Tage wurden mitgezählt. Die Rehospitalisierungsrate (innerhalb von sechs Monaten) beinhaltet jene Patienten nicht, die Ende des Jahres 2018 im Immanuel Klinikum hospitalisiert waren, da die Datenerhebung bis Mitte des Jahres 2019 erfolgte. Die Rehospitalisierungsrate nach 30 und 90 Tagen berücksichtigte alle Patienten (n = 811).

### **Versorgungsqualität bei akuter Nierenschädigung**

- Diuresedokumentation
- Gewichtsdocumentation
- Kodierung einer akuten Nierenschädigung (ICD 10: N17.9)
- Informationen zu einer AKI im Entlassbrief
- Nephrologisches Konsil zu einer AKI

Die Information einer Kodierung nach ICD-10 einer akuten Nierenschädigung wurde aus dem Entlassbrief entnommen.

### **Entlassstatus**

- Verstorben im Krankenhaus
  - am Tag der Implantation
  - während des Krankenhausaufenthaltes
- Rehabilitation gesamt
  - Anschlussrehabilitation (Kardiologie, Neurologie)
  - Geriatrische Anschlussheilbehandlung
- Patient lehnt Rehabilitation ab – nach Hause/Pflegeheim
- Verlegung in ein anderes Krankenhaus

Ein Standard des Immanuel Klinikums Bernau ist es, den Patienten nach einer TAVI eine Rehabilitationseinrichtung zu empfehlen. Patienten, die nach dem Eingriff bewegungseingeschränkt und multimorbide sind, wird eine geriatrische Anschlussheilbehandlung empfohlen. Den anderen Patienten wird eine kardiologische oder neurologische Anschlussrehabilitation empfohlen.

## 2.5. Definitionen und Klassifikationen

### Akute Nierenschädigung

Die innerhalb von sieben Tagen nach TAVI verfügbaren Kreatininwerte wurden auf der Basis der KDIGO-Leitlinien auf eine AKI und ihre Stadieneinteilung überprüft. Für die AKI-Diagnose wurde nur das Serumkreatinin als Kriterium, nicht jedoch die Diurese herangezogen (62). Die Stadieneinteilung ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tab. 3: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung (34)**

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$ ) oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-Fache des Ausgangswertes	$< 0,5$ ml/kg KG/h für 6-12 h
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-Fache des Ausgangswertes	$< 0,5$ ml/kg KG/h für $\geq 12$ h
3	Anstieg auf das $\geq 3,0$ -Fache des Ausgangswertes oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 $\mu\text{mol/l}$ ) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten unter 18 Jahren Abnahme der eGFR auf $< 35$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	$< 0,3$ ml/kg KG/h für $\geq 24$ h oder Anurie für $\geq 12$ h

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

### Chronische Niereninsuffizienz

Die KDIGO-Leitlinien definieren eine CNI als eine Abnormalität der Nierenstruktur und Nierenfunktion, die länger als drei Monate anhält und mit einem subjektiven Krankheitsgefühl einhergeht. Die CNI wird in sechs Stadien eingeteilt (1-5). Dabei handelt es sich bei Stadium 1 und 2 um eine Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion bzw. leicht verminderter eGFR (Stadium 2). Stadien 3a-5 (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) werden als CNI definiert (63). In unserer Studie wurde zur Bestimmung der CNI die CKD-EPI-GFR aus den Laborbögen und der Anamnesedokumentation, die bei der Patientenaufnahme erstellt wurden, extrahiert. Wir definierten eine eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Stadium 3a-5) als chronisch niereninsuffizient. Es wurde angenommen, dass sich die Patienten bei Aufnahme in einem „steady state“ bezüglich der Nierenfunktion befunden haben, da sie zu einer elektiven TAVI einbestellt wurden (Tab. 4).

**Tab. 4: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (63)**

CKD-EPI-GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium	Nierenfunktion
> 90	1	Normal
60-89	2	Milde Funktionseinschränkung
45-59	3a	Milde-moderate Funktionseinschränkung
30-44	3b	Moderate Funktionseinschränkung
15-29	4	Schwere Funktionseinschränkung
< 15	5	Nierenversagen

CKD-EPI-GFR = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Glomeruläre Filtrationsrate

### **Serumkreatinin**

Das Serumkreatinin ist der am häufigsten genutzte Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion im klinischen Alltag (64). Es wird durch extrarenale Faktoren beeinflusst wobei ein Anstieg im Serum erst bei einer ca. 50 prozentigen Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (kreatininblinder Bereich) sichtbar wird.

### **Glomeruläre Filtrationsrate**

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gilt als bester klinischer Parameter zur Bewertung der Nierenfunktion. Klinisch wird er für die Diagnostik und zur Therapieplanung herangezogen. Kreatinin ist aufgrund des kreatininblinden Bereichs und der Beeinflussbarkeit durch extrarenale Faktoren kein verlässlicher Biomarker. Dennoch wird er am häufigsten zur Abschätzung der GFR genutzt (65), da mit verlässlicheren Markern wie Inulin oder Cystatin C ein hoher Kostenfaktor und erheblicher Zeitaufwand verbunden ist (66).

### **CKD-EPI-GFR**

Es existieren verschiedene Formeln, die genutzt werden können, um eine geschätzte GFR (eGFR), basierend auf dem Kreatininwert zu berechnen. Wir erhoben in unserer Studie die *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI-GFR), da es sich bei dieser Formel um die genaueste Schätzung einer GFR handelt (67). Es zeigte sich, dass diese Formel eine höhere Genauigkeit bei einer GFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwies, als die ältere *Modification of Diet Renal Disease* (MDRD)-Formel (68).

## **Nierenfunktionserholung**

Eine Nierenfunktionserholung wird in den KDIGO-Leitlinien nicht definiert. Da es wegen der fehlenden Dokumentation der Kreatininwerte in dem ambulanten Sektor schwierig ist einen Kreatininbasiswert bereits vor Krankenhausaufnahme zu erheben, haben wir den Aufnahmekreatininwert als Basiskreatininwert festgelegt. Dieser Wert befindet sich zeitlich noch vor der geplanten TAVI. Somit sind Einflussfaktoren des Krankenhausaufenthaltes auszuschließen. Eine plausible Definition einer Nierenfunktionserholung nach einer AKI ist ein Abfall des Serumkreatinins. Dabei ist zu differenzieren, in wie weit sich das Serumkreatinin wieder dem Basiskreatininwert angleicht. Daher entschieden wir uns die Nierenfunktionserholung in drei Stadien einzuteilen: in eine vollständige, eine partielle und in keine Nierenfunktionserholung. In den drei Definitionen verglichen wir den Basiskreatininwert bei Krankenhausaufnahme mit dem Kreatininwert zum Zeitpunkt der Entlassung.

1. Bei einer vollständigen Nierenfunktionserholung durfte der Kreatininwert zur Entlassung maximal 10 % über dem Basiskreatininwert bei Krankenhausaufnahme liegen.
2. Bei einer partiellen Nierenfunktionserholung durfte der Kreatininwert zur Entlassung maximal 10-50 % über dem Basiskreatininwert bei Krankenhausaufnahme liegen.

Wurden die Kriterien der ersten beiden Definitionen nicht erfüllt, bestand keine Nierenfunktionserholung.

## **Nierenfunktion nach Krankenhausentlassung**

Zur Bestimmung der Nierenfunktion zum Zeitpunkt einer möglichen Rehospitalisierung bzw. im Rahmen eines ambulanten Kontrollbesuchs im Klinikum wurde die CKD-EPI-GFR aus den Laborbögen der Rehospitalisierung bzw. der ambulanten Nachkontrolle erhoben und in ein Stadium der CNI eingestuft. Um eine Progression der CNI festzustellen, haben wir die Stadien der CNI bei Aufnahme mit denen der CNI bei Rehospitalisierung/Nachkontrolle verglichen.

## **Logistischer EuroSCORE I, EuroSCORE II und STS**

Der EuroSCORE dient zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos nach herzchirurgischen Eingriffen und wird mithilfe eines Onlineportals errechnet (69). Dabei ist der EuroSCORE II die erneuerte Version des logistischen EuroSCORE I (70). Eine weitere Klassifikation zur Bestimmung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos nach herzchirurgischen Eingriffen ist der STS-Score

(71). Die ESC/EACTS 2017 Leitlinien empfehlen eine TAVI bei Patienten mit einem errechneten logistischen EuroSCORE I  $\geq 10$  %, STS/EuroSCORE II  $\geq 4$  %. Dabei ist zu beachten, dass der logistische EuroSCORE I die 30-Tages-Mortalität überschätzt (15), während mithilfe des EuroSCORE II eine verlässlichere Risikoeinschätzung gelingt (72). Zuvor genannte Risikofaktoren (1.2. Indikationen der TAVI) beziehen die Score-Systeme in ihre Berechnung nicht ein. Durch diese kann eine TAVI indiziert sein, obwohl der Patient einen niedrigeren EuroSCORE (als oben angegeben) aufweist.

## **2.6. Prozedurablauf der TAVI**

Das Immanuel Klinikum Bernau zählt innerhalb Deutschlands zu den sogenannten „High Volume“-Zentren mit hohen TAVI-Fallzahlen. Das Ärzteteam der Kardiologie und der Herzchirurgie verfügt somit über viel Erfahrung im Umgang mit dieser Prozedur. In den von uns untersuchten Jahren 2017 und 2018 wurden jeweils über 400 Transkatheter-Aortenklappen implantiert. Dabei waren die am häufigsten verwendeten Klappentypen die CoreValve™ Evolut™ R, eine selbstexpandierende Aortenklappe, sowie die Edwards SAPIENT™ 3, eine ballon-expandierende Aortenklappe. Daher findet die folgende Prozedurbeschreibung anhand dieser beiden Klappentypen statt. Eine TAVI kann in routinierten Kliniken mit zwei Operateuren, zwei Operationstechnischen Assistenten und einem Anästhesisten erfolgen. Wegen möglicher schwerwiegender Komplikationen müssen ein Herzchirurg sowie ein Ultraschallgerät zur Echokardiographie im Notfall verfügbar sein (73). Die TAVI im Immanuel Klinikum Bernau wird üblicherweise unter Lokalanästhesie vollzogen. Elektroden werden über die Halsvene im rechten Ventrikel platziert und mit einem temporären Schrittmacher, der außerhalb des Körpers liegt, verbunden. Vor Implantation der Bioprothese wird evaluiert, ob eine Vordilatation mittels Ballon-Aortenklappenvalvuloplastie (BAV) durchgeführt wird, um die native stenosierte Aortenklappe vorzudehnen und somit Platz für die Bioprothese zu schaffen. Während dieser Vordilatation muss mithilfe des temporären Schrittmachers eine kurzzeitige, kontrollierte Asystole (180 bpm) erzeugt werden, ein sogenanntes Tachykardiales Pacing. Der häufigste Zugangsweg des Katheters, mit welchem die Bioprothese zum Aortenklappenannulus geführt wird, erfolgt retrograd über die Arteria femoralis communis. Die ballon-expandierende Bioprothese wird mittels Katheter zum Aortenklappenannulus geführt und dort während eines Tachykardialen Pacings mittels steigendem Inflationsdruck in den Aortenklappenannulus hineingepresst. Die selbstexpandierende Bioprothese wird mittels Katheter zum

Aortenklappenannulus vorgeschoben und an korrekter Position herausgedreht (74). Aufgrund des selbstexpandierenden Nitinol-Geflechts (Formgedächtnismetall) entfaltet sich diese Herzklappe selbst und drückt sich in den Aortenklappenannulus (75). Ist die Positionierung nicht zufriedenstellend, kann diese Bioprothese zurückgezogen und neu platziert werden. Dies kann ohne ein Tachykardiales Pacing am schlagenden Herzen geschehen. Sollte nach erfolgter Implantation der Bioprothese eine signifikante paravalvuläre Insuffizienz bestehen, kann mithilfe einer BAV nachdilatiert werden, um das Prothesengerüst maximal zu entfalten und somit die paravalvulären Insuffizienzen zu reduzieren (76). Anschließend wird der temporäre Schrittmacher wieder entfernt und die Punktionsstelle in der Leistenarterie mit einem speziellen Nahtsystem versorgt.

## **2.7. Statistische Analyse**

Die Datenbank wurde mit dem Computerprogramm *Microsoft Excel 2010* erstellt. Für die statistische Auswertung wurde das Programm *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* Version 25.0 Premium verwendet. Das Signifikanzniveau des p-Wertes wurde als  $< 0,05$  angenommen. Als hoch signifikant galt dabei ein Wert von  $< 0,01$ . Alle p-Werte waren als explorativ zu bewerten, da die Studie als hypothesengenerierend zu betrachten war (77).

### **Univariate Analysemethoden**

#### *Deskriptive Häufigkeiten*

Die Eigenschaften des Datensatzes konnten mit einer deskriptiven Häufigkeitstabelle beschrieben werden. Es konnte zwischen zwei Ausprägungen unterschieden werden: kategoriale Variablen und kontinuierliche Variablen. Kategoriale Variablen zeichnen sich durch eine begrenzte Zahl von Ausprägungen aus, z. B. das Geschlecht (männlich, weiblich). Die Angabe der Variablen erfolgte in absoluten und relativen Häufigkeiten. Kontinuierliche Variablen haben dagegen viele (bis unendliche) Merkmalsausprägungen wie z. B. das Alter, Gewicht und die Körpergröße. Ordinal skalierte Variablen kamen dabei nicht zur Anwendung. Die kontinuierlichen Variablen wurden nach Testung auf Normalverteilung als Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben. Zur Darstellung der absoluten Häufigkeiten in den Gruppen AKI und keine AKI erstellten wir Kreuztabellen. Die absoluten Häufigkeiten wurden zusätzlich in relative Häufigkeiten umgerechnet (78). Der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) wurde für unabhängige Stichproben verwendet, um zu testen, ob die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger

Stichproben verschieden waren (77). Die Odds Ratio (OR) stellt sich als ein Chancenverhältnis von zwei Merkmalen dar. Dabei bedeutet ein Wert von 1 ein äquivalentes Chancenverhältnis. Ein Wert größer als 1 beschreibt, dass die Chancen von Merkmal A größer sind. Ein Wert kleiner als 1 beschreibt, dass die Chancen von Merkmal A kleiner sind. Sie kann mit folgender Formel errechnet werden:

$$OR = \frac{a}{c} / \frac{b}{d} = \frac{ad}{bc}$$

a = Anzahl der exponierten Fälle  
b = Anzahl der exponierten, nicht-erkrankten Fälle  
c = Anzahl der nicht-exponierten, erkrankten Fälle  
d = Anzahl der nicht-exponierten, nicht-erkrankten Fälle (79)

### *Induktive Statistik*

Der Chi-Quadrat-Test diente der Signifikanzüberprüfung. Dieser verglich die empirischen Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten. Mithilfe dieses Hypothesen-Tests ließ sich der p-Wert ermitteln. Bei erwarteten Häufigkeiten, geringer als 5, war der Test ungenau und konnte somit nur unter Vorbehalt interpretiert werden (77) oder wurde von der Analyse ausgeschlossen. Der Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Rangsummen-Test) ist ein nicht-parametrischer Test. Er wurde für unabhängige Stichproben verwendet, um zu überprüfen, ob sich die zentralen Tendenzen unterschieden. Bei den kontinuierlichen Größen wurde dieser auch zur Prüfung der Signifikanz angewendet (77).

### **Multivariate Regressionsanalyse**

Eine ausführliche Literaturrecherche vor Beginn der Analyse zeigte, dass einige der von uns ausgewählten Variablen bereits in anderen Studien als potenzielle Risikofaktoren identifiziert werden konnten. Daher inkludierten wir diese klinisch relevanten Variablen in unsere Analyse. Die Multivariate Regressionsanalyse wurde zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den abhängigen binären Variablen und mehrerer unabhängiger Variablen verwendet. Zusätzlich zu den identifizierten klinisch relevanten Größen beinhaltete die Multivariate Regressionsanalyse-Variablen, die im univariaten Test einen p-Wert von < 0,05 aufwiesen (80). Für die Multivariate Regressionsanalyse mit „AKI“ als Endpunkt verwendeten wir die folgenden Variablen: Geschlecht, arterielle Hypertonie, CNI vor TAVI, Infektion, Schrittmacherimplantation nach TAVI, periinterventionelle EK und für die „Krankenhausletalität“: AKI, renale und kardiale Komplikationen, periinterventionelle EK und schwere intrainerventionelle Komplikationen. Korrelierten die unabhängigen Variablen

untereinander stark, durfte nur eine dieser Variablen verwendet werden, um Interaktionen zu vermeiden (78).

