

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

**Das akute Nierenversagen
nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation:
Klinische Bedeutung und Optimierung der Risikokalkulation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lina Hetzel
Düsseldorf 2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ralf Eckhart Westenfeld

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer

Für meine Eltern

Zusammenfassung (deutsch)

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine etablierte Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose, jedoch bleibt das akute Nierenversagen (ANV) eine häufige und schwerwiegende Komplikation. Ziel dieser Studie ist es, die Bedeutung des ANV nach TAVI (Implant-ANV) herauszuarbeiten und die Identifikation von Risikopatienten zu verbessern. Hierfür erfolgten Analysen zur Bedeutung des Implant-ANV für die Hospitalisierung sowie für die Nierenfunktion und Mortalität bis drei Monate nach TAVI. Besonderes Augenmerk galt der Validierung renaler Biomarker (Urinkonzentrationen von NGAL, KIM-1 und DKK3) sowie dem Einsatz und der Adaptation des Mehran Scores. Untersucht wurden 986 Patienten, die zwischen Januar 2016 und Mai 2022 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine TAVI erhielten. 915 Datensätze wurden retrospektiv aus dem TAVI-Register entnommen, zusätzlich konnten – insbesondere zur Erhebung der renalen Biomarker - 71 Patienten prospektiv eingeschlossen werden. Die Inzidenz des Implant-ANV betrug 11,2 %. Es war signifikant mit einem dreifach erhöhten Risiko für verlängerte Hospitalisierung (OR = 3,0; 95 %-KI [2,0 – 4,5]), einem fünffach höheren Risiko für persistente Nierenfunktionsverschlechterung (OR = 5,3; 95 %-KI [1,4 – 20,4]) sowie einer neunfach erhöhten 30-Tage- (OR = 9,9; 95 %-KI [3,5 – 28,0]) und 3-Monats-Mortalität (OR = 9,3; 95 %-KI [4,0 – 21,3]) assoziiert. Als spezifischer Risikofaktor konnte das ANV nach TAVI-Screening (Screening-ANV) identifiziert werden: Betroffene Patienten zeigten eine sechsfach erhöhte Wahrscheinlichkeit, später ein Implant-ANV zu entwickeln (OR = 5,7; 95 %-KI [2,4 – 13,6]). NGAL war präprozedural bei Implant-ANV-Patienten erhöht ($p = 0,045$), zeigte jedoch in der Regressionsanalyse keine signifikante Assoziation ($\text{Exp(B)} = 1,07$; $p = 0,052$). 24 Stunden nach TAVI war NGAL hingegen signifikant mit dem Implant-ANV assoziiert ($\text{Exp(B)} = 1,08$; $p = 0,001$) und ermöglichte eine frühzeitige Diagnosestellung im Vergleich zum Serumkreatinin (AUC = 0,87 vs. 0,80). KIM-1 und DKK3 waren zu keinem Zeitpunkt prädiktiv ($p > 0,05$). Zur klinischen Risikoprädiktion zeigte sich der Mehran Score auch im TAVI-Kontext als valide (AUC = 0,69; 95 %-KI [0,64 – 0,74]) und konnte durch zwei einfache Modifikationen verbessert werden:

1. Der Verzicht auf das Kontrastmittelvolumen beeinflusste die Validität nicht und erlaubte eine präprozedurale Score-Berechnung (AUC = 0,69; 95 %-KI [0,64 – 0,74]).
2. Das Hinzufügen des „Screening-ANV“ erhöhte die Trennschärfe der Risikokalkulation (AUC = 0,72; 95 %-KI [0,62 – 0,82]).

Zusammenfassend zeigt unsere Untersuchung, dass das Implant-ANV den Verlauf nach TAVI wesentlich negativ beeinflusst. Die NGAL-Dynamik und ein angepasster Mehran Score ermöglichen eine verbesserte Risikoprädiktion vor dem Eingriff und könnten helfen, Hochrisikopatienten frühzeitig zu identifizieren und die Versorgung zu optimieren.

Zusammenfassung (englisch)

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an established therapy for severe aortic valve stenosis, however acute kidney injury (AKI) remains a common and serious complication. The aim of this study is to highlight the significance of AKI following TAVI (Implant-AKI) and to improve the identification of high-risk patients. Analyses were conducted to evaluate the impact of Implant-AKI on hospitalization, kidney function, and mortality up to three months after TAVI. Special attention was given to validating renal biomarkers (urinary concentrations of NGAL, KIM-1, and DKK3) and to the application and adaptation of the Mehran Score. A total of 986 patients who underwent TAVI at the University Hospital Düsseldorf between January 2016 and May 2022 were studied. 915 datasets were retrospectively collected from the TAVI registry, and an additional 71 patients were prospectively included, particularly for the assessment of renal biomarkers. The incidence of Implant-AKI was 11,2 %. Implant-AKI was significantly associated with a threefold increased risk of prolonged hospitalization (OR = 3,0; 95% CI [2,0 – 4,5]), a fivefold increased risk of persistent renal function deterioration (OR = 5,3; 95% CI [1,4 – 20,4]), as well as a ninefold increased 30-day (OR = 9,9; 95% CI [3,5 – 28,0]) and 3-month mortality (OR = 9,3; 95% CI [4,0 – 21,3]). AKI detected during TAVI screening ("Screening-AKI") was identified as a specific risk factor: affected patients showed a sixfold higher likelihood of developing Implant-AKI (OR = 5,7; 95% CI [2,4 – 13,6]).

Pre-procedural NGAL levels were elevated in Implant-AKI patients ($p = 0,045$), although no significant association was found in regression analysis ($\text{Exp}(B) = 1,07$; $p = 0,052$). However, 24 hours after TAVI, NGAL was significantly associated with Implant-AKI ($\text{Exp}(B) = 1,08$; $p = 0,001$) and enabled earlier detection compared to serum creatinine (AUC = 0,87 vs. 0,80). KIM-1 and DKK3 were not predictive at any time point ($p > 0,05$). For clinical risk prediction, the Mehran Score also proved valid in the TAVI setting (AUC = 0,69; 95% CI [0,64 – 0,74]) and could be improved by two simple modifications:

1. Eliminating the contrast medium volume did not affect validity and allowed for preprocedural score calculation (AUC = 0,69; 95% CI [0,64 – 0,74]).
2. Adding "Screening-AKI" increased the discriminatory power of risk calculation (AUC = 0,72; 95% CI [0,62 – 0,82]).

In summary, our investigation demonstrates that Implant-AKI has a substantially negative impact on the course after TAVI.

NGAL dynamics and an adapted Mehran Score allow for improved preprocedural risk prediction and may help to identify high-risk patients early and optimize patient care.

Anmerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Wenn nicht anders angegeben, sind damit stets alle Geschlechter gemeint.

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
A.	<i>Arteria</i> (deutsch: Arterie)
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Acute Kidney Injury (deutsch: Akutes Nierenversagen)
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
ANV	Akutes Nierenversagen
AS	Aortenklappenstenose
AUC	<i>Area under the Curve</i> (deutsch: Fläche unter der Kurve)
BAV	Ballonvalvuloplastie
BM	Biomarker
BMI	Body Mass Index
BNP	B-natriuretisches Peptid
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
cGY*cm²	Zentigray mal Quadratzentimeter
CHF	<i>Congestive heart failure</i> (deutsch: kongestive Herzinsuffizienz)
CI	<i>Confidence interval</i> (deutsch: Konfidenzintervall)
CIN	Kontrastmittel-induzierte Nephropathie
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i> (deutsch: Chronische Nierenerkrankung)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
cm²	Quadratzentimeter
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CT	Computertomographie
d	Tage
DKK3	Dickkopf 3
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i>
DSE	Dobutamin-Stress-Echokardiographie

EF	Ejektionsfraktion
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> (deutsch: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
Engl.	Englisch
Et al.	<i>Et alia</i> (deutsch: und andere)
g/dl	Gramm pro Deziliter
ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HZV	Herzzeitvolumen
i. R.	Im Rahmen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
Implant-AKI	<i>Acute kidney injury after TAVI</i> (deutsch: Akutes Nierenversagen nach TAVI)
Implant-ANV	Akutes Nierenversagen nach TAVI
kDa	Kilodalton
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KIM-1	<i>Kidney Injury Molecule 1</i>
l/min	Liter pro Minute
l/min*m²	Liter pro Minute mal Quadratmeter
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
m/s	Meter pro Sekunde
Max.	Maximal
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
Mitt.	Mittlerer / mittlere / mittleres
ml/kgKG/h	Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
ml/m²	Milliliter pro Quadratmeter

ml/min/1,73 m²	Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N/A	<i>not applicable</i> (deutsch: nicht erhebbar)
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
NPW	Negativ prädiktiver Wert
Nr.	Nummer
NT-pro-BNP	N-terminales pro B-natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
o. g.	Oben genannt
OP	Operation
OR	<i>Odds Ratio</i>
P-Mehran Score	Präprozeduraler Mehran Score
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i> (deutsch: perkutane Koronarintervention)
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PS-Mehran Score	Präprozeduraler Screening-Mehran Score
RK	Regressionskoeffizient
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCr	Serumkreatinin
Screening-AKI	<i>Acute kidney injury following TAVI screening</i> (deutsch: Akutes Nierenversagen nach TAVI-Screening)
Screening-ANV	Akutes Nierenversagen nach TAVI-Screening
SE	<i>Standard Error</i> (deutsch: Standardfehler)
sog.	Sogenannt
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
SPSS	<i>Statistical Package für Social Sciences</i>
SV	Schlagvolumen
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> (deutsch: Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