### **Spearman-Rangkorrelation**

Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient wurde verwendet, um herauszufinden, in welchem Zusammenhang die Kontrastmittelmenge mit dem Alter des Patienten, dem maximalen Kreatininwert innerhalb von sieben Tagen nach der TAVI, der Hospitalisierungsdauer und dem BMI stand. Eine perfekte Korrelation besteht bei einem Wert gleich 1. Eine negative Korrelation besteht bei einem Wert von -1 und keine Korrelation, wenn das Ergebnis 0 ist (81).

Mithilfe von *Microsoft Office Excel 2010* konnten entsprechende Balken-, Säulen-, Kreis- und Streudiagramme zur graphischen Darstellung erstellt werden.

### 3. Ergebnisse

Daten von 811 Patienten, die auf der kardiologischen Station des Immanuel Klinikums Bernau zur transfemorale Aortenklappenimplantation (TF-TAVI) im Zeitraum zwischen Januar 2017 und Dezember 2018 hospitalisiert waren, wurden analysiert.

#### 3.1. Gesamtkohorte

##### Patientencharakteristik

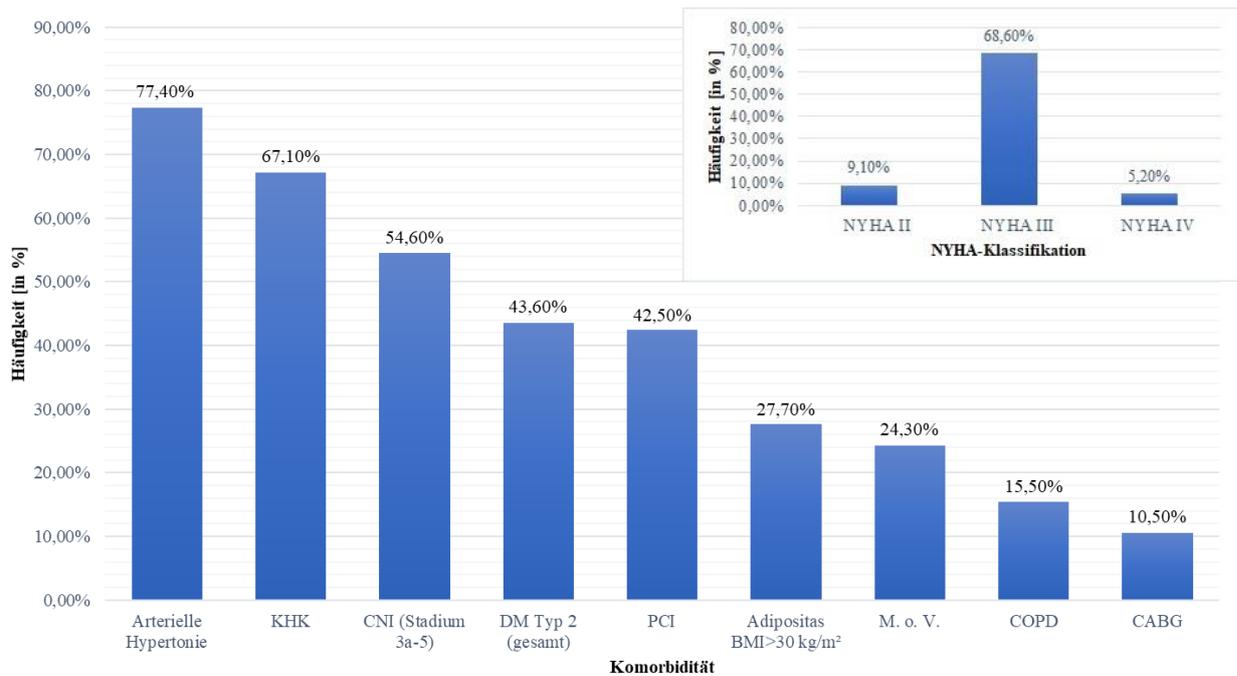
Von der aus 811 Patienten bestehenden Gesamtkohorte waren 48,2 % der Patienten männlich und 51,8 % weiblich. Das mediane Alter betrug 82 Jahre. Die Patienten wiesen einen medianen BMI von 27,1 kg/m<sup>2</sup> auf. Knapp ein Drittel der Patienten galt definitionsgemäß als adipös (Tab. 5).

**Tab. 5: Demographische Daten der konsekutiven TAVI-Patienten**

Männer / Frauen	391/811 (48,2 %) / 420/811 (51,8 %)
Alter in Jahre	82,0 (78-85)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 (24,2-30,7)
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	225/811 (27,7 %)

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
BMI = Body-Mass-Index

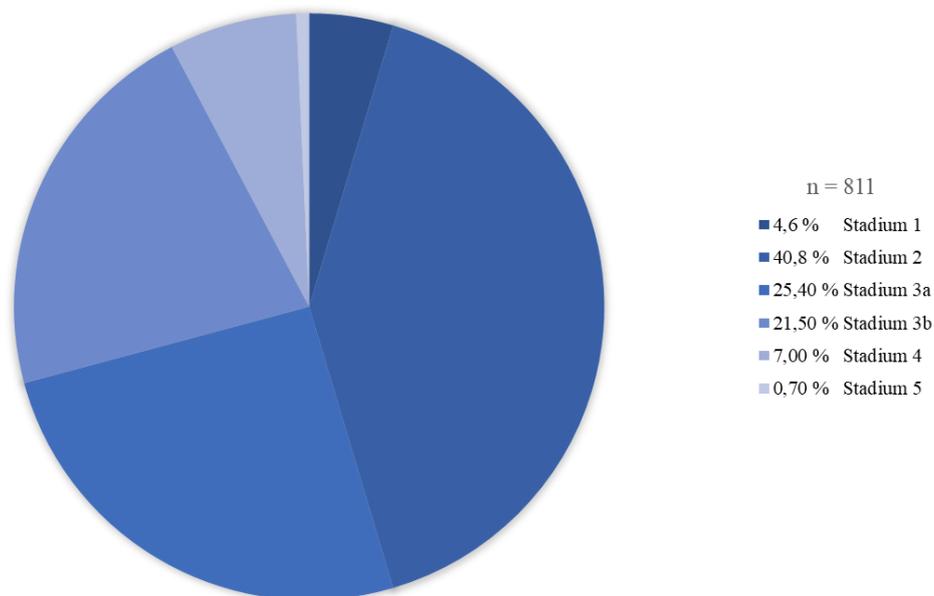
Eine Herzinsuffizienz im Stadium III wiesen 68,6 % (556/811) der Patienten gemäß NYHA-Klassifikation auf (Abb. 5, oben rechts). Die häufigsten Komorbiditäten der Patienten (n = 811) sind in Abbildung 5 aufgeführt. Die Patienten wiesen einen medianen logistischen EuroSCORE I von 12,5 % (8,4-20,1) auf. Die mediane Ejektionsfraktion vor TAVI lag bei 55 % (45-60).



**Abb. 5: Komorbiditäten der Patienten**

NYHA = NYHA = New York Heart Association, KHK = Koronare Herzkrankheit, CNI = chronische Niereninsuffizienz, DM = Diabetes mellitus, PCI = Perkutane Koronarintervention, BMI = Body-Mass-Index, M. o. V. = Maligne onkologische Vorerkrankungen, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CABG = Koronararterien-Bypass

Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme wiesen 54,6 % der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz auf (Abb. 6).



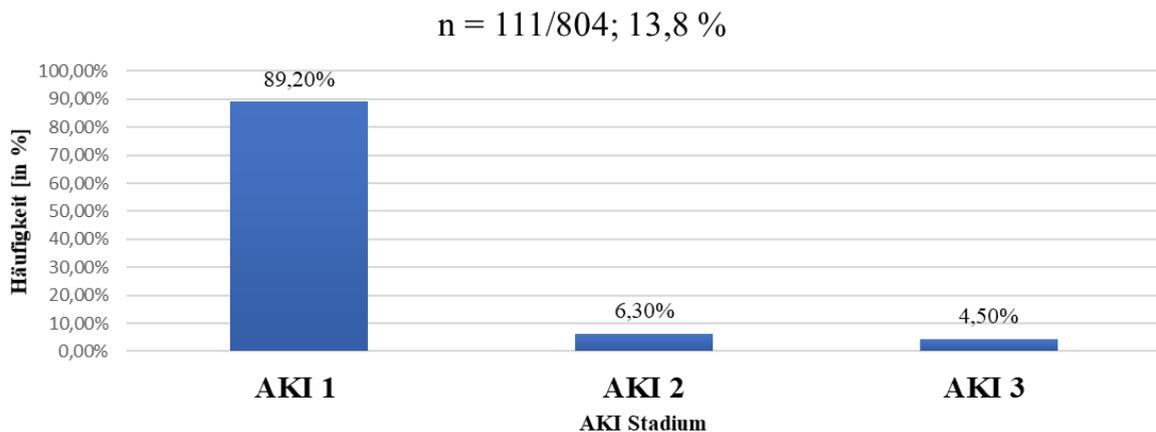
**Abb. 6: Stadieneinteilung einer CNI nach CKD-EPI-GFR bei Aufnahme**

Stadien nach GFR lt. KDIGO-Leitlinien 2012 (63)

CNI = chronische Niereninsuffizienz, CKD-EPI-GFR = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Glomeruläre Filtrationsrate

## AKI-Inzidenz

Bei sieben Patienten der Gesamtkohorte, die aus 811 Patienten bestand, war es aufgrund von fehlenden Kreatininwerten nach der TAVI nicht möglich, den Verlauf der Nierenfunktion hinsichtlich der AKI zu beurteilen. Von den 804 Patienten entwickelten 111 Patienten (13,8 %) eine AKI nach TAVI unter zuvor genannter Definition. Mit 89,2 % (99/111) kam das erste Stadium am häufigsten vor, davon 68,5 % (76/111) mit einem Serumkreatininanstieg  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von max. 48 Stunden. Einen Serumkreatininanstieg um das 1,5- bis 1,9-Fache, innerhalb von max. sieben Tagen, entwickelten 20,7 % (23/111) der Patienten. Eine AKI im Stadium zwei konnten wir bei 6,3 % und ein Stadium drei bei 4,5 % der Patienten nach TAVI beobachten (Abb. 7). Im Median entwickelte sich eine AKI am dritten Tag (2-4) postinterventionell (Tab. 6).



**Abb. 7:** Postinterventionelle Stadien einer akuten Nierenschädigung

AKI = akute Nierenschädigung

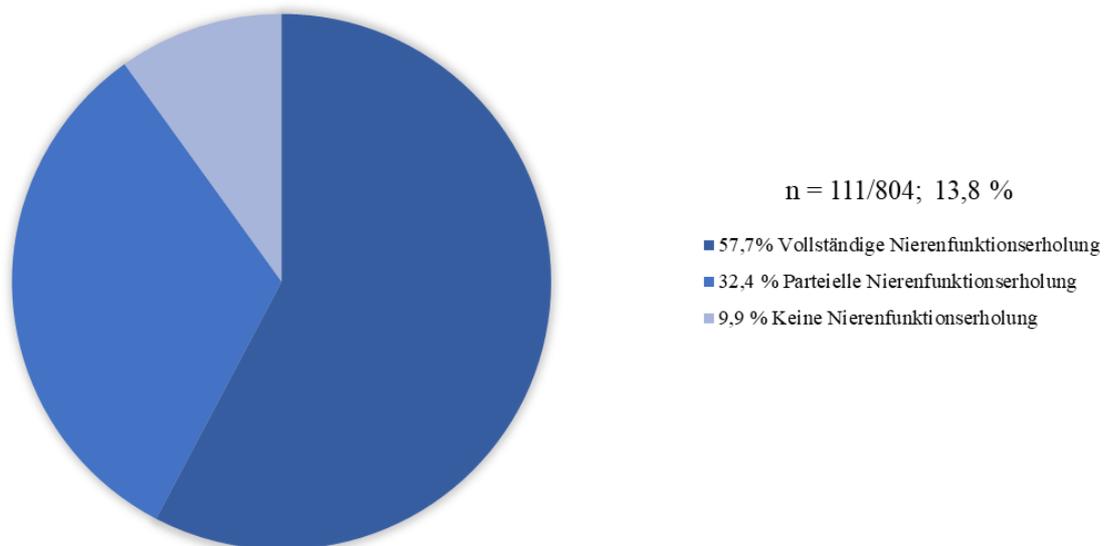
**Tab. 6:** Schweregrad der AKI in Stadien

AKI gesamt	111/804 (13,8 %)
AKI 1	99/111 (89,19 %)
-Definition: Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl in 48 h	76/111 (68,5 %)
-Definition: Anstieg um das 1,5- bis 1,9-Fache in 7 d	23/111 (20,7 %)
AKI 2	7/111 (6,3 %)
AKI 3	5/111 (4,5 %)
Nierenersatztherapie nach TAVI	5/811 (0,6 %)
AKI (Tag nach TAVI), d	3 (2-4)

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
 AKI = akute Nierenschädigung, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, h = Stunden, d = Tage

## Nierenfunktionserholung

Bei 90,1 % (100/111) der Patienten konnte eine partielle (32,4 %; 36/111) oder eine vollständige (57,7 %; 64/111) Nierenfunktionserholung festgestellt werden. Außerdem zeigten 9,9 % (11/111) der Patienten keine Nierenfunktionserholung (Abb. 8).



**Abb. 8:** Nierenfunktionserholung nach TAVI

## Intrainterventioneller Verlauf und Risikofaktoren für eine AKI

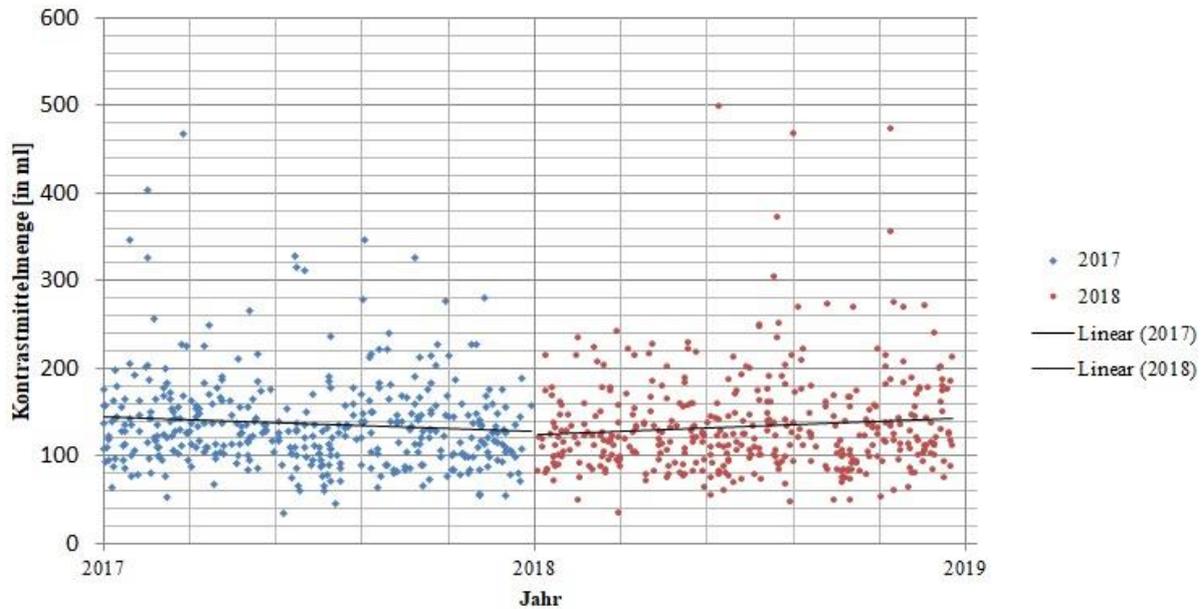
Die selbstexpandierenden Klappentypen (69,4 %) wurden mehr als doppelt so häufig implantiert als die ballon-expandierenden Klappentypen (30,6 %). Das am häufigsten implantierte Klappenmodell war dabei die CoreValve™ Evolut™ R (49,4 %; 401/811). Bei 73,7 % der Patienten war eine Vordilatation und bei 29 % der Patienten eine Nachdilatation notwendig. Bei 1,8 % (15/811) der Patienten entstanden während der Prozedur schwere Komplikationen (Ventrikelperforation, Perikardtamponade mit hämodynamischer Relevanz, Aortendissektionen) (Tab. 7).