U	Urin
uCr	Urinkreatinin
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
USA	<i>United States of America</i> (deutsch: Vereinigte Staaten von Amerika)
v. a.	Vor allem
Vgl.	Vergleiche
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	Zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
z. T.	Zum Teil
β	Beta

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die Aortenklappenstenose	1
1.1.1	Die epidemiologische Bedeutung der Aortenklappenstenose	1
1.1.2	Pathophysiologie	2
1.1.3	Klinische Symptomatik	2
1.1.4	Diagnostik.....	3
1.1.5	Therapieoptionen	4
1.1.6	Indikation für den Aortenklappenersatz und Wahl der Verfahrensmodalität	4
1.2	Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation	7
1.2.1	Überblick	7
1.2.2	Einführung und zeitliche Entwicklung	7
1.2.3	Verfahrenstechnik	8
1.2.4	Das TAVI-Screening	9
1.3	Das akute Nierenversagen nach TAVI	11
1.3.1	Definition	11
1.3.2	Ätiologie	12
1.3.3	Therapie und Prävention	13
1.4	Biomarker zur Erkennung einer renalen Schädigung im Rahmen des ANV	14
1.4.1	NGAL.....	14
1.4.2	KIM-1	14
1.4.3	DKK3	15
1.5	Der Mehran Score als Risikoscore zur Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für ein ANV	16
1.5.1	Aufbau des Mehran Scores.....	16
1.5.2	Validität des Mehran Scores im TAVI-Setting	17
1.6	Ziele der Arbeit	18
2	Material und Methoden.....	20
2.1	Datenerhebung anhand des TAVI-Registers der Klinik	21
2.2	Prospektive Datenerhebung.....	24
2.2.1	Ablauf der Probengewinnung und Datendokumentation	27
2.2.2	Probenhandhabung und Messung der Parameter NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin	28

2.3	Bildung von Stichproben zur Analyse der verschiedenen Fragestellungen	30
2.4	Statistische Methodik	32
2.5	Modifikationen des Mehran Scores	34
2.5.1	Kalkulation eines Scores, der nur die vor der TAVI bekannten Variablen berücksichtigt: Der präprozedurale Mehran Score (P-Mehran Score)	34
2.5.2	Kalkulation eines Scores, der die vor der TAVI bekannten Variablen und das Screening-ANV berücksichtigt: Der präprozedurale Screening-Mehran Score (PS-Mehran Score).....	34
2.6	Definitionen	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Epidemiologische Daten der Patienten in den verschiedenen Stichproben.....	38
3.2	Häufigkeit des Implant-ANV und klinische Bedeutung für den Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI	42
3.2.1	Inzidenz des Implant-ANV	42
3.2.2	Bedeutung des Implant-ANV für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf	43
3.3	Klinische Parameter mit Assoziation zum Implant-ANV	47
3.4	Erweiterte Parameter für die Risikoprädiktion des Implant-ANV	51
3.4.1	Das Screening-ANV als Risikofaktor für das Implant-ANV	51
3.4.2	Renale Biomarker bei Aufnahme zur TAVI und ihre Assoziation zum Implant-ANV	52
3.4.3	Renale Biomarker vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings und ihre Assoziation zum Implant-ANV	53
3.5	Frühzeitiges Erkennen des Implant-ANV mit Hilfe der Biomarker (NGAL, KIM-1 und DKK3)	57
3.5.1	NGAL im Rahmen der TAVI zur frühzeitigen Erkennung des Implant-ANV	57
3.5.2	KIM-1 im Rahmen der TAVI zur frühzeitigen Erkennung des Implant-ANV.....	59
3.6	Der Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV	64
3.6.1	Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Risikogruppen des Mehran Scores	64
3.6.2	Kalibrierung und Diskriminierung	65
3.6.3	Testgütekriterien	67
3.7	Modifikation des Mehran Scores zur Verbesserung von Handhabung und Validität.....	68
3.7.1	Der P-Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV	68
3.7.2	Der um das Screening-ANV erweiterte P-Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV	73

4	Diskussion	79
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	99
6	Anhang	118
6.1	Tabellenverzeichnis	118
6.2	Abbildungsverzeichnis	120
7	Danksagung	122

1 Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

1.1.1 Die epidemiologische Bedeutung der Aortenklappenstenose

Erkrankungen der Herzklappen haben einen hohen Anteil an der weltweit zunehmenden kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (Aluru et al., 2022). Während rheumatische Vitien als parainfektiose Erkrankungen eine große Rolle eher in Regionen mit eingeschränktem Zugang zu medizinischer und infektiologischer Versorgung spielen, hat die degenerative, kalzifizierende Aortenklappenstenose in medizinisch und ökonomisch entwickelten Regionen die größte Bedeutung hinsichtlich Inzidenz, Morbidität und Mortalität (Nkomo et al., 2006; Osnabrugge et al., 2013). Insbesondere ab einer Aortenklappenöffnungsfläche von weniger als 1 cm² steigt das Risiko für kardiale Komplikationen deutlich an (Tashiro et al., 2014).

Im Vergleich zu anderen Klappenvitien sind Erkrankungen der Aortenklappe schon aufgrund ihrer Häufigkeit mit einer hohen Belastung der Gesundheitssysteme assoziiert. Im Jahr 2017 waren in den USA 61 % aller durch kardiale Vitien bedingten Todesfälle auf Erkrankungen der Aortenklappe zurückzuführen (Aluru et al., 2022).

Die Inzidenz der Aortenklappenstenose steigt mit zunehmendem Lebensalter an (Joseph et al., 2017). Eine große prospektive Studie aus Norwegen mit seriellen echokardiografischen Untersuchungen über einen Zeitraum von 14 Jahren zeigte eine Prävalenz der Aortenklappenstenose von 0,2 % in der Altersgruppe 50 – 59 Jahre, 1,3 % in der Altersgruppe 60 – 69 Jahre, 3,9 % in der Altersgruppe 70 – 79 Jahre und 9,8 % bei über 80-Jährigen (Eveborn et al., 2013).

Die altersstandardisierte Prävalenz der kalzifizierenden Aortenklappenstenose ist regional unterschiedlich. Yadgir et al. zeigen, dass sich besonders hohe Prävalenzen von > 350 Fälle pro 100 000 Einwohner in den Ländern des Globalen Nordens zeigen. Dazu gehören u.a. die USA, Kanada, Deutschland, Schweden, Finnland und Großbritannien. Deutlich niedrigere Prävalenzen finden sich in weiten Teilen Südamerikas, Afrikas und Asiens (Yadgir et al., 2020). Mit steigender Lebenserwartung und der demografischen

Entwicklung in der westlichen Welt ist zukünftig mit einer weiter zunehmenden Inzidenz der Aortenklappenstenose zu rechnen.

1.1.2 Pathophysiologie

Die Aortenklappenstenose entsteht nur selten im Rahmen eines Vernarbungsprozesses nach infektiöser Endokarditis oder im Rahmen eines rheumatischen Fiebers.

Pathogenetisch wesentlich bedeutsamer ist die kalzifizierende Aortenklappenstenose als Folge eines allgemeinen Kalzifizierungsprozesses im Bereich einer trikuspiden oder – im Sinne einer Prädilektionsstelle - einer bikuspiden Aortenklappe.

Die Kalzifizierung der Aortenklappe ist das Endergebnis eines inflammatorischen Prozesses, der durch eine mechanische Schädigung am Endothel ausgelöst wird. Es kommt durch Einlagerung von Lipiden zu zunehmender Fibrose und schließlich zur Verkalkung der Aortenklappe (Dweck et al., 2012). Die Verkalkung führt zu einer erhöhten Steifigkeit und zu einer verringerten Klappenöffnungsfläche, was wiederum einen erhöhten Druckgradienten über der Klappe und so eine chronische Druckbelastung des linken Ventrikels verursacht. Eine linksventrikuläre Druckbelastung erhöht die linksventrikuläre Nachlast und beeinträchtigt die kardiale Ejektionsfraktion (Carabello & Paulus, 2009).

Der Entstehungsmechanismus der Aortenklappenstenose ist initial dem der Arteriosklerose sehr ähnlich (Otto et al., 1994). Die klassischen Risikofaktoren der Arteriosklerose sind auch für die Entstehung der kalzifizierenden Aortenklappenstenose von hoher Relevanz (Aronow et al., 2001; Carabello & Paulus, 2009).

1.1.3 Klinische Symptomatik

Aortenklappenstenosen bleiben in der Regel über einen längeren Zeitraum asymptomatisch. Erst wenn die kardialen Adaptationsmöglichkeiten, vor allem im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie, erschöpft sind, entstehen die typischen klinischen Symptome der Herzinsuffizienz, der Angina pectoris oder rhythmogener Ereignisse. Diese klinischen Symptome treten häufig erst auf, wenn die Klappenöffnungsfläche von den physiologischen 3,5 cm² auf ungefähr 1 cm² reduziert ist.

Da die Mortalitätsrate mit Auftreten von Symptomen und Ausbleiben eines Herzklappenersatzes innerhalb eines Jahres auf über 50 % ansteigt (Leon et al., 2010),

wird gemäß den aktuellen Leitlinien allen Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose der frühzeitige Aortenklappenersatz empfohlen (Vahanian et al., 2022).

Inwiefern ein Klappenersatz bei hochgradiger Stenose und asymptomatischen Patienten eine valide Therapieoption darstellt, ist Gegenstand aktueller Studien (Tsampasian et al., 2022).