**Tab. 7: Charakterisierung der TAVI-Prozedur**

Selbstexpandierende Klappen (Evolut™, ALLEGRA™, ACURATE neo™, Portico™)	563/811 (69,4 %)
Ballon-expandierende Klappen (SAPIEN™)	248/811 (30,6 %)
<b>Klappentyp</b>	
Evolut™ (Pro, R)	489/811 (60,3 %)
-Evolut™ R	401/811 (49,4 %)
-Evolut™ pro	87 (10,7 %)
-fehlende Angabe, ob R/Pro	1/811 (0,1 %)
SAPIEN™	248/811 (30,6 %)
-SAPIEN™ XT	4 (0,5)
-SAPIEN™ 3	243 (30 %)
-fehlende Angabe, ob XT/3	1/811 (0,1 %)
ACURATE neo™	37/811 (4,6 %)
NVT Allegra™	36/811 (4,4 %)
Portico™	1/811 (0,1 %)
Valve-in-Valve	54/811 (6,7 %)
Tachykardiales Pacing	706/811 (87,1 %)
Vordilatation	598/811 (73,7 %)
Nachdilataion	235/811 (29,0 %)
Kontrastmittelmenge, ml	126 (101-157)
EF in % nach TAVI	55 (45-60)
Schwere intrainterventionelle Komplikationen	15/811 (1,8 %)

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
ml = Milliliter, EF = Ejektionsfraktion, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Die mediane intrainterventionelle Kontrastmittelgabe in den Jahren 2017 und 2018 betrug 126 ml (101-157). Die folgende Abbildung (Abb. 9) zeigt, dass die Kontrastmittelgabe in beiden Jahren konstant blieb.



**Abb. 9: Intrainterventionelle Kontrastmittelmenge in den Jahren 2017 und 2018**

### Postinterventioneller Verlauf

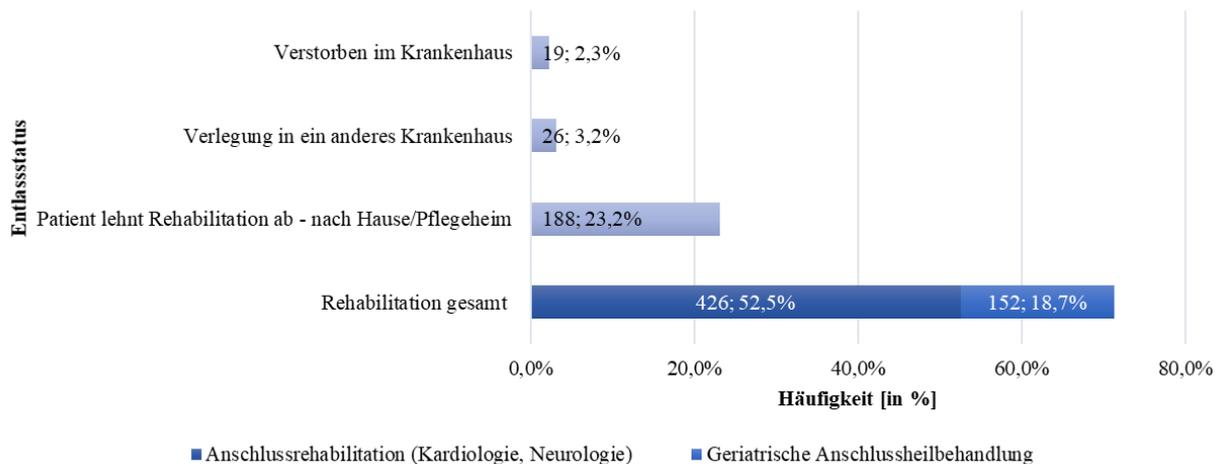
Die Hospitalisierungsdauer der Gesamtkohorte lag im Median bei 11 (8-16) Tagen. Davon verbrachten die Patienten im Median zwei Tage auf der Intermediate Care Station (Tab. 8). Eine Schrittmachernotwendigkeit nach TAVI bestand zu 13,1 % (106/811). EK wurden bei 10,2 % der Patienten nach TAVI benötigt und ein Schlaganfall trat in 2,7 % der Fälle auf.

**Tab. 8: Verweildauer**

Hospitalisierungsdauer in Tagen	11 (8-16)
Aufenthaltsdauer IMC in Tagen	2 (2-3)
Aufenthaltsdauer ITS in Tagen	0 (0-0) / 0,3 ± 1,7*
Dauer von Aufnahme bis Implantation in Tagen	4 (2-8)
Tage zwischen Implantation - Rehospitalisierung	182 (169-193)
Tage zwischen Entlassung - Rehospitalisierung	172,5 (94,8-184)
Dauer der Rehospitalisierung in Tagen	5 (3-9,8)

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; \*Mittelwert, Standardabweichung  
 IMC = Intermediate Care Station, ITS = Intensivstation

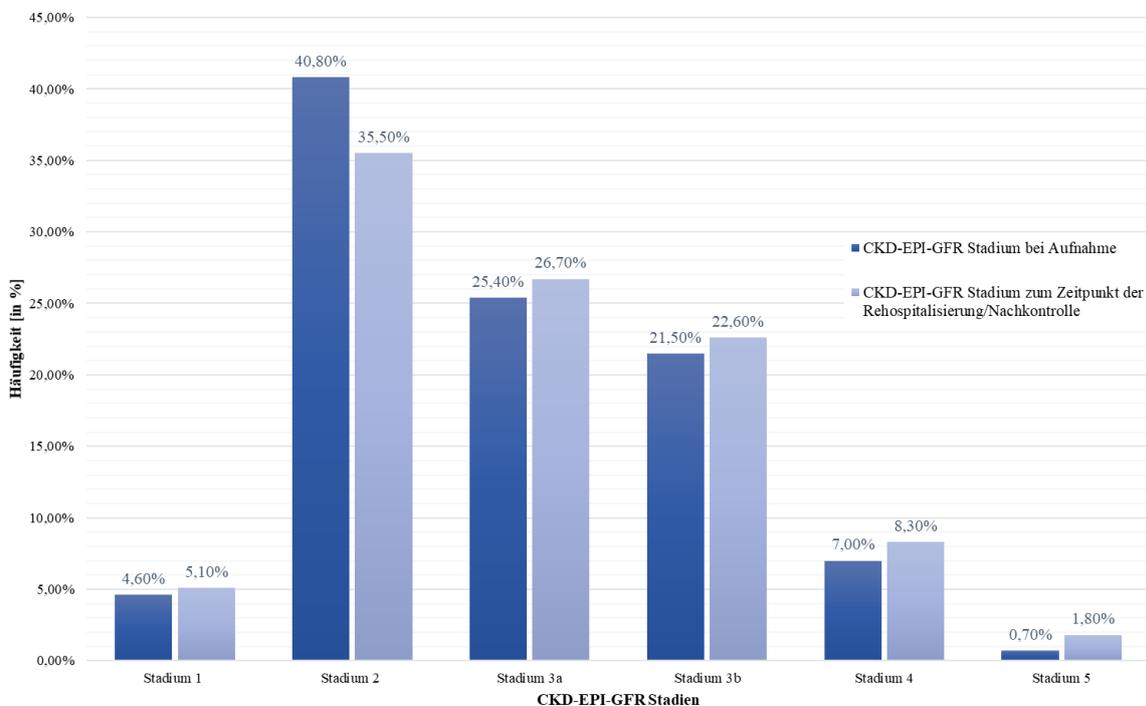
Die Letalität der Gesamtkohorte während des Krankenhausaufenthaltes betrug 2,3 % (19/811). Nach stationärer Entlassung wurden 52,5 % (426/811) der Patienten in eine kardiologische bzw. eine neurologische Rehabilitationsklinik überwiesen; 18,7 % (152/811) der Patienten besuchten eine geriatrische Anschlussheilbehandlung (Abb. 10).



**Abb. 10: Entlassstatus**

### Nierenfunktion nach Krankenhausentlassung

Bei 217 Patienten der Gesamtkohorte (n = 811) war es möglich die Nierenfunktion nach der stationären Behandlung bei einer ambulanten Nachkontrolle bzw. Rehospitalisierung weiter zu verfolgen. Ein Vergleich des CKD-EPI-GFR-Stadiums bei Aufnahme mit dem zum Zeitpunkt der Rehospitalisierung bzw. einer Nachkontrolle zeigte, dass der Anteil der Patienten mit einer höhergradigen CNI (Stadium 3a-5) anstieg (Abb. 11).



**Abb. 11: Chronische Niereninsuffizienz im Verlauf**

CKD-EPI-GFR = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Glomeruläre Filtrationsrate

Eine Progression der CNI innerhalb von sechs Monaten wurde bei 31,8 % (69/217) der Patienten festgestellt.

### Rehospitalisierungsrate

Die 30-Tage-Rehospitalisierungsrate betrug in der Gesamtkohorte 3,2 % und nach sechs Monaten 7,4 % (Tab. 9).

**Tab. 9: Rehospitalisierungsrate nach Krankenhausentlassung**

Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen (inkludiert 0-30 Tagen)	25/788 (3,2 %)
Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen (inkludiert 0-90 Tagen)	43/788 (5,5 %)
Rehospitalisierung 6 Monate nach TAVI (inkludiert 0-6 Monate)	58/788 (7,4 %)

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

### 3.2. AKI

Im Folgenden fand eine nähere Charakterisierung der Patienten mit AKI nach TAVI im Vergleich zu Patienten ohne AKI statt.

#### Demographie

Männer entwickelten häufiger eine AKI nach TAVI (58,6 %; 65/111). Patienten mit und ohne AKI unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters (Tab. 10).

**Tab. 10: Demographie der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Männer	65/111 (58,6 %)	324/693 (46,8 %)	0,021
Frauen	46/111 (41,4 %)	369/693 (53,2 %)	
Alter in Jahren	83 (77-86)	81 (78-85)	0,26
BMI kg/m <sup>2</sup>	27,1 (25,3-31,1)	27,2 (24,1-30,5)	0,36
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	33 (29,73 %)	191 (27,56 %)	0,640

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung, BMI = Body-Mass-Index

## Komorbiditäten

Die häufigste Komorbidität bestand in der arteriellen Hypertonie. Diese trat mit 87,4 % (97/111) häufiger bei Patienten mit AKI, im Vergleich zu 75,2 % (521/693) bei Patienten ohne AKI auf.

Auch die koronare Herzkrankheit ( $p = 0,037$ ) kam häufiger bei Patienten vor, die nach TAVI eine AKI entwickelten. Patienten, die bereits bei Krankenhausaufnahme eine CNI zeigten, wiesen häufiger eine AKI nach TAVI auf (77,5 %; 86/111). Patienten mit einem vorbestehenden Koronararterien-Bypass entwickelten nach TAVI häufiger eine AKI. Die Verteilung der weiteren Komorbiditäten war vergleichbar (Tab. 11).

**Tab. 11: Komorbiditäten der Patienten mit und ohne AKI**

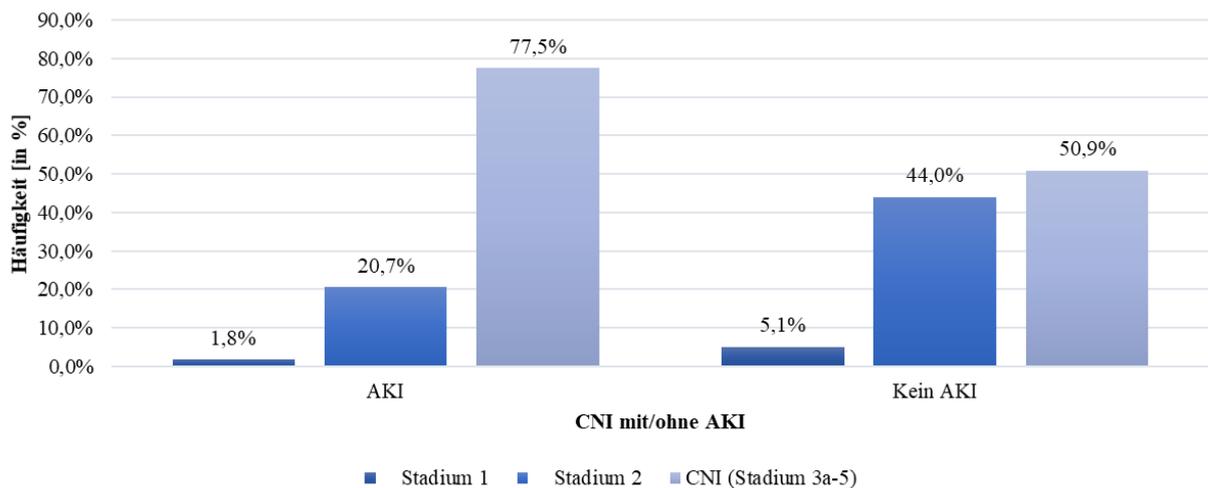
<b>Komorbiditäten</b>			
	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Arterielle Hypertonie	97 (87,4 %)	521 (75,2 %)	0,008
KHK	84 (75,7 %)	455 (65,7 %)	0,037
CNI (Stadium 3a-5)	86 (77,5 %)	353 (50,9 %)	< 0,001
Diabetes mellitus insulinpflichtig/orale Medikation	51 (45,9 %)	273 (39,4 %)	0,191
Perkutane Koronarintervention	46 (41,4 %)	296 (42,7 %)	0,801
Maligne onkologische Vorerkrankungen	23 (20,7 %)	174 (25,1 %)	0,318
COPD	15 (13,5 %)	110 (15,9 %)	0,524
CABG	19 (17,1 %)	66 (9,5 %)	0,016
Psychische Vorerkrankungen	13 (11,7 %)	57 (8,2 %)	0,226
Hypertensive Herzerkrankung	7 (6,3 %)	56 (8,1 %)	0,518
Operativer Klappenersatz	5 (4,5 %)	32 (4,6 %)	0,958

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben

AKI = akute Nierenschädigung, KHK = Koronare Herzkrankheit, CNI = chronische Niereninsuffizienz, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CABG = Koronararterien-Bypass

## CKD-EPI-GFR bei Aufnahme

Patienten, die keine AKI nach TAVI entwickelten, zeigten bei stationärer Aufnahme häufiger eine bessere eGFR (Stadium 1, 2), während Patienten, die von einem höheren Stadium (3a-5) einer CNI betroffen waren, öfter eine AKI entwickelten ( $p < 0,001$ ) (Abb. 12).



**Abb. 12: CNI nach CKD-EPI-GFR bei Aufnahme; Gruppenvergleich mit und ohne AKI**

### Kardiale Vorerkrankung

Das Stadium der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation) schien keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer AKI nach TAVI zu nehmen. Die Ejektionsfraktion vor TAVI zeigte sich bei Patienten, die eine AKI entwickelten, im Median nicht signifikant niedriger (52,5 %) als bei Patienten, die im Verlauf keine AKI entwickelten (55 %). Der logistische EuroSCORE I wies eine Tendenz auf, bei Patienten mit AKI-Entwicklung (15,3 %) im Median höher zu sein als bei Patienten, die keine AKI entwickelten (12,1 %) (Tab. 12).

**Tab. 12: Kardiale Vorerkrankungen der Patienten mit und ohne AKI**

	AKI n = 111/804	Kein AKI n = 693/804	p-Wert
NYHA I	0	4 (0,6 %)	0,422
NYHA II	9 (8,1 %)	65 (9,4 %)	0,667
NYHA III	78 (70,3 %)	475 (68,5 %)	0,715
NYHA IV	7 (6,6 %)	35 (5,1 %)	0,581
EF in % vor TAVI	52,5 (40,0-60,0)	55,0 (45,0-60,0)	0,078
Logistischer EuroSCORE I in %	15,3 (9,0-21,9)	12,1 (8,4-19,8)	0,129

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung, NYHA = New York Heart Association, EF = Ejektionsfraktion

## Weitere Risikofaktoren für AKI

Patienten mit Infektion oder Sepsis/SIRS während der Hospitalisierung entwickelten häufiger eine AKI nach TAVI (Tab. 13).

**Tab. 13: Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	83 (74,8 %)	558 (80,5 %)	0,162
Antibiotika	31 (27,9 %)	83 (12 %)	< 0,001
Infektion	31 (27,9 %)	79 (11,4 %)	< 0,001
EK vor TAVI	2 (1,8 %)	10 (1,4 %)	0,772
NSAR	1 (0,9 %)	8 (1,2 %)	0,814
Sepsis/SIRS	3 (2,7 %)	4 (0,6 %)	0,025

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben

AKI = akute Nierenschädigung, ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, AT1-Blocker = Angiotensin 1-Rezeptorantagonisten, EK = Erythrozytenkonzentrat(e), TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, SIRS = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

## Intrainterventionelle Risikofaktoren

Intrainterventionelle Charakteristika wie Klappentyp und -größe, Tachykardiales Pacing, Vor- und Nachdilatation, schienen keinen Einfluss auf die Entwicklung einer AKI nach TAVI zu haben (Tab. 14).