1.1.4 Diagnostik

Goldstandard für die Diagnosestellung einer Aortenklappenstenose ist die transthorakale Echokardiographie (TTE). Abhängig von der Klappenöffnungsfläche (cm^2), der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Klappe (m/s) und dem mittleren Druckgradienten (mmHg) wird eine leicht-, mittel- und hochgradige Aortenklappenstenose unterschieden (Baumgartner, Hung, et al., 2017). Die entsprechenden Grenzwerte zur Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose können Tabelle 1 entnommen werden. Geschlechtsspezifische Grenzwerte existieren nicht. Diese werden jedoch in aktuellen Studien diskutiert (Guzzetti et al., 2020).

Tabelle 1 **Überblick über die Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose, adaptiert nach Baumgartner, Hung et al., 2017**

	Schweregrad der Aortenklappenstenose		
	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Max. Flussgeschwindigkeit (m/s)	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	$\geq 4,0$
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	$< 20,0$	20,0 – 40,0	$\geq 40,0$
Klappenöffnungsfläche (cm^2)	$> 1,5$	1,0 – 1,5	$< 1,0$

Legende: Quelle: Baumgartner, Hung et al., 2017; cm^2 , Quadratzentimeter; max., maximal; m/s, Meter pro Sekunde; mmHg, Millimeter-Quecksilbersäule.

Bei dieser Einteilung ist zu beachten, dass die Flussgeschwindigkeit und der Druckgradient abhängig vom Blutvolumenfluss (Schlagvolumen-Index (SV-Index)) über der Herzklappe sind. Patienten mit niedrigem Blutvolumenfluss (SV-Index $< 35 \text{ ml/m}^2$) können trotz niedriger Flussgeschwindigkeiten oder Druckgradienten dennoch eine hochgradige Aortenklappenstenose aufweisen (Baumgartner, Hung, et al., 2017). In Grenzfällen können komplementäre Bildgebungsverfahren für die Diagnosestellung und Therapieplanung herangezogen werden. Dazu zählen u.a. die Dobutamin-Stress-

Echokardiographie (DSE), die EKG-gesteuerte Computertomographie (CT), das Kardio-MRT und die transösophageale Echokardiographie (TEE) (Mittal & Marcus, 2021).

1.1.5 Therapieoptionen

Die einzige kurative Therapie der Aortenklappenstenose ist der Aortenklappenersatz (AKE).

Nur in seltenen Fällen wird von einem Klappenersatz abgesehen und eine Ballonvalvuloplastie (BAV) oder eine rein medikamentöse Therapie durchgeführt.

Die aktuell verfügbare medikamentöse Therapie dient nur der symptomatischen Therapie der Aortenklappenstenose. Die aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* und der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* enthalten keine direkten Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung einer Aortenklappenstenose. Für Patienten, die für den Herzklappenersatz ungeeignet sind oder auf diesen warten, wird eine leitliniengerechte Therapie einer begleitenden Herzinsuffizienz empfohlen. Außerdem ist eine begleitende arterielle Hypertonie medikamentös einzustellen. Dabei sind nachlastsenkende Medikamente zur Vermeidung einer symptomatischen Hypotonie vorsichtig zu titrieren (Vahanian et al., 2022).

Für den Aortenklappenersatz existieren zwei Therapieverfahren: der chirurgische Aortenklappenersatz und die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI). In Einzelfällen kann alternativ eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt werden. Die Ballonvalvuloplastie stellt bei der erworbenen Aortenklappenstenose jedoch aufgrund der hohen Rezidivrate in der Regel nur ein Verfahren zur Überbrückung bis zum Klappenersatz dar (Doguet et al., 2010) oder sie gilt als palliativer Therapieansatz für inoperable Patienten (Ben-Dor et al., 2010).

1.1.6 Indikation für den Aortenklappenersatz und Wahl der Verfahrensmodalität

Der Aortenklappenersatz wird für Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose sowohl in den amerikanischen als auch in den europäischen Leitlinien empfohlen (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2022).

Die Indikationen zum Aortenklappenersatz mit den entsprechenden Entscheidungspfaden gemäß der gemeinsamen Leitlinie der *European Society of Cardiology* und der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

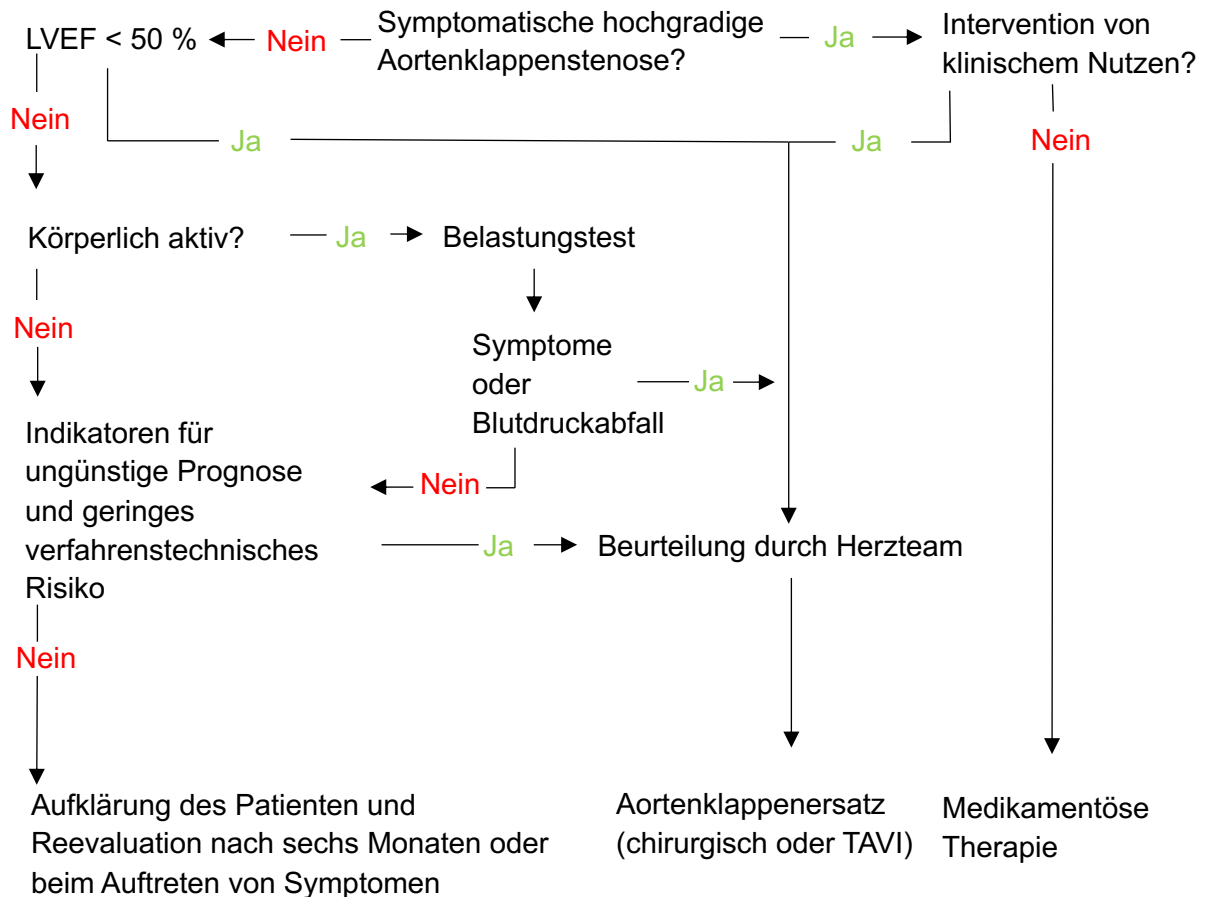


Abb. 1 **Behandlungsindikationen von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose gemäß der Leitlinie der European Society of Cardiology und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery, adaptiert nach Vahanian et al., 2022**

Legende: Quelle: Vahanian et al., 2022; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Verschiedene klinische, anatomische und verfahrenstechnische Faktoren beeinflussen die Wahl der Behandlungsmodalität. Ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Modalität des AKE ist die Operabilität des Patienten. Die Leitlinie der *European Society of Cardiology* und der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* empfiehlt die Durchführung des chirurgischen Aortenklappenersatzes für jüngere Patienten (< 75 Jahre) mit einem niedrigen operativen Risiko (STS-PROM/EURO-SCORE II < 4 %) oder für Patienten, die grundsätzlich operabel sind, bei denen jedoch eine transfemorale TAVI nicht durchgeführt werden kann.

Für ältere Patienten (> 75 Jahre) mit hohem operativem Risiko (STS-PROM/EURO-SCORE II > 8 %) oder für inoperable Patienten empfehlen die Leitlinien die Durchführung einer TAVI. Für Patienten, auf die keines dieser Merkmale zutrifft, sollen die klinischen,

anatomischen und verfahrenstechnischen Faktoren individuell abgewogen werden (Vahanian et al., 2022).

1.2 Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1.2.1 Überblick

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist ein minimalinvasives Verfahren zum Ersatz der Aortenklappe für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose. Sie stellt eine Alternative zum chirurgischen AKE dar.

Der TAVI vorgeschaltet erfolgt das sog. TAVI-Screening. Im Rahmen des TAVI-Screenings werden verschiedene bildgebende Untersuchungen durchgeführt.

1.2.2 Einführung und zeitliche Entwicklung

Nach dem ersten operativen AKE durch D. Harken in Boston im Jahr 1960 (Harken et al., 1960) war der chirurgische AKE unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine über Jahrzehnte die einzige wirksame, etablierte Therapie der symptomatischen Aortenklappenstenose.