**Tab. 14: Intrainterventionelle Charakteristika der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Selbstexpandierende Klappen (Evolut™, ALLEGRA™, ACURATE neo™, Portico™)	74 (66,7 %)	483 (69,7 %)	0,521
Ballon-expandierende Klappen (SAPIEN™)	37 (33,3 %)	210 (30,3 %)	0,521
<b>Klappengröße</b>			
23 mm	17 (15,3 %)	108 (15,6 %)	0,863
25 mm	4 (3,6 %)	15 (2,2 %)	
26 mm	24 (21,6 %)	169 (24,4 %)	
27 mm	2 (1,8 %)	25 (3,6 %)	
29 mm	42 (37,8 %)	250 (36,1 %)	
31 mm	2 (1,8 %)	8 (1,2 %)	
34 mm	20 (18 %)	117 (16,9 %)	
<b>Klappentyp</b>			
Evolut™ (Pro, R)	63 (56,8 %)	419 (60,5 %)	0,948
SAPIEN™ (XT und 3)	37 (33,3 %)	211 (30,4 %)	
ACURATE neo™	5 (4,5 %)	32 (4,6 %)	
NVT Allegra™	6 (5,4 %)	30 (4,3 %)	
Portico™	0 (0 %)	1 (0,1 %)	
Valve-in-Valve	7 (6,3 %)	46 (6,6 %)	0,896
Tachykardiales Pacing	90 (81,1 %)	610 (88 %)	0,587
Vordilatation	79 (71,2 %)	513 (74 %)	0,460
Nachdilataion	34 (30,6 %)	199 (28,7 %)	0,624
Kontrastmittelmenge, ml	125 (101-160)	126 (101-156)	0,969

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung, mm = Millimeter, ml = Milliliter

### Postinterventionelle Komplikationen

Patienten, die nach TAVI eine AKI entwickelten, zeigten signifikant häufiger renale und kardiale Komplikationen (48,6 %; 54/111) im Vergleich zu Patienten ohne AKI (31,2 %; 216/693), OR 2,1; 95 % KI: 1,4-3,1;  $p < 0,001$ . Eine Schrittmacherimplantation wurde häufiger bei Patienten durchgeführt, die nach TAVI eine AKI entwickelten, OR 2,1; 95 % KI: 1,3-3,5;  $p = 0,004$  (Tab. 16). Postrenale Abflussstörungen waren doppelt so häufig bei Patienten zu verzeichnen, die eine AKI nach TAVI aufwiesen. Die Gabe von EK nach TAVI war bei Patienten mit AKI häufiger der Fall. Auch das postinterventionelle Delir zeigte sich doppelt so häufig bei Patienten mit AKI

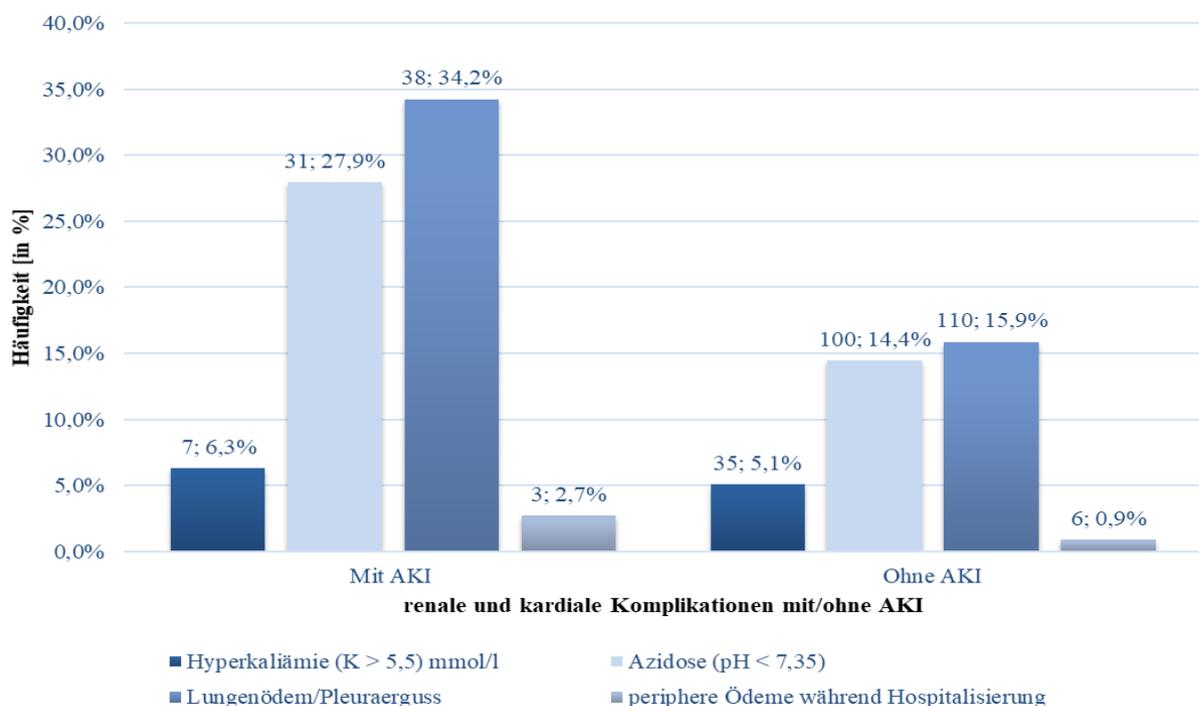
(9 %) im Vergleich zu Patienten ohne AKI (4 %;  $p = 0,022$ ). Weitere postinterventionelle Komplikationen sind in Tabelle 15 und Abbildung 13 dargestellt.

**Tab. 15: Postinterventionelle Komplikationen der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Relevantes Hämatom	16 (14,4 %)	93 (13,4 %)	0,776
Schrittmachernotwendigkeit nach TAVI	24 (21,6 %)	81 (11,7 %)	0,004
Postrenale Abflussstörung	17 (15,3 %)	52 (7,5 %)	0,006
Kardiale Dekompensation	17 (15,3 %)	75 (10,8 %)	0,167
Leistenkomplikationen	11 (9,9 %)	80 (11,5 %)	0,614
EK	24 (21,6 %)	59 (8,5 %)	< 0,001
Postinterventionelles Delir	10 (9 %)	28 (4 %)	0,022
Schlaganfall	2 (1,8 %)	19 (2,7 %)	0,564
Leistenkomplikation mit Stent	6 (5,4 %)	16 (2,3 %)	0,063
Schwere intrainterventionelle Komplikationen	3 (2,7 %)	10 (1,4 %)	0,329
Hypovolämie (Exsikkose)	6 (5,4 %)	9 (1,3 %)	0,003
Septischer / hämorrhagischer kardiogener Schock	4 (3,6 %)	1 (0,1 %)	< 0,001

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben

AKI = akute Nierenschädigung, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, EK = Erythrozytenkonzentrat(e)



**Abb. 13: Renale und kardiale Komplikationen im Verlauf**

AKI = akute Nierenschädigung

## Verlauf der Nierenfunktion nach TAVI

Der maximale Kreatininwert innerhalb von sieben Tagen nach TAVI lag mit 152 (117-196)  $\mu\text{mol/l}$  im Median höher als bei Patienten, die keine AKI entwickelten (83 (66-107,5)  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ). Auch der Kreatininwert zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (118  $\mu\text{mol/l}$ ) und bei Entlassung (123  $\mu\text{mol/l}$ ) lag bei Patienten mit AKI höher als bei jenen Patienten ohne AKI (91  $\mu\text{mol/l}$  vs. 77  $\mu\text{mol/l}$ ). Weitere Analysen des Verlaufs der Nierenfunktion nach TAVI sind in Tabelle 16 dargestellt.

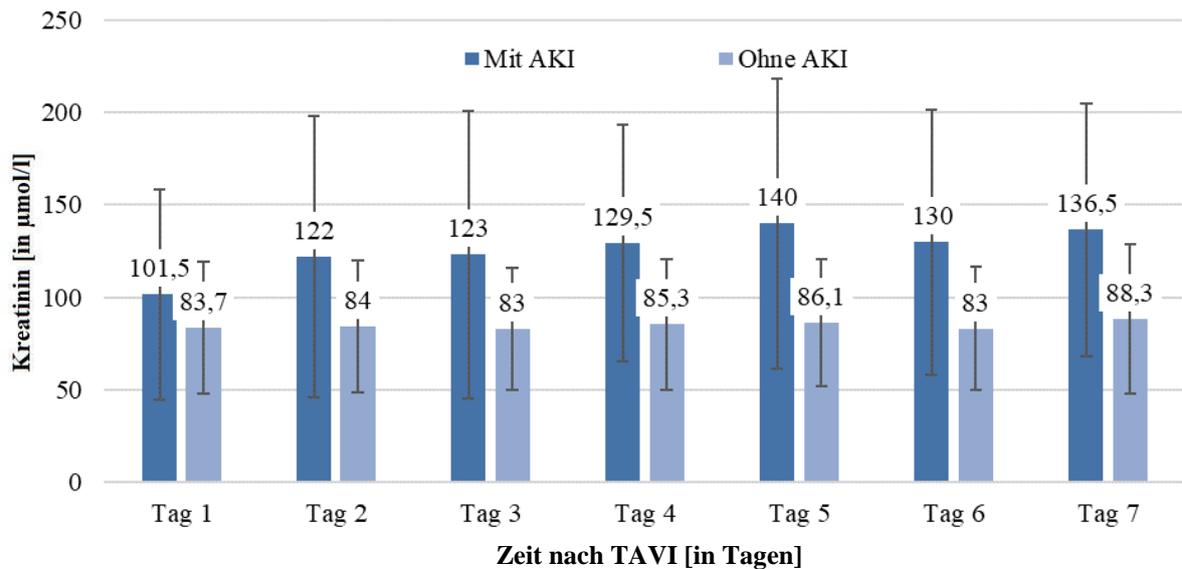
**Tab. 16: Nierenerkrankung der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Maximaler Kreatininwert innerhalb von 7 Tagen nach TAVI in $\mu\text{mol/l}$	152 (117-196)	83 (66-107,5)	< 0,001
Aufnahmekreatinin in $\mu\text{mol/l}$	118 (94-145)	91 (72-116,5)	< 0,001
Entlassungskreatinin in $\mu\text{mol/l}$	123 (99-165)	77 (62-100,5)	< 0,001
$\Delta$ Kreatinin absolut (Aufnahmekreatinin - Entlassungskreatinin) in $\mu\text{mol/l}$	-5,9 $\pm$ 58,61* -4 (-29-15)	15,7 $\pm$ 25,9* 13 (4-24)	< 0,001
$\Delta$ Kreatinin relativ (Aufnahmekreatinin - Entlassungskreatinin) in %	1,3 $\pm$ 38,5* -2,8 (-20,6-13,7)	21,2 $\pm$ 27,8* 18,8 (5,6-32)	< 0,001
$\Delta$ Kreatinin absolut (maximaler Kreatininwert - Aufnahmekreatinin) in $\mu\text{mol/l}$	36,6 $\pm$ 54,2* 32 (5-62)	-9 $\pm$ 22,1* -8 (-16-1)	< 0,001
$\Delta$ Kreatinin relativ (maximaler Kreatininwert - Aufnahmekreatinin) in %	35,3 $\pm$ 46,4* 34,1 (4,3-56,9)	-7,3 $\pm$ 17,5* -8,8 (-17,9-1,2)	< 0,001

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben;  
\*Mittelwert, Standardabweichung

AKI = akute Nierenschädigung, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Abbildung 14 zeigt den Verlauf der Nierenfunktion innerhalb von sieben Tagen nach TAVI.



**Abb. 14: Postinterventioneller Verlauf der Kreatininwerte**

Angabe der Mittelwerte mit entsprechenden Standardabweichungen, AKI = akute Nierenschädigung, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

### Verweildauer

Die Patienten, die eine AKI nach TAVI entwickelten, waren im Median drei Tage länger hospitalisiert als jene Patienten, die keine AKI entwickelten. Außerdem lagen sie im Median länger auf der IMC und auch auf der ITS.

**Tab. 17: Verweildauer der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Hospitalisierungsdauer in Tagen	14 (10-19)	11 (8-16)	< 0,001
Aufenthaltsdauer IMC in Tagen	2 (2-4)	2 (2-3)	0,002
Aufenthaltsdauer ITS in Tagen	0 (0-0) / 1,1 ± 3,9*	0 (0-0) / 0,2 ± 1,0*	< 0,001

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; \*Mittelwert, Standardabweichung  
AKI = akute Nierenschädigung, IMC = Intermediate Care Station, ITS = Intensivstation

### Versorgungsqualität

Eine Diuresedokumentation wurde bei fast allen Patienten mit AKI (96,4 %) und ohne AKI (97,5 %) durchgeführt. Die Gewichtsdocumentation erfolgte bei 36,9 % (41/111) der Patienten mit AKI und bei 21,5 % (149/693) der Patienten ohne AKI. Bei 20,7 % der Patienten mit AKI wurde die Diagnose entsprechend nach *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD10) kodiert. Bei 16,2 % der Patienten mit AKI wurde die Diagnose im

Entlassbrief erwähnt. Ein nephrologisches Konsil wurde in 3,6 % der Fälle durchgeführt – und wenn, primär zur Initiierung einer akuten Nierenersatztherapie (Tab. 18).

**Tab. 18: Versorgungsqualität bei AKI**

Diuresedokumentation	107/111 (96,4 %)
Gewichtsdokumentation	41/111 (36,9 %)
AKI Kodierung	23/111 (20,7 %)
Informationen zu AKI im Entlassbrief	18/111 (16,2 %)
Konsil zu AKI	4/111 (3,6 %)

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung

### Entlassstatus

Patienten, die nach TAVI eine AKI entwickelten, verstarben häufiger (9 %; 10/111) während des Krankenhausaufenthaltes als Patienten, die keine AKI nach TAVI entwickelten (0,7 %; 5/693, OR 13,6; KI: 4,6-40,7;  $p < 0,001$ ). Patienten ohne AKI wurden nach Krankenhausentlassung häufiger in eine kardiologische oder neurologische Anschlussrehabilitation überwiesen (55,7 %; 386/693). Bei Patienten mit AKI nach TAVI erfolgte im Vergleich zu Patienten ohne AKI häufiger eine geriatrische Anschlussheilbehandlung (24,3 % vs. 18 %,  $p = 0,033$ ) (Tab. 19).

**Tab. 19: Entlassstatus der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Verstorben im Krankenhaus	10 (9 %)	5 (0,7 %)	< 0,001
Rehabilitation gesamt	67 (60,4 %)	511 (73,7 %)	0,150
Anschlussrehabilitation (Kardiologie, Neurologie)	40 (36 %)	386 (55,7 %)	0,003
Geriatrische Anschlussheilbehandlung	27 (24,3 %)	125 (18 %)	0,033
Patient lehnt Reha ab - nach Hause/Pflegeheim	29 (26,1 %)	159 (22,9 %)	0,217
Verlegung in ein anderes Krankenhaus	5 (4,5 %)	18 (2,6 %)	0,181

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung

### Renale und kardiale Funktion nach Krankenhausentlassung

Von den insgesamt 217 Patienten, die rehospitalisiert wurden oder zur ambulanten Kontrolle der renalen und kardialen Funktion nach TAVI ins Immanuel Klinikum Bernau kamen, entwickelten

29 Patienten während des Index-Krankenhausaufenthaltes nach TAVI eine AKI (ein Patient konnte aufgrund von fehlenden Kreatininwerten nicht ausgewertet werden). Von diesen 29 Patienten zeigten 25 bei Rehospitalisierung/Nachkontrolle eine CNI (Stadium 3a-5). Eine Progression der Nierenerkrankung zeigten 48,3 % der Patienten mit AKI gegenüber 28,9 % der Patienten ohne AKI (Tab. 20).

**Tab. 20: Nierenfunktion nach Krankenhausentlassung der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 29/217	<b>Kein AKI</b> n = 187/217	<b>p-Wert</b>
CNI (Stadium 3a-5)	25/29 (86,2 %)	103/187 (55,1 %)	0,002
Progression (innerhalb von 6 Monaten)	14/29 (48,3 %)	54/187 (28,9 %)	0,036

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung, CNI = chronische Niereninsuffizienz

### Rehospitalisierungsrate

Patienten mit AKI während des Index-Krankenhausaufenthaltes wurden nicht signifikant häufiger rehospitalisiert. Die Dauer der Rehospitalisierung lag im Median bei beiden Gruppen bei fünf Tagen (Tab. 21).