Als Alternative zum operativen Vorgehen wurde im Jahr 2002 erstmals eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) durch den französischen Kardiologen Alain Cribier in Rouen durchgeführt (Cribier et al., 2002).

Nach Erstbeschreibung wurde die TAVI als neues Verfahren des Aortenklappenersatzes zunächst ganz überwiegend bei Patienten eingesetzt, bei denen das Risiko eines operativen Vorgehens zu groß erschien (Mariathas et al., 2017).

Große Studienprogramme haben in den folgenden Jahren beim Vergleich zwischen operativem und kathetergestütztem Vorgehen den Stellenwert der TAVI bei Patienten mit hohem und intermediärem chirurgischen Risiko unterstrichen (Adams et al., 2014; Deeb et al., 2016; Gleason et al., 2018; Kodali et al., 2012; Leon et al., 2010; Mack et al., 2015; Makkar et al., 2012; Smith et al., 2011; Thourani et al., 2016).

Neuere Studien haben zuletzt auch Patienten mit niedrigem operativen Risiko eingeschlossen (Mack et al., 2019; Popma et al., 2019; Søndergaard et al., 2019). Auch wenn hier Langzeitdaten noch fehlen, etabliert sich die TAVI für viele Patienten verschiedener Risikoklassen zu einer therapeutischen Alternative zum klassischen chirurgischen Aortenklappenersatz.

1.2.3 Verfahrenstechnik

Im Rahmen der TAVI wird eine klappentragende Stent-Prothese in das arterielle System eingeführt und mittels Katheter unter kontrastmittelgestützter Röntgenkontrolle bis zum Herzen vorgeschoben und im Bereich der erkrankten Aortenklappe entfaltet.

Die Einführung in das arterielle System ist entweder durch perkutane Punktion oder chirurgische Freilegung der zu punktierenden Arterie möglich. Je nach anatomischen Voraussetzungen des Patienten werden verschiedene Zugangswege unterschieden. Nach korrekter Positionierung erfolgen die Freisetzung und Entfaltung der Klappenprothese. Die Prozedur wird ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine und in der Regel in Lokalanästhesie und Analgosedierung durchgeführt.

1.2.3.1 Zugangswege

Zum Einbringen der entsprechenden Kathetermaterialien in das arterielle System existieren verschiedene Zugangswege. Der transfemorale Zugang über Punktion der A. femoralis gilt aufgrund seiner geringeren Invasivität, des selteneren Auftretens schwerer periprozeduraler Komplikationen und der kürzeren Hospitalisierung als Zugangsweg der ersten Wahl (Vahanian et al., 2022). Insgesamt ist es jedoch in ca. 10 % der Fälle, insbesondere bei fortgeschrittener Arteriosklerose, notwendig, einen anderen Zugangsweg zu wählen (Ali et al., 2018). Zu den alternativen Zugangsformen zählen der transapikale (über Punktion der Herzspitze), der transzervikale (Punktion der A. subclavia oder A. carotis) oder der aortale Zugangsweg (Perrin et al., 2021). Der transapikale Zugang ist dabei eine häufig verwendete Alternative (Ali et al., 2018; Carroll et al., 2021; Kumar et al., 2018). Im Unterschied zum transfemorale Zugang kann die transapikale TAVI über einen anterograden Zugang mit einer Mini-Thorakotomie erreicht werden (Guo et al., 2021).

1.2.3.2 Klappenprothesen

Grundsätzlich wird zwischen mechanischen und biologischen Herzklappenprothesen unterschieden, wobei bei der TAVI ausschließlich biologische Prothesen zum Einsatz kommen (Baumgartner, Falk, et al., 2017). Diese lassen sich weiter in selbstexpandierende und ballonexpandierende Herzklappenprothesen unterteilen. Die Wahl der Klappenprothese hängt u.a. von der Anatomie der Aortenwurzel und dem Zugangsweg ab. Dabei obliegt die Entscheidung über die Klappenart dem Operateur.

Universale Richtlinien sind nicht etabliert, die Entscheidung bleibt bisweilen willkürlich (Sa et al., 2024).

1.2.4 Das TAVI-Screening

Der Erfolg der TAVI hängt in hohem Maße von der Patientenauswahl, der genauen Beurteilung des Aortenklappenkomplexes und der Zugangswege ab. Um intraoperativ Gefäßkomplikationen und ein *Mismatch* von Klappe und Prothese zu vermeiden, bedarf es einer ausführlichen präprozeduralen Planung und bildgebenden Diagnostik (Achenbach et al., 2012).

Hierfür werden die Patienten in der Regel einige Tage bis Wochen vor der TAVI stationär am Universitätsklinikum Düsseldorf aufgenommen. Dieser stationäre Aufenthalt einschließlich der Durchführung der präprozeduralen Bildgebung wird als TAVI-Screening bezeichnet.

Zu den wichtigen bildgebenden Verfahren des TAVI-Screenings zählen in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf die transthorakale Echokardiographie, die Computertomographie und die Herzkatheteruntersuchung mit koronarer Angiographie (HKU).

Die transthorakale Echokardiographie ermöglicht eine detaillierte Beurteilung der Morphologie und Funktion der Aortenklappe, einschließlich der direkten Visualisierung und Quantifizierung der Klappenöffnungsfläche und der Beurteilung der linksventrikulären Hämodynamik (Hildebrandt et al., 2017).

Zu den wichtigen Informationen, die aus der Durchführung der Computertomographie gewonnen werden können, zählen: Die Beurteilung der peripheren arteriellen Gefäße zur Auswahl des Zugangsweges, die Morphologie des Aortenannulus als Grundlage für die Wahl der Klappenprothese sowie die Beziehung der Koronarostien zur Aortenannulusebene zur Beurteilung des koronaren Obstruktionsrisikos (Daghem et al., 2023). Für eine verlässliche Aussage ist bei der CT-Diagnostik im Universitätsklinikum Düsseldorf in der Regel die Gabe von 80 ml Röntgenkontrastmittel vorgesehen.

Die Durchführung einer Koronarangiographie vor TAVI ist indiziert, um neben der Evaluation der koronaren Perfusion ergänzende Informationen bezüglich der Lage der Koronararterienostien, der Evaluation des Zugangsweges sowie der Größe des Aortenannulus und dem Vorhandensein einer Aortenregurgitation zu erhalten (Hildebrandt

et al., 2017; Vahanian et al., 2022). Auch im Rahmen der Koronarangiographie bekommen die Patienten Kontrastmittel in unterschiedlicher Menge.

Die weitere ergänzende Diagnostik umfasst die Durchführung eines Elektrokardiogramms (EKG), eines Thorax-Röntgens, einer Duplex-Sonographie der A. carotis und der peripheren Arterien sowie eines Lungenfunktionstests (Hildebrandt et al., 2017).

1.3 Das akute Nierenversagen nach TAVI

Im Folgenden wird das unten näher beschriebene akute Nierenversagen (ANV) nach TAVI als Implant-ANV bezeichnet. Zur besseren Abgrenzung wird das ANV nach TAVI-Screening im Folgenden als Screening-ANV bezeichnet.

1.3.1 Definition

Das ANV beschreibt eine plötzliche Abnahme der Nierenfunktion, die sich durch eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate manifestiert und zu einer Störung der Volumen- und Elektrolythomöostase sowie zu einer Anhäufung von Stoffwechselabfallprodukten führt (Abdel-Kader & Palevsky, 2009).

Begrifflichkeit und klinische Definition des ANV wurden im Laufe der Zeit immer wieder verändert (Bellomo et al., 2004; Kappetein et al., 2013; Leon et al., 2011; Mehta et al., 2007). Gemeinsam ist den verschiedenen Klassifizierungen, dass bereits vermeintlich geringe Veränderungen der Nierenfunktion zur Diagnose des ANV und damit zu klinischen Konsequenzen für die betroffenen Patienten führen. Um dieser Tatsache nochmals Rechnung zu tragen, wurde im Rahmen der derzeit gängigen Definition und Stadieneinteilung nach KDIGO (siehe Tabelle 2) die Bezeichnung „*Acute Renal Failure*“ durch den Begriff „*Acute Kidney Injury*“ ersetzt (Khwaja, 2012). In der vorliegenden Studie wurde die in Tabelle 2 gezeigte Stadieneinteilung nach KDIGO unter ausschließlicher Berücksichtigung des Serumkreatinins verwendet. Der im deutschsprachigen Raum verwendete Begriff des akuten Nierenversagens wird dabei beibehalten.

Tabelle 2 **Definition und Stadieneinteilung des ANV gemäß den KDIGO Kriterien nach Khwaja, 2012**

ANV-Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von sieben Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden	$< 0,5$ ml/kgKG/h über mehr als sechs Stunden
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kgKG/h über mehr als zwölf Stunden
3	≥ 3 -facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin ≥ 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg von $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kgKG/h über mehr als 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für ≥ 12 Stunden

Legende: Quelle: Khwaja, 2012; ANV, akutes Nierenversagen, KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; mg/dl, Milligramm pro Deziliter; ml/kgKG/h, Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde.

1.3.2 Ätiologie

Hinsichtlich der Genese des ANV wird allgemein zwischen prä-, intra- und postrenalen Faktoren unterschieden (Avi et al., 1996).

Das ANV ist höchstwahrscheinlich eine Kombination aus Störungen der extra- und intrarenalen Hämodynamik und direkten nephrotoxischen Einflüssen, die zu Nierenischämie und akuter tubulärer Nekrose führen