**Tab. 21: Rehospitalisierung nach Krankenhausentlassung der Patienten mit und ohne AKI**

	<b>AKI</b> n = 111/804	<b>Kein AKI</b> n = 693/804	<b>p-Wert</b>
Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen	6 (5,4 %)	19 (2,7 %)	0,317
Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen	8 (7,2 %)	35 (5,1 %)	0,535
Rehospitalisierung innerhalb von 6 Monaten	10 (9 %)	48 (6,9 %)	0,415
Dauer Rehospitalisierung in Tagen	5 (3-13)	5 (2-9,5)	0,431

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung

### 3.3. Nierenfunktionserholung von Patienten mit AKI

Bei 9,9 % (11/111) der Patienten, die eine AKI nach TAVI entwickelten, war keine Nierenfunktionserholung während des Index-Krankenhausaufenthaltes zu verzeichnen. Bei 90,1 % (100/111) zeigte sich hingegen eine vollständige (57,7 %; 64/111) oder partielle (32,4 %; 36/111) Remission. Postinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit und ohne Nierenfunktionserholung sind in Tabelle 22 gegenübergestellt. Patienten mit kardialer

Dekompensation während des stationären Aufenthaltes wiesen ein höheres Risiko für eine fehlende Nierenfunktionserholung auf.

**Tab. 22: Postinterventionelle Komplikationen bei Nierenfunktionserholung**

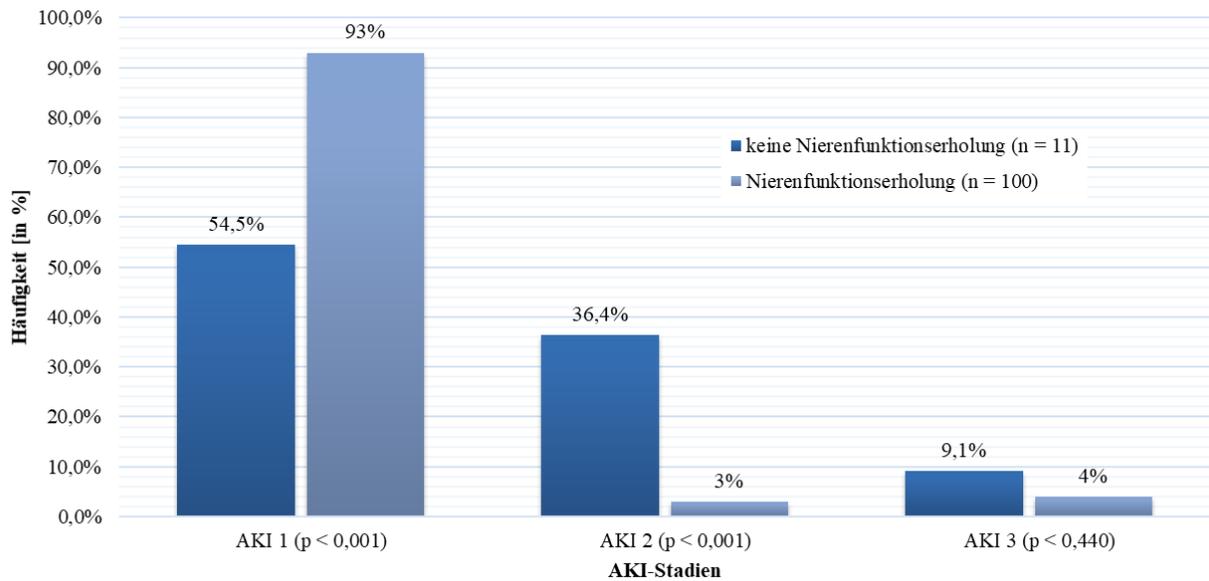
	<b>keine Nieren- funktionserholung</b> (9,9 %; 11/111)	<b>vollständige (n = 64) oder partielle (n = 36) Erholung</b> (90,1 %; 100/111)	<b>p-Wert</b>
Renale und kardiale Komplikationen	8 (72,7 %)	46 (46 %)	0,092
Hyperkaliämie	1 (9,1 %)	6 (6 %)	0,689
Azidose	5 (45,5 %)	26 (26 %)	0,172
Lungenödem/Pleuraerguss	7 (63,6 %)	31 (31 %)	0,030
Periphere Ödeme	1 (9,1 %)	2 (2 %)	0,169
Relevantes Hämatom	1 (9,1 %)	15 (15 %)	0,596
Schrittmachernotwendigkeit nach TAVI	0	24 (24 %)	0,066
Kardiale Dekompensation	5 (45,5 %)	12 (12 %)	0,003
Leistenkomplikationen	1 (9,1 %)	10 (10 %)	0,924
EK nach TAVI	3 (27,3 %)	21 (21 %)	0,631
Postinterventionelles Delir	1 (9,1 %)	9 (9 %)	0,992
Schlaganfall	0 (0 %)	2 (2 %)	0,636
Leistenkomplikation mit Stent	1 (9,1 %)	5 (5 %)	0,569
Schwere intrainterventionelle Komplikationen	1 (9,1 %)	2 (2 %)	0,169
Septischer/hämorrhagischer/ kardiogener Schock	2 (18,2 %)	2 (2 %)	0,006
Postrenale Abflussstörungen	1 (9,1 %)	16 (16 %)	0,546
Hypovolämie (Exsikkose)	1 (9,1 %)	5 (5 %)	0,569

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben

TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, EK = Erythrozytenkonzentrat(e)

### **Nierenfunktionserholung nach AKI**

Ein Großteil der Patienten mit AKI-Stadium 1 wies eine vollständige oder partielle Erholung der Nierenfunktion auf, während bei Patienten mit AKI in höheren Stadien seltener eine Erholung der Nierenfunktion festzustellen war (Abb. 15).



**Abb. 15: Nierenfunktionserholung der AKI-Stadien**

AKI = akute Nierenschädigung

### Verweildauer

Die Hospitalisierungsdauer einschließlich der Verweildauer auf der IMC und ITS belief sich auf einen längeren Zeitraum bei Patienten, deren Nierenfunktion sich nicht erholte, im Vergleich zu Patienten mit partieller oder vollständiger Nierenfunktionserholung (Tab. 23).

**Tab. 23: Verweildauer der Patienten mit und ohne Nierenfunktionserholung**

	keine Nierenfunktionserholung (9,9 %; 11/111)	vollständige (n = 64) oder partielle (n = 36) Erholung (90,1 %; 100/111)	p-Wert
Hospitalisierungsdauer in Tagen	17 (12-24)	13 (10-19)	0,211
Aufenthaltsdauer IMC in Tagen	2 (1-7)	3 (2-4)	0,105
Aufenthaltsdauer ITS in Tagen	3 (0-8) / 6 ± 10,1*	0 (0-0) / 0,5 ± 1,9*	< 0,001

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben;

\*Mittelwert, Standardabweichung

IMC = Intermediate Care Station, ITS = Intensivstation

### Entlassstatus

Patienten ohne Nierenfunktionserholung zeigten ein erhöhtes Risiko im Krankenhaus zu versterben (63,6 %), als Patienten mit vollständiger oder partieller Erholung der Nierenfunktion, 3 % (OR 56,6; 95 % KI: 10,5-304,2; p < 0,001; Tab. 24).

**Tab. 24: Entlassstatus der Patienten mit und ohne Nierenfunktionserholung**

	<b>keine Nieren- funktionserholung</b> (9,9 %; 11/111)	<b>vollständige (n = 64) oder partielle (n = 36) Erholung (90,1 %; 100/111)</b>	<b>p-Wert</b>
Verstorben im Krankenhaus	7 (63,6 %)	3 (3 %)	< 0,001
Rehabilitation gesamt	4 (36,4 %)	63 (63 %)	0,158
Anschlussrehabilitation (Kardiologie, Neurologie)	1 (9,1 %)	39 (39 %)	0,522
Geriatrische Anschlussheilbehandlung	3 (27,3 %)	24 (24 %)	0,029
Patient lehnt Reha ab - nach Hause/Pflegeheim	0	29 (29 %)	0,195
Verlegung in ein anderes Krankenhaus	0	5 (5%)	0,638

Kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben

### 3.4. Krankenhausletalität

Die Krankenhausletalität der Gesamtkohorte betrug 2,3 % (19/811). Von den verstorbenen Patienten wiesen 52,6 % (10/811) eine AKI nach TAVI auf. Patienten, die im Verlauf verstarben, litten mit 78,9 % häufiger an renalen und kardialen Komplikationen im Vergleich zu überlebenden Patienten (32,3 %,  $p < 0,001$ ).

Es erhielten 47,4 % (9/19) der verstorbenen Patienten periinterventionelle EK. In der Gruppe der Patienten, die nicht während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, erhielten 13,1 % EK ( $p < 0,001$ ). Die Häufigkeit schwerer intrainerventioneller Komplikationen war bei Patienten die verstarben erhöht ( $p < 0,001$ ; Tab. 25).

**Tab. 25: Vergleich von im Krankenhaus verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten**

	<b>Tod (n = 19/811)</b>	<b>Kein Tod (n = 792/811)</b>	<b>p-Wert</b>
AKI	10 (52,6 %)	101 (12,8 %)	< 0,001
Infektion	5 (26,3 %)	106 (13,4 %)	0,105
Renale und kardiale Komplikationen	15 (78,9 %)	256 (32,3 %)	< 0,001
Periinterventionelle EK	9 (47,4 %)	104 (13,1 %)	< 0,001
CNI (Stadium 3a-5) Aufnahme	8 (42,1 %)	435 (54,9 %)	0,267
Alter	82 (74-86)	81 (78-85)	0,772
Schwere intrainerventionelle Komplikationen	4 (21,1 %)	11 (1,4 %)	< 0,001

Kontinuierliche Variablen: Median, 25.-75.-Perzentile; kategoriale Variablen in absoluten und relativen Angaben  
AKI = akute Nierenschädigung, EK = Erythrozytenkonzentrat(e), CNI = chronische Niereninsuffizienz

### 3.5. Subgruppenanalyse der Klappenmodelle

Die Klappentypen SAPIENT™ XT und Portico™ wurden vor der Auswertung ausgeschlossen, da diese Klappentypen jeweils eine Fallzahl < 5 aufwiesen.

Mit einer Fallzahl von 401 Patienten wurde die CoreValve™ Evolut™ R der Firma Medtronic am häufigsten implantiert. Die CoreValve™ Evolut™ R zeigte im Vergleich zu den anderen Klappentypen eine erhöhte Schrittmacherimplantationsrate nach TAVI, die nicht das Signifikanzniveau erreichte ( $p = 0,061$ ). Die NVT Allegra™ Aortenklappe wurde in einer ViV-Implantation am häufigsten verwendet (Tab. 26).

**Tab. 26: Klappenmodelle**

	<b>Evolut™ R</b> n = 401	<b>Evolut™ Pro</b> n = 87	<b>SAPIENT™ 3</b> n = 243	<b>Allegra™</b> n = 36	<b>ACURAT E neo™</b> n = 37	<b>p-Wert</b>
Verstorben (gesamt)	10 (2,5 %)	2 (2,3 %)	8 (3,3 %)	3 (8,3 %)	0	0,246
Verstorben im Krankenhaus	7 (1,7 %)	2 (2,3 %)	7 (2,9 %)	3 (8,3 %)	0	0,116
Verstorben (Tag der Intervention)	2 (0,5 %)	0	1 (0,4 %)	0	0	0,941
Verstorben während Rehospitalisierung	3 (0,7 %)	0	1 (0,4 %)	0	0	0,854
Schrittmacher nach TAVI	66 (16,5 %)	11 (12,6 %)	21 (8,6 %)	5 (13,9 %)	3 (8,1 %)	0,061
Valve-in-Valve	34 (8,5 %)	1 (1,1 %)	4 (1,6 %)	10 (27,8 %)	2 (5,4 %)	< 0,001
EK am Tag der Intervention	13 (3,2 %)	3 (3,4 %)	10 (4,1 %)	2 (5,6 %)	1 (2,7 %)	0,936
EK nach TAVI	40 (10 %)	7 (8 %)	24 (9,9 %)	6 (16,7 %)	4 (10,8 %)	0,707
Schlaganfall	12 (3 %)	2 (2,3 %)	8 (3,3 %)	0	0	0,645
Postinterventionelles Delir	18 (4,5 %)	6 (6,9 %)	9 (3,7 %)	3 (8,3 %)	2 (5,4 %)	0,626
AKI	57 (14,2 %)	6 (6,9 %)	37 (15,2 %)	6 (16,7 %)	5 (13,5 %)	0,387
AKI Schweregrad						
1	52 (13 %)	4 (4,6 %)	33 (13,6 %)	6 (16,7 %)	4 (10,8 %)	0,583
2	3 (0,7 %)	1 (1,1 %)	3 (1,2 %)	0	0	
3	2 (0,5 %)	1 (1,1 %)	1 (0,4 %)	0	1 (2,7 %)	

TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, EK = Erythrozytenkonzentrat(e), AKI = akute Nierenschädigung

### 3.6. Unabhängige Risikofaktoren

Im folgenden Teil wurden die Ergebnisse der Multivariaten Analyse für die unabhängigen Variablen AKI und Krankenhausletalität dargestellt.

### 3.6.1. AKI

Patienten, die unter einer arteriellen Hypertonie litten, hatten ein um den Faktor zwei erhöhtes Risiko nach TAVI eine AKI zu entwickeln (OR 2,03; 95 % KI: 1,1-3,8;  $p = 0,024$ ). Auch Patienten, die unter einer CNI litten, wiesen ein fast dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AKI nach TAVI auf ( $p < 0,001$ ). Eine Infektion erhöhte das Risiko für die Entstehung einer AKI nach TAVI um den Faktor 2,7 (95 % KI: 1,6-4,4;  $p < 0,001$ ). Eine notwendige Schrittmacherimplantation war, wie auch die Gabe von periinterventionellen EK ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI (OR 2,1; 95 % KI: 1,2-3,7;  $p = 0,006$ ) bzw. (OR 2,4; 95 % KI: 1,5-4,0;  $p = 0,001$ ) (Tab. 27).

**Tab. 27: Risikofaktoren für AKI**

Variablen	P-Wert (Signifikanz 2-seitig)	Ex (B)	Konfidenzintervall unterer Wert	Konfidenzintervall oberer Wert
Weibliches Geschlecht	0,009	0,561	0,365	0,863
Arterielle Hypertonie	0,024	2,031	1,097	3,759
CNI vor TAVI	< 0,001	2,863	1,762	4,652
Infektion	< 0,001	2,663	1,596	4,442
Schrittmacherimplantation nach TAVI	0,006	2,144	1,244	3,695
Periinterventionelle EK	0,001	2,427	1,457	4,043

AKI = akute Nierenschädigung, Ex (B) = Erwartungswert, CNI = chronische Niereninsuffizienz, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, EK = Erythrozytenkonzentrat(e)

### 3.6.2. Krankenhausletalität

Unabhängige Risikofaktoren für Krankenhausletalität sind in Tabelle 28 dargestellt. Patienten, die nach der TAVI im Verlauf eine AKI entwickelten, wiesen ein um den Faktor 7,9 erhöhtes Risiko auf, zu versterben (OR 7,9; 95 % KI: 2,4-25,6;  $p = 0,001$ ). Patienten, bei denen im Verlauf renale und kardiale Komplikationen erkennbar wurden, trugen ein um den Faktor 18,1 höheres Risiko zu versterben, als Patienten ohne entsprechende Komplikationen.

**Tab. 28: Risikofaktoren für Krankenhausletalität**

Variablen	P-Wert (Signifikanz 2-seitig)	Ex (B)	Konfidenzintervall unterer Wert	Konfidenzintervall oberer Wert
AKI	0,001	7,872	2,422	25,590
Renale und kardiale Komplikationen	0,006	18,115	2,276	144,168
Periinterventionelle EK	0,099	2,623	0,834	8,251
Schwere intrainerventionelle Komplikationen	0,043	7,105	1,064	47,467

Ex (B) = Erwartungswert, AKI = akute Nierenschädigung, EK = Erythrozytenkonzentrat(e)

### 3.7. Korrelation mit Kontrastmittel

Mit zunehmendem Alter der Patienten wurde ein geringeres Kontrastmittelvolumen appliziert. Keine Korrelation fand sich zwischen der Kontrastmittelmenge und der Dauer der Hospitalisierung, dem BMI sowie dem maximalen Kreatininwert während des Krankenhausaufenthaltes (Tab. 29).

**Tab. 29: Korrelation mit Kontrastmittelmenge**

	P-Wert (Signifikanz 2-seitig)	R = Korrelationskoeffizient mit Vorzeichen
Alter	0,002	-0,110
Maximaler Kreatininwert	0,114	-0,056
Hospitalisierung	0,555	-0,021
BMI	0,198	0,046

BMI = Body-Mass-Index

## **4. Diskussion**

In einer retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie analysierten wir die Daten von 811 konsekutiven Patienten mit elektiver TAVI in Bezug auf Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung. Insgesamt entwickelten 13,8 % der Patienten nach TAVI eine AKI. Bei jedem zehnten Patienten mit AKI lag ein mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsverlust vor. In ca. 10 % der Fälle erholte sich die Nierenfunktion nicht auf das Ausgangsniveau. Patienten mit AKI zeigten eine um drei Tage verlängerte Hospitalisierungsdauer. Als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer AKI nach TAVI wurden arterielle Hypertonie, CNI vor TAVI, Infektion, Schrittmacherimplantation und periinterventionelle Gabe von EK identifiziert. Die Krankenhausletalität war nach Adjustierung der Risikofaktoren um mehr als das Siebenfache für Patienten mit AKI höher als für Patienten ohne AKI. Eine AKI-Kodierung erfolgte zu 20,7 %. Informationen zu AKI wurden in 16,2 % der Fälle im Entlassbrief gegeben. Ein nephrologisches Konsil wurde in 3,6 % der Patienten mit AKI durchgeführt.

### **4.1. Diskussion der Methodik**

Es handelt sich bei unserer Studie um eine retrospektive Studie, die alle Limitationen und potenziellen Fehlerquellen einer solchen einschließt. Nach unserer Einschätzung handelte es sich im untersuchten Patientenkollektiv aufgrund der 2-jährigen Einschussrate und des konsekutiven Ansatzes der Datenauswertung um eine repräsentative Kohorte. Somit war eine wichtige Voraussetzung für die Ermittlung belastbarer Risikofaktoren, Inzidenzen und Aussagen bezüglich der Versorgungsqualität gegeben. Vergleichsstudien wiesen meist eine deutlich geringere Fallzahl an Patienten auf, was die Aussagekraft und die Robustheit der Daten mindert (82). Allerdings handelte es sich bei Vergleichsstudien oft um Multi-Center-Studien (83), die in der Lage sind, die in der Realität vorliegende Patientenheterogenität und therapeutische Variabilität besser abzubilden. Zusätzlich werden mögliche regionale Einflussfaktoren gemindert. Zur Bestimmung einer AKI nach TAVI verwendeten wir die KDIGO-Leitlinien (62). Um eine AKI leitliniengerecht zu bestimmen, ist die Verfügbarkeit von mindestens zwei Kreatininwerten innerhalb der konsentierten Zeitfenster von zwei bzw. sieben Tagen Voraussetzung. Aus diesem Grund wurden 0,9 % (7/811) der Patienten zur AKI-Bestimmung ausgeschlossen, da nur ein Kreatininwert aus den Patientenakten extrahiert werden konnte. Eine Limitation unserer Studie ist das Fehlen eines Diuresemonitorings als alternatives Diagnosekriterium für AKI neben dem des Kreatininanstieges. Jedoch erfordert dies bei Patienten

ohne Harnblasenkatheter eine gute, im Rahmen der vorliegenden Multimorbidität postinterventionell nicht erwartbare Mitarbeit. In der Klinik wird der Kreatininwert zur Bestimmung der Nierenfunktion genutzt (84). Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt aus der Muskelmasse und wird durch die Nieren ausgeschieden. Der Kreatininwert kann nur als Schätzwert für die Nierenfunktion genutzt werden, da er von extrarenalen Faktoren wie Muskelmasse, Ernährung, Geschlecht, Alter und Hautfarbe beeinflusst wird (85). Nimmt die Muskelmasse beispielsweise ab, sinkt auch der Serumkreatininwert. Außerdem steigt der Serumkreatininwert erst ab einer um ca. 50 % verminderten glomerulären Filtrationsrate an (33). Dieser Bereich wird auch „kreatininblinder Bereich“ genannt (86). Es kann eine Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatininwert im Referenzbereich vorliegen (87, 88). Somit ist eine Limitation der vorliegenden Studie das Fehlen von serumkreatinin-unabhängigen Markern der Nierenfunktion (89).

## **4.2. Studienpopulation**

Das mediane Alter unserer Patientengruppe betrug 82 Jahre (78-85) und entsprach somit den aktuellen Leitlinien (ESC/EACTS 2017), die eine Implantation ab einem Alter von  $\geq 75$  Jahren empfehlen (15). Fast ein Drittel der untersuchten Kohorte wies eine Adipositas (27,7 %, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) auf. Ein Bericht der *World Health Organization (WHO)* aus dem Jahre 2000 konnte einen Zusammenhang zwischen einem BMI über Normwert und kardiovaskulären Erkrankungen herstellen (90). Dieses Phänomen zeigte sich auch in unserer Studie. Mehr als drei Viertel der Gesamtkohorte litt an einer arteriellen Hypertonie, 67,1 % an einer KHK und 68,6 % wiesen eine Herzinsuffizienz mit NYHA-Klasse III auf. Auch die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2, an welchem die Patienten unserer Studie zu 43,6 % litten, wird aufgrund eines Übergewichts begünstigt (91). Die in der Studie untersuchte Patientengruppe wies bereits vor TAVI ein erhöhtes Risiko auf an einer AKI zu erkranken, da Bluthochdruck und Übergewicht das Risiko eine AKI zu entwickeln, zusätzlich erhöhen (92). Ein hohes Alter ( $> 65$  Jahre) wurde von anderen Studien als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer AKI selbst und für die AKI-Entwicklung nach TAVI identifiziert (93, 94). Dies lässt sich mit einer Veränderung der Nierenstruktur, der Nierenfunktion und der abnehmenden Regenerationskapazität im Alter begründen (95).

### **4.3. Inzidenz der AKI**

In unserer Studie betrug die Inzidenz einer AKI nach TAVI 13,8 %, dies war somit eine häufige postinterventionelle Komplikation (96). Aktuelle Studien geben eine AKI-Inzidenz von 6-35 % an (31, 94, 97-99). Es wird deutlich, dass eine starke Variabilität bezüglich der Inzidenzen einer AKI nach TAVI in den Studien vorzufinden ist. Dies zeigte auch ein Review aus dem Jahre 2015 auf, das eine Übersicht der Literatur bezüglich der Inzidenz einer AKI nach TAVI von 3,4-57 % darstellt (100). Erst im Jahre 2004 wurden erste standardisierte Kriterien einer AKI entwickelt, die sogenannten *Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage definitions* (RIFLE)-Kriterien. Diese wurden im Jahre 2007 durch die *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)-Kriterien ersetzt, weil sich gezeigt hatte, dass bereits ein geringerer Serumkreatininanstieg zu schlechteren Langzeitprognosen führt. Schließlich wurden die AKIN-Kriterien im Jahre 2012 modifiziert, indem der Zeitraum des Serumkreatininanstieges von 48 Stunden auf sieben Tage erweitert wurde (101, 102). Eine prospektive Studie, die die Definitionskriterien verglich, konnte zeigen, dass anhand der RIFLE-Kriterien eine deutlich geringere Anzahl an AKI-Patienten identifiziert wurde als bei derselben Kohorte mit den KDIGO-Leitlinien. Diese Studie bezog sich allerdings auf Patienten mit Myokardinfarkt (103). Ein weiterer möglicher Grund für die Varianz der AKI-Inzidenz nach TAVI ist das Studiendesign. Studien, die sich auf einen TAVI-Zugangsweg beschränken, lassen sich nicht mit solchen Studien vergleichen die mehrere Zugangswege einbeziehen, da beispielsweise die transapikale TAVI (TA-TAVI) eine höhere AKI-Inzidenz als die transfemorale TAVI (TF-TAVI) aufzeigt (104, 105). Auch prozedurspezifische Unterschiede, wie die Wahl der Bioprothese, beeinflussen das TAVI-Ergebnis und somit eine AKI-Entwicklung (97). Ein aktueller Review aus dem Jahre 2017 zeigte mit 14,4 % eine mit unserer Studie vergleichbare AKI-Inzidenz auf (38). Auch bei gleichem Studiendesign bleibt eine Varianz in der AKI-Inzidenz nach TAVI bestehen (106, 107). Es zeigte sich, dass die Diskrepanz der AKI-Inzidenz nach TAVI bei vergleichbarem Studiendesign zwar geringer ist, jedoch bestehen bleibt. Dies könnte damit begründet sein, dass es viele Einflussfaktoren und mögliche Risikofaktoren, gerade bei multimorbiden Patienten gibt (108).

### **4.4. Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI nach TAVI**

Obwohl der Gesamtanteil an Frauen (51,8 %; 420/811) höher war als der der Männer (48,2 %; 391/811), entwickelten in unserer Studie mehr Männer eine AKI nach TAVI. Das weibliche Geschlecht war ein protektiver Einflussfaktor. Männer hatten ein erhöhtes Risiko eine AKI nach

TAVI zu entwickeln. Diesbezüglich gleicht sich unsere Studie mit einer weiteren Studie, die das männliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für eine AKI nach TAVI identifizieren konnte. In dieser Studie erhielten die Männer deutlich häufiger eine perkutane Koronarintervention, was auf eine vorbelastende starke atherosklerotische Gefäßkrankheit schließen lässt (109). Unsere Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der koronaren Herzkrankheit, dem Koronararterien-Bypass und der Entstehung einer AKI nach TAVI feststellen. Atherosklerotische Gefäßerkrankungen konnten von einer Studie aus dem Jahre 2016 als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer AKI nach TAVI identifiziert werden (44). Unsere Studie hat diesen unabhängigen Risikofaktor nicht untersucht.

### **Arterielle Hypertonie**

Signifikant mehr Patienten mit einer arteriellen Hypertonie entwickelten in unserer Studie eine AKI nach TAVI. Patienten, die an einer arteriellen Hypertonie litten, wiesen ein um den Faktor zwei erhöhtes Risiko auf, an einer AKI nach TAVI zu erkranken. Wie auch andere Studien identifizierten wir die arterielle Hypertonie als unabhängigen Risikofaktor für eine AKI nach TAVI (110, 111).

### **Chronische Niereninsuffizienz**

Patienten, die bereits bei stationärer Aufnahme unter einer CNI litten (Stadium 3a-5), entwickelten signifikant häufiger nach TAVI eine AKI. Eine Multivariate Analyse konnte eine CNI als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI nach TAVI identifizieren. Das Risiko der Patienten, die bereits bei Aufnahme an einer CNI litten, war um den Faktor 2,9 höher als bei jenen Patienten, die keine CNI hatten. Unsere Ergebnisse entsprachen damit den Befunden anderer Arbeitsgruppen (112, 113). In einer Studie aus dem Jahre 2016 wurde ferner berichtet, dass sich eine präinterventionelle CNI signifikant auf die 1-Jahres-Mortalität der Patienten nach TAVI auswirkte (114, 115). Da eine präinterventionelle CNI einen Risikofaktor für die Entstehung einer AKI nach TAVI darstellt, eine AKI nach TAVI als ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausletalität gilt und auch per se die Prognose der Patienten nach TAVI verschlechtert (99), ist ein präinterventionelles Risiko-Assessment der Niere von Bedeutung.

## **Infektion**

Wir konnten in unserer Studie einen Zusammenhang zwischen einer Infektion und der Entwicklung einer AKI nach TAVI feststellen. Eine Infektion erhöhte das Risiko eine AKI nach TAVI zu entwickeln um den Faktor 2,7. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch die Studie um *Li et al.*, die eine Infektion als häufigen Grund für die AKI-Entstehung bei Patienten im hohen Alter identifizierte (116). Eine Infektion kann auch eine Komplikation einer AKI sein, da eine AKI das Immunsystem des Patienten schwächt. Inwieweit die AKI also zu einer Infektion oder die Infektion zu einer AKI führt, ist unklar und müsste in einer weiteren Studie untersucht werden. Unsere Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Sepsis/SIRS und einer AKI-Entstehung nach TAVI. In weiteren Studien konnte ein SIRS als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden (117-119).

## **Intrainterventionelle Charakteristika**

Unsere Studie zeigte, dass intrainerventionelle Charakteristika wie Klappentyp, -größe, Tachykardiales Pacing, Vor- und Nachdilatation keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer AKI nach TAVI zu nehmen schienen. Die kurzzeitige Hypotension, ausgelöst durch das Tachykardiale Pacing, die Vor- und Nachdilatation und der Moment des Einsetzens der Bioprothese schienen also keine verminderte Nierenperfusion zu verursachen, die eine AKI-Entstehung begründen könnte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Studie um *Bagur et al.* aus dem Jahre 2010 (111). Wenn das Herzzeitvolumen kurzfristig sinkt, wird das Gewebe bei gesunden Menschen normalerweise weiterhin durchblutet, da der Kapillarfluss eine Autoregulation nutzt. Bei Patienten in hohem Alter mit kardiovaskulären Komorbiditäten funktioniert diese Autoregulation aber möglicherweise nicht mehr. Es bleibt daher unklar, welchen Einfluss das Tachykardiale Pacing nimmt. Das Risiko sollte demnach nicht unterschätzt werden (120).

## **Kontrastmittel**

Die intrainerventionelle mediane Kontrastmittelmenge betrug in unserer Studie 126 ml (101-157). Wie auch in anderen Studien zuvor beschrieben (121), konnten auch wir keinen Zusammenhang zwischen der intrainerventionellen Kontrastmittelmenge und einer AKI-Entwicklung herstellen. Dies, obwohl die mediane Kontrastmittelmenge > 100 ml betrug, welche in einen Zusammenhang mit einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie nach einer perkutanen Koronarintervention gebracht wird (122). Weder die Menge an appliziertem Kontrastmittel

während einer Herzkatheteruntersuchung, mit dem Ziel interventionsbedürftige Koronarstenosen vor TAVI zu versorgen, noch der zeitliche Abstand zwischen einer Untersuchung und einer TAVI-Prozedur wurde in unserer Studie erfasst. Unsere Analyse zeigte jedoch, dass mit höherem Alter der Patienten weniger Kontrastmittel während der TAVI-Prozedur appliziert wurde. Da Kontrastmittel als eine nephrotoxische Substanz gilt (123), ist anzunehmen, dass die Operateure diesen Umstand berücksichtigten. Aufgrund des hohen Alters der Patienten verwendeten sie vermutlich weniger Kontrastmittel, um so einer potenziellen Verschlechterung der Nierenfunktion vorzubeugen. Außerdem wurde nach einem standardisierten Protokoll der kardiologische Station des Immanuel Klinikums Bernau, Herzzentrum Brandenburg – Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) bei Patienten mit einer  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  eine prä- und postinterventionelle nephroprotektive Infusionstherapie mit Vollelektrolytlösung bei Eingriffen mit Kontrastmittelapplikation durchgeführt, um einer nephrotoxischen Reaktion vorzubeugen. Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist es, dass wir nur die Kontrastmittelmenge während der TAVI-Prozedur, nicht aber die während des gesamten Krankenhausaufenthaltes (applizierte Mengen an Kontrastmittel während der Untersuchungen der Patienten) erfasst haben.

### **Blutprodukte**

In Übereinstimmung mit anderen Studien (111, 119) konnten wir in unserer darlegen, dass periinterventionell applizierte EK ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung einer AKI nach TAVI waren. Die Entwicklung einer AKI nach TAVI wurde in unserer Studie durch EK um den Faktor 2,4 begünstigt. Andere Studien kamen zu der Erkenntnis, dass nicht die Indikation von Bluttransfusionen zu einem erhöhten Risiko einer AKI nach TAVI führte, sondern vielmehr die Anzahl an Bluttransfusionen, die ein Patient benötigte (117, 124). Ein großangelegter Review um *Ma et al.* aus dem Jahre 2019 zeigte, dass Patienten, die eine AKI nach TAVI entwickelten, signifikant häufiger lebensbedrohliche Blutungen erlitten (125). Es ist diskussionsbedürftig, ob die Transfusion von EK selbst die Nieren, in Form einer Inflammation, schädigt oder vielmehr die Notwendigkeit zur Bluttransfusion die Ursache für den Nierenschaden in Ausgestaltung einer Ischämie ist (126). Diesbezüglich müssen weitere Nachforschungen angestrengt werden. Der häufigste Grund einer AKI ist die Ischämie. Diese resultiert in den meisten Fällen aus einer Hypotension. Weitere Gründe sind eine medikamenteninduzierte Ischämie, Hypovolämie (Dehydratation), Blutungen und eine Sepsis (127). Die Zusammenhänge unserer Studie zwischen einer Exsikkose, schweren intrainerventionellen

Komplikationen (Ventrikelperforation, Aortendissektion, Perikardtamponade) und einem septischen/hämorrhagischen/kardiogenem Schock und der Entstehung einer AKI nach TAVI, sind auf diese Weise zu erklären.

### **Schrittmacher**

Die Häufigkeit einer De-novo-Schrittmacherimplantation nach TAVI lag bei 13,1 %. Unsere Studie zeigte, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Schrittmachernotwendigkeit und der Entstehung einer AKI nach TAVI bestand. Patienten, die nach TAVI eine AKI entwickelten, wurde doppelt so häufig ein Schrittmacher implantiert als der Vergleichskohorte (21,6 % vs. 11,7 %;  $p = 0,004$ ). Wir konnten zeigen, dass das Risiko eine AKI nach TAVI zu entwickeln bei Patienten, die einen Schrittmacher benötigten, um den Faktor 2,1 erhöht war. Eine Studie um *Azarbal et al.* ermittelte ebenso jenen geschilderten Zusammenhang (128). Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation gilt als postinterventionelle Komplikation und ist durch das Einsetzen der Aortenklappe sowie der damit möglicherweise einhergehenden Beschädigung des Reizleitungssystems des Herzens zu begründen. Der Zusammenhang zwischen einer Schrittmacherimplantation und einer entstehenden AKI nach TAVI ist nicht geklärt. Unsere Studie untersuchte nur jene Patienten, die im Immanuel Klinikum Bernau behandelt wurden. In den Jahren 2017 und 2018 wurde dort am häufigsten, mit einer Anzahl von  $n = 401$  das Klappenmodell CoreValve™ Evolut™ R implantiert, welches von allen von uns untersuchten Klappenmodellen mit 16,5 % die höchste Schrittmachernotwendigkeit aufwies ( $p = 0,061$ ). Ein direkter Zusammenhang zwischen der Evolut™ R und einer AKI-Entwicklung konnte jedoch nicht hergestellt werden. Da es sich um eine Single-Center-Studie handelt, ist es möglich, dass es klinikinterne Besonderheiten gibt, die zur Entstehung einer AKI nach Schrittmacherimplantation führen. Ein solcher Zusammenhang könnte zukünftig weiter untersucht werden.

### **Kreatininwerte im Verlauf**

Wir stellten fest, dass der mediane Aufnahmekreatinin bei Patienten, die eine AKI nach TAVI entwickelten, ebenso wie in anderen Studien (129, 130) signifikant höher war als bei der Vergleichskohorte. Auch der mediane Entlassungskreatinin war in der AKI-Gruppe höher. Es zeigte sich, dass bei solchen Patienten, die eine AKI nach TAVI entwickelten, der Kreatininwert im Verlauf höher war und anstieg. Hingegen fiel der Kreatininwert bei Patienten, die im Verlauf keine AKI entwickelten, nach TAVI ab. Dies wies darauf hin, dass sich die Niere nach TAVI,

vermutlich durch verbesserte Nierenperfusion, bei Patienten, die keine AKI entwickelten, erholte.

### **Verweildauer**

In Übereinstimmung mit anderen Studien (112, 128) legten wir dar, dass Patienten, die nach TAVI eine AKI entwickelten, im Median drei Tage länger hospitalisiert waren als ihre Vergleichskohorte. Auch lagen die Patienten mit AKI im Median signifikant länger auf der IMC und ITS. Da Krankenhäuser seit 2004 nach *Diagnosis related groups* (DRGs) vergütet werden (131) bedeutet eine AKI höhere Kosten für das Gesundheitssystem und für die Klinik, insbesondere dann, wenn es durch die Ärzteschaft versäumt wurde, die Diagnose einer AKI zu stellen (132).

## **4.5. Versorgungsqualität**

Unsere Studie stellte dar, dass von einer Gesamtkohorte, bestehend aus 804 Patienten, 111 Patienten eine AKI nach TAVI entwickelten. Davon waren nur 20,7 % der akuten Nierenschädigungen im Arztbrief kodiert. Bei 16,2 % der Patienten enthielt der Entlassbrief Informationen zur AKI und nur bei 3,6 % wurde ein nephrologisches Konsil beantragt und durchgeführt. Die Informationsweitergabe und Feststellung einer AKI sollte daher in Zukunft stärker in den Fokus und in die Kommunikation rücken. Bei fast allen Patienten mit AKI wurde die Diurese routinemäßig dokumentiert (96,4 %; 107/111) sowie in 36,9 % der Fälle das Gewicht. Die Diureseausscheidung hätte als alternatives Diagnosekriterium genutzt werden können, um eine AKI zu identifizieren. Dieses Versorgungsdefizit stellte auch eine andere Studie, die die sektorenübergreifende Informationsübermittlung einer akuten Nierenschädigung unter vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz (AKI-auf-CNI) in einer deutschen Klinik evaluierte, fest. Diese zeigte, dass nur bei ca. einem Viertel der Patienten die Diagnose im Arztbrief dokumentiert wurde. In einem direkten Vergleich dokumentierten chirurgische Fachabteilungen eine AKI-auf-CNI seltener als nicht-chirurgische Fachabteilungen. Nur ein Viertel dieser Patientengruppe erhielt ein nephrologisches Konsil und wurde somit fachgerecht therapiert (133).

## **4.6. Krankenhausletalität**

Die Krankenhausletalität betrug 2,3 %. Unsere Studie konnte zeigen, dass die AKI ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausletalität war. Eine AKI nach TAVI erhöhte das Risiko der Patienten zu versterben um den Faktor 7,9. Die AKI war somit als einzelner Risikofaktor stärker gewichtet als schwere intrainterventionelle Komplikationen, applizierte EK und Infektionen. Andere Studien identifizierten die AKI als starken Risikofaktor für eine erhöhte Kurz- und Langzeitmortalität (99, 134, 135). Eine deutsche Studie identifizierte eine Abnahme der Krankenhausletalität nach TAVI in den Jahren 2012 bis 2015 (2012, 5%; 2013, 4,7%; 2014, 3,8%; 2015, 3,4%) (38). Der Qualitätsreport 2018 gab Krankenhausletalitäten von 3 % im Jahre 2017 und 2,7 % im Jahre 2018 an (136). Diese Daten zeigten, dass die Krankenhausletalität im Immanuel Klinikum Bernau in den Jahren 2017 bis 2018 vergleichsweise gering war.

## **4.7. Nierenfunktionserholung**

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass sich bei 90,1 % der insgesamt 111 Patienten mit AKI die Nierenfunktion wieder erholte. Bei 64 Patienten erholte sich diese vollständig und bei 36 Patienten partiell. Bei 11 Patienten (9,9 %; 11/111) zeigte sich bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus keine Nierenfunktionserholung. Auffällig war, dass wir bei Patienten in einem AKI-Stadium 1 häufiger eine Nierenfunktionserholung feststellen konnten (93 %; 93/100; p-Wert < 0,001) als bei jenen in einem Stadium 2 bzw. 3. Dies lässt vermuten, dass schwer geschädigte Nieren sich in einem geringeren Ausmaß erholen als solche, die weniger geschädigt sind. Studien zeigten allerdings, dass sich bereits ein geringer Abfall der Nierenfunktion negativ auf die Mortalitätsrate auswirkte (137). Obwohl es sinnvoll ist, eine Nierenfunktionserholung mit der Absenz der AKI-Kriterien zu bestimmen, ist der Kreatininwert kein exakter Parameter, da dieser erst bei einer Nierenfunktionseinschränkung von ca. 50 % ansteigt. Die Niere ist also bereits in einem hohen Maß geschädigt, bevor dies klinisch sichtbar wird (138). Es ist nicht davon auszugehen, dass die Nierenfunktion sich aufgrund eines abfallenden Parameters wieder vollständig erholt hat. Um eine verlässliche Nierenfunktionserholung bestimmen zu können, müsste ein anderer exakterer Parameter herangezogen werden (139).

## 4.8. Limitationen

Bei unserer retrospektiven Studie handelt es sich um eine Single-Center-Studie. Da in diesem Studiendesign nur ein Team involviert ist, hat diese eine geringere Aussagekraft als eine Multi-Center-Studie. Zusätzlich ist anzumerken, dass erst bei einem Abfall der Nierenfunktion um ca. 50 % ein Kreatininanstieg in den Laborwerten zu erkennen ist (kreatininblinder Bereich). Die Erhebung des Kreatininwertes ist daher nicht sensitiv für die Erkennung von akuten Nierenfunktionsstörungen. Andere Marker wie Cystatin-C und Inulin bilden die Nierenfunktion deutlich besser ab. Diese Nierenfunktionsparameter sind jedoch deutlich teurer und daher erscheint eine routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis gegenüber dem preisgünstigen und etablierten Kreatininwert in der Zukunft fraglich. Ein standardmäßiges Follow-Up der Gesamtkohorte war in einem retrospektiven Studiendesign nicht zu gewährleisten. Ein prospektives Studiendesign scheint hier überlegen, da ein Follow-Up der Gesamtkohorte auf diese Weise möglich gemacht werden könnte und die Patienten über einen geplanten Zeitraum hinweg begleitet und betreut werden könnten. In unserer Studie wurde ein pH-Wert  $< 7,35$  als Azidose in die renalen und kardialen Komplikationen aufgenommen. Es wurde nicht zwischen einer respiratorischen und einer metabolischen Azidose unterschieden. Bezüglich des applizierten Kontrastmittels untersuchten wir in unserer Studie nur die Menge, die während der TAVI-Prozedur verabreicht wurde. Die Menge und der zeitliche Abstand zwischen einer Kontrastmittelapplikation und dem Beginn einer Koronarintervention mit dem Ziel interventionsbedürftige Koronarstenosen vor TAVI zu versorgen, wurden im Rahmen der Studie nicht erfasst.

## 5. Zusammenfassung

Die transfemorale Aortenklappenimplantation hat sich als Therapiemodalität zur Behandlung einer schweren Aortenklappenstenose bei Patienten mit erhöhtem bis intermediärem Operationsrisiko etabliert. Im Gegensatz zur chirurgischen Aortenklappenimplantation weist die TAVI weniger Komplikationen auf. Allerdings bleibt die Haltbarkeit der TAVI ungewiss. Es ist unklar, wie sich TAVI-spezifische postinterventionelle Komplikationen wie paravalvuläre Insuffizienzen, Gefäßkomplikationen und Schrittmacherimplantationen langfristig auf Patienten mit einer längeren Lebenserwartung auswirken. Studien zeigen, dass eine AKI nach TAVI die Kurz- und Langzeitprognose der Patienten verschlechtert. Die Risikofaktoren sind im Kontext der Multimorbidität und des hohen Alters der Patienten mit TAVI-Indikation zu verstehen und daher nur schwierig zu evaluieren. Ziel unserer Studie war es, die Inzidenz der AKI nach TAVI zu bestimmen. Außerdem wollten wir jene Risikofaktoren identifizieren, die eine AKI-Entwicklung nach der TAVI-Prozedur begünstigen. Eine weitere Zielsetzung war es, die Krankenhausletalität und deren Hauptursache zu ermitteln. Ein Nebenziel dieser Studie war die Versorgungsqualität, da sie die Prognose der Patienten mitbeeinflusst. In unserer Studie betrug die AKI-Inzidenz nach TAVI-Prozedur 13,8 %. Risikofaktoren für eine AKI-Entwicklung waren die arterielle Hypertonie, eine CNI bereits vor TAVI, Infektion, Schrittmacherimplantation nach TAVI und applizierte periinterventionelle EK. Die Krankenhausletalität betrug 2,3 %. Der stärkste Risikofaktor für die Krankenhausletalität war eine AKI. Diese erhöhte das Risiko während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben um den Faktor 7,9. Die Versorgungsqualität der AKI sollte stärker in den Fokus rücken, da die AKI nur bei 20,7 % der Patienten kodiert wurde. Die AKI nach TAVI ist eine häufige postinterventionelle Komplikation der mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte, da sie die Prognose der Patienten erheblich verschlechtert. Es ist wichtig, modifizierbare Risikofaktoren für die Entstehung einer AKI zu erkennen, um die Prognose der Patienten zu verbessern und auch leichte AKI-Episoden zu verhindern. Eine Möglichkeit bestünde darin, die Gabe von EK abzuwägen, Infektionen zu vermeiden und frühzeitig zu therapieren sowie die Indikationen der Schrittmacherimplantation gründlich abzuwägen. In einer zukünftigen Studie sollte die Rolle der Schrittmacherimplantation genauer untersucht werden. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten deren Nierenfunktion bereits vor TAVI stark eingeschränkt ist, wäre eine genaue Evaluation der Indikationsstellung erforderlich. Eine AKI sollte frühzeitig identifiziert werden, damit sie fachgerecht therapiert werden kann.

## 6. Literaturverzeichnis

1. ElGuindy A. PARTNER 2A & SAPIEN 3: TAVI for intermediate risk patients. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2016;2016(4):e201633.
2. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442-448.
3. Fleck E, Möllmann H, Frerker C. *Deutscher Herzbericht 2018.* Frankfurt am Main; 2018 Dezember.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-1011.
5. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart.* 2013;99(6):396-400.
6. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2019.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-634.
8. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1721-1728.
9. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation.* 2011;124(16):1783-1791.
10. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253-263.
11. Solomonica A, Choudhury T, Bagur R. Newer-generation of Edwards transcatheter aortic valve systems: SAPIEN 3, Centera, and SAPIEN 3 Ultra. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(2):81-87.
12. Rheude T, Blumenstein J, Mollmann H, Husser O. Spotlight on the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *Med Devices (Auckl).* 2018;11:353-360.
13. Choudhury T, Solomonica A, Bagur R. The Evolut R and Evolut PRO transcatheter aortic valve systems. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(1):3-9.
14. Bilkhu R, Jahangiri M, Otto CM. Patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement. *Heart.* 2019;105(Suppl 2):s28-s33.
15. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-2791.

16. Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, Haude M, Beyersdorf F, Ince H, Walther T. Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Der Kardiologe*. 2018;12(3):184-193.
17. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, Investigators P. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-1705.
18. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial I. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-1715.
19. Salaun E, Clavel MA, Rodes-Cabau J, Pibarot P. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2018;104(16):1323-1332.
20. von Scheidt W, Welz A, Pauschinger M, Fischlein T, Schachinger V, Treede H, Zahn R, Hennersdorf M, Albes JM, Bekerédjian R, Beyer M, Brachmann J, Butter C, Bruch L, Dorge H, Eichinger W, Franke UFW, Friedel N, Giesler T, Gradaus R, Hambrecht R, Haude M, Hausmann H, Heintzen MP, Jung W, Kerber S, Mudra H, Nordt T, Pizzulli L, Sack FU, Sack S, Schumacher B, Schymik G, Sechtem U, Stellbrink C, Stumpf C, Hoffmeister HM. Interdisciplinary consensus on indications for transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TF-TAVI) : Joint Consensus Document of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V. (ALKK) and cooperating Cardiac Surgery Departments. *Clin Res Cardiol*. 2019.
21. Fleck E, Eggebrecht H, Kelm M. *Deutscher Herzbericht 2017*. Frankfurt am Main; 2017.
22. Takagi H, Umemoto T, Group A. Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival. *Int J Cardiol*. 2016;221:46-51.
23. Rubin JM, Avanzas P, del Valle R, Renilla A, Rios E, Calvo D, Lozano I, Anguera I, Diaz-Molina B, Cequier A, Moris de la Tassa C. Atrioventricular conduction disturbance characterization in transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):280-286.
24. Czerwinska-Jelonkiewicz K, Michalowska I, Witkowski A, Dabrowski M, Ksiezycza-Majczynska E, Chmielak Z, Kusmierski K, Hryniewiecki T, Demkow M, Stepinska J. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risk and long-term results. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(4):490-498.
25. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Werner N. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. 2016;10(5):282-300.
26. Neylon A, Ahmed K, Mercanti F, Sharif F, Mylotte D. Transcatheter aortic valve implantation: status update. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 30):S3637-S3645.
27. Grabert S, Lange R, Bleiziffer S. Incidence and causes of silent and symptomatic stroke following surgical and transcatheter aortic valve replacement: a comprehensive review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(3):469-476.

28. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607.
29. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, Abdul-Jawad Altisent O, Campelo-Parada F, Chiche O, Puri R, Rodes-Cabau J. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(7):673-684.
30. Muralidharan A, Thiagarajan K, Van Ham R, Gleason TG, Mulukutla S, Schindler JT, Jeevanantham V, Thirumala PD. Meta-Analysis of Perioperative Stroke and Mortality in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2016;118(7):1031-1045.
31. Zaouter C, Priem F, Leroux L, Bonnet G, Bats ML, Beauvieux MC, Remy A, Ouattara A. New markers for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(4):319-326.
32. Brix S, Stahl R. [Acute Kidney Injury]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(4):290-300.
33. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-766.
34. Bienholz A, Kribben A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologe*. 2013;8(3):247-251.
35. Sawhney S, Marks A, Fluck N, Levin A, Prescott G, Black C. Intermediate and Long-term Outcomes of Survivors of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(1):18-28.
36. Finlay S, Bray B, Lewington AJ, Hunter-Rowe CT, Banerjee A, Atkinson JM, Jones MC. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med (Lond)*. 2013;13(3):233-238.
37. Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, Bellomod R, Calzavacca P, Cartin-Ceba R, Cruz D, Finn J, Hoste EE, Kashani K, Ronco C, Webb S, Kellum JA, Acute Kidney Injury-6 Study G. Variation in risk and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter study. *Am J Nephrol*. 2015;41(1):81-88.
38. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, Thielmann M, Vavalle JP, Wendt D, Yan TD, Tian DH. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(5):432-443.
39. Scherner M, Wahlers T. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. 2015;7(9):1527-1535.
40. Yokota LG, Sampaio BM, Rocha EP, Balbi AL, Sousa Prado IR, Ponce D. Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:217-224.
41. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(15):1127-1133.
42. Hsu C, Ordonez J, Chertow G, Fan D, McCulloch C, Go A. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008;74(1):101-107.

43. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):189-200.
44. Belardi JA, Albertal M. Acute kidney injury after TAVI: Predict, detect, and prevent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(3):532-533.
45. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Bashir K. *Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure)*. StatPearls. Treasure Island (FL)2019.
46. Zemaitis MR, Foris LA, Chandra S, Bashir K. *Uremia*. StatPearls. Treasure Island (FL)2019.
47. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney Int.* 2008;74(7):849-851.
48. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):96-106.
49. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 2008;36(4):1129-1137.
50. Arias-Cabrales C, Rodriguez E, Bermejo S, Sierra A, Burballa C, Barrios C, Soler MJ, Pascual J. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):61-67.
51. Fortrie G, de Geus HRH, Betjes MGH. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Crit Care.* 2019;23(1):24.
52. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961-973.
53. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):209-217.
54. Soto K, Campos P, Pinto I, Rodrigues B, Frade F, Papoila AL, Devarajan P. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney international.* 2016;90(5):1090-1099.
55. Lafrance J-P, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(2):345-352.
56. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G, He Q, Chen J, Chen M, Liu X, Zhu Z, Yang L, Lian X, Ding F, Li Y, Wang H, Wang J, Wang R, Mei C, Xu J, Li R, Cao J, Zhang L, Wang Y, Xu J, Bao B, Liu B, Chen H, Li S, Zha Y, Luo Q, Chen D, Shen Y, Liao Y, Zhang Z, Wang X, Zhang K, Liu L, Mao P, Guo C, Li J, Wang Z, Bai S, Shi S, Wang Y, Wang J, Liu Z, Wang F, Huang D, Wang S, Ge S, Shen Q, Zhang P, Wu L, Pan M, Zou X, Zhu P, Zhao J, Zhou M, Yang L, Hu W, Wang J, Liu B, Zhang T, Han J, Wen T, Zhao M, Wang H, Consortiums IAbC. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2015;386(10002):1465-1471.
57. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-1499.

58. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016;22(7 Suppl):s176-185.
59. Akgul A, Gursoy M, Bakuy V, Bal Polat E, Komurcu IG, Kavala AA, Turkyilmaz S, Caglar IM, Tekdos Y, Atay M, Altun S, Gulmaliyev C, Memmedov S. [Comparison of standard Euroscore, logistic Euroscore and Euroscore II in prediction of early mortality following coronary artery bypass grafting]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;13(5):425-431.
60. Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl International.* 2017;114:1424.
61. Noorani A, Radia R, Bapat V. Challenges in valve-in-valve therapy. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):1501-1508.
62. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
63. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735.
64. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med.* 1988;39:465-490.
65. White CA, Allen CM, Akbari A, Collier CP, Holland DC, Day AG, Knoll GA. Comparison of the new and traditional CKD-EPI GFR estimation equations with urinary inulin clearance: A study of equation performance. *Clin Chim Acta.* 2019;488:189-195.
66. Carrier P, Debette-Gratien M, Essig M, Loustaud-Ratti V. Beyond serum creatinine: which tools to evaluate renal function in cirrhotic patients? *Hepatol Res.* 2018;48(10):771-779.
67. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820-834.
68. Montanes Bermudez R, Bover Sanjuan J, Oliver Samper A, Ballarin Castan JA, Gracia Garcia S. [Assessment of the new CKD-EPI equation to estimate the glomerular filtration rate]. *Nefrologia.* 2010;30(2):185-194.
69. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, group tEs. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1999;16(1):9-13.
70. Capodanno D, Dipasqua F, Marcantoni C, Ministeri M, Zanolli L, Rastelli S, Romano G, Sanfilippo M, Tamburino C. EuroSCORE II versus additive and logistic EuroSCORE in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;112(3):323-329.
71. Balan P, Zhao Y, Johnson S, Arain S, Dhoble A, Estrera A, Smalling R, Nguyen TC. The Society of Thoracic Surgery Risk Score as a Predictor of 30-Day Mortality in Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement: A Single-Center Experience and its Implications for the Development of a TAVR Risk-Prediction Model. *J Invasive Cardiol.* 2017;29(3):109-114.
72. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):573-579.

73. Akodad M, Lefevre T. TAVI: Simplification Is the Ultimate Sophistication. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:96.
74. Eggebrecht H, Niethammer M, Pannu AS, Sellin C. TranskatheterAortenklappenersatz (TAVI) Hessisches Ärzteblatt. 2019;3:159.
75. Grunert D, G. Medizinprodukte: Wie das „Herzstück“ von TAVI entsteht. *Dtsch Arztebl International.* 2013;110:20.
76. Sinning JM. Nachdilatation nach TAVI. *Kardiologieorg.* 2014.
77. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 2: Overview of Hypothesis Testing. *Indian J Dermatol.* 2016;61(2):137-145.
78. De Muth JE. Overview of biostatistics used in clinical research. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):70-81.
79. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19(3):227-229.
80. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 10: Brief Overview of Multivariate Methods. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):358-366.
81. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):593-601.
82. Miura D, Yamada Y, Kusaba S, Nogami E, Yunoki J, Sakamoto Y, Hikichi Y, Node K, Sakaguchi Y. Influence of preoperative serum creatinine level and intraoperative volume of contrast medium on the risk of acute kidney injury after transfemoral transcatheter aortic valve implantation: a retrospective observational study. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):484.
83. Cocchieri R, Petzina R, Romano M, Jagielak D, Bonaros N, Aiello M, Lapeze J, Laine M, Chocron S, Muir D, Eichinger W, Thielmann M, Labrousse L, Rein KA, Verhoye JP, Gerosa G, Bapat V, Baumbach H, Sims H, Deutsch C, Bramlage P, Kurucova J, Thoenes M, Frank D. Outcomes after transaortic transcatheter aortic valve implantation: long-term findings from the European ROUTEdagger. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(4):737-743.
84. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-1953.
85. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-2483.
86. Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* 2013;23(3):180-183.
87. De Rosa S, Samoni S, Ronco C. Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. *Crit Care.* 2016;20:69.
88. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-308.
89. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(12):735-739.

90. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
91. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-1529.
92. Dutra MC, Uliano EJ, Machado DF, Martins T, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ. Assessment of kidney function in the elderly: a population-based study. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):297-303.
93. Rosner MH. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(3):565-578.
94. Nunes Filho ACB, Katz M, Campos CM, Carvalho LA, Siqueira DA, Tumelero RT, Portella ALF, Esteves V, Perin MA, Sarmiento-Leite R, Lemos Neto PA, Tarasoutchi F, Bezerra HG, de Brito FS, Jr. Impact of Acute Kidney Injury on Short- and Long-term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):21-29.
95. Banas M, Amann K, Schaeffner E. Nierenveränderungen im Alter. *Der Nephrologe*. 2014;9(1):11-19.
96. Ziegler A, Hadlak A, Mehlbeer S, König IR. Verständnis von Nebenwirkungsrisiken im Beipackzettel. *Dtsch Arztebl International*. 2013;110:669-673.
97. Sun Y, Li J, Fan R, Li G, Fu M, Luo S, Ding H, Luo J. Outcomes of Evolut R Versus CoreValve After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2019.
98. Langfritz M, Shahin M, Nietlispach F, Taramasso M, Denegri A, Moccetti M, Pedrazzini G, Moccetti T, Keller LS, Ruschitzka F, Maisano F, Obeid S. Baseline Predictors of Renal Failure in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Invasive Cardiol*. 2019;31(10):E289-E297.
99. Kliuk-Ben Bassat O, Finkelstein A, Bazan S, Halkin A, Herz I, Salzer Gotler D, Ravid D, Hakakian O, Keren G, Banai S, Arbel Y. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2018.
100. Najjar M, Salna M, George I. Acute kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2015;13(3):301-316.
101. Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(3):331-358.
102. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):70.
103. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One*. 2013;8(7):e69998.
104. Kumar N, Khera R, Fonarow GC, Bhatt DL. Comparison of Outcomes of Transfemoral Versus Transapical Approach for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018;122(9):1520-1526.
105. D'Onofrio A, Facchin M, Besola L, Manzan E, Tessari C, Bizzotto E, Bianco R, Tarantini G, Napodano M, Fraccaro C, Buja P, Covolo E, Yzeiraj E, Pittarello D, Isabella G, Illiceto S, Gerosa G. Intermediate Clinical and Hemodynamic Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):881-888; Discussion 888.

106. Frerker C, Schewel D, Kuck KH, Schafer U. Ipsilateral arterial access for management of vascular complication in transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81(4):592-602.
107. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Chevalier B, Meguro K, Watanabe Y, Dubois-Rande JL, Morice MC, Lefevre T, Teiger E. Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):479-486.
108. Pulignano G, Gulizia MM, Baldasseroni S, Bedogni F, Cioffi G, Indolfi C, Romeo F, Murrone A, Musumeci F, Parolari A, Patane L, Pino PG, Mongiardo A, Spaccarotella C, Di Bartolomeo R, Musumeci G. [ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH Consensus document: Risk stratification in elderly patients undergoing cardiac surgery and transcatheter aortic valve implantation]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2016;17(9):756-789.
109. Vavilis G, Evans M, Jernberg T, Ruck A, Szummer K. Risk factors for worsening renal function and their association with long-term mortality following transcatheter aortic valve implantation: data from the SWEDEHEART registry. *Open Heart.* 2017;4(2):e000554.
110. Wang J, Yu W, Zhou Y, Yang Y, Li C, Liu N, Hou X, Wang L. Independent Risk Factors Contributing to Acute Kidney Injury According to Updated Valve Academic Research Consortium-2 Criteria After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis and Meta-regression of 13 Studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(3):816-826.
111. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Larochelliere R, Doyle D, Masson JB, Gutierrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2010;31(7):865-874.
112. Attard S, Buttigieg J, Galea S, Mintoff M, Farrugia E, Cassar A. The incidence, predictors, and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Nephrol.* 2018;90(6):373-379.
113. Oguri A, Yamamoto M, Mouillet G, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, Fajadet J, Iung B, Donzeau-Gouge P, Leprince P, Leguerrier A, Prat A, Lievre M, Chevreul K, Dubois-Rande JL, Teiger E, investigators FR. Impact of chronic kidney disease on the outcomes of transcatheter aortic valve implantation: results from the FRANCE 2 registry. *EuroIntervention.* 2015;10(9):e1-9.
114. Barbanti M, Gargiulo G, Tamburino C. Renal dysfunction and transcatheter aortic valve implantation outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(12):1315-1323.
115. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, Cheema A, Serra V, Amat-Santos I, Velianou JL, Barbanti M, Dvir D, Alonso-Briales JH, Nuis RJ, Faqiri E, Imme S, Benitez LM, Cucalon AM, Al Lawati H, Garcia del Blanco B, Lopez J, Natarajan MK, DeLarochelliere R, Urena M, Ribeiro HB, Dumont E, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *Eur Heart J.* 2014;35(38):2685-2696.
116. Li QL, Cheng QL, Ma Q, Wang XD, Ao QG, Zhao JH, Du J, Liu S, Zhang XY. [Risk factors and short-term prognosis of acute kidney injury in elderly patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013;93(34):2715-2718.
117. Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, Frey FJ. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2175-2179.

118. Aregger F, Wenaweser P, Hellige GJ, Kadner A, Carrel T, Windecker S, Frey FJ. Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(7):2175-2179.
119. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Hutter A, Opitz A, Hettich I, Kornek M, Ruge H, Brockmann G, Mazzitelli D. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *American heart journal*. 2011;161(4):735-739.
120. Selle A, Figulla HR, Ferrari M, Rademacher W, Goebel B, Hamadanchi A, Franz M, Schlueter A, Lehmann T, Lauten A. Impact of rapid ventricular pacing during TAVI on microvascular tissue perfusion. *Clinical Research in Cardiology*. 2014;103(11):902-911.
121. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Tzikas A, Piazza N, Otten AM, Cheng J, van Domburg RT, Betjes M, Serruys PW, de Jaegere PP. Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(6):881-889.
122. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103(5):368-375.
123. Erley C. Akutes Nierenversagen nach Kontrastmittel. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2017;44(4):173-176.
124. Nuis RJ, Rodes-Cabau J, Sinning JM, van Garsse L, Kefer J, Bosmans J, Dager AE, van Mieghem N, Urena M, Nickenig G, Werner N, Maessen J, Astarci P, Perez S, Benitez LM, Dumont E, van Domburg RT, de Jaegere PP. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):680-688.
125. Ma M, Gao WD, Gu YF, Wang YS, Zhu Y, He Y. Clinical effects of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):161-175.
126. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*. 2007;357(8):797-805.
127. Kanagasundaram NS. Pathophysiology of ischaemic acute kidney injury. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 2):193-205.
128. Azarbal A, Malenka DJ, Huang YL, Ross CS, Solomon RJ, DeVries JT, Flynn JM, Butzel D, McKay M, Dauerman HL. Recovery of Kidney Dysfunction After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group). *Am J Cardiol*. 2019;123(3):426-433.
129. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, Krane M, Mazzitelli D, Lange R, Piazza N. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(2):133-139.
130. Alassar A, Roy D, Abdulkareem N, Valencia O, Brecker S, Jahangiri M. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, risk factors, and prognostic effects. *Innovations (Phila)*. 2012;7(6):389-393.
131. Neumann H, Hellwig A. Fallpauschalen im Krankenhaus: Das Ende der „Barmherzigkeit der Intransparenz“. *Dtsch Arztebl International*. 2002;99:3387.

132. Kong WY, Yong G, Irish A. Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(5):445-451.
133. Haase-Fielitz A, Ernst M, Lehmannski F, Gleumes J, Blödorn G, Spura A, Robra B-P, Elitok S, Albert A, Albert C, Butter C, Haase M. Behandlung, klinischer Verlauf und sektorenübergreifende Informationsübermittlung bei Patienten mit akut-auf-chronischer Nierenschädigung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2019;62(6):773-781.
134. Munoz-Garcia AJ, Munoz-Garcia E, Jimenez-Navarro MF, Dominguez-Franco AJ, Alonso-Briales JH, Hernandez-Garcia JM, de Teresa-Galvan E. Clinical impact of acute kidney injury on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *J Cardiol*. 2015;66(1):46-49.
135. Sinning JM, Ghanem A, Steinhauser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(11):1141-1149.
136. Aortenklappenchirurgie, isoliert (Kathetergestützt). Berlin; 2018.
137. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. Incidence, predictors, and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: a summary of contemporary studies using Valve Academic Research Consortium definitions. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1631-1635.
138. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettila V, Prowle JR, Schetz M, Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):855-866.
139. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study. *Critical care medicine*. 2009;37(2):553-560.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Freya Fiona Valerie Altendeitering, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Akute Nierenschädigung nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation – Inzidenz, Risikofaktoren und Verlauf; Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Implantation – Incidence, Risk Factors and Progression, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Univ. -Prof. Dr. med. Christian Butter für die Möglichkeit, diese Promotionsschrift in seiner Abteilung verfassen zu dürfen. Herzlich danken möchte ich Frau PD Dr. rer. medic. Anja Haase-Fielitz für ihre ausgezeichnete Unterstützung, gute Betreuung und fachlichen Hinweise. Als Leiterinnen des Archivs haben Frau Szyszka und Frau Böhm mir Zugang zu den Daten gewährt, ohne die diese Schrift nicht möglich gewesen wäre. Meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund möchte ich danken für die Ermutigung und stetige Unterstützung.

## **Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers (Scan)**

Diese Bescheinigung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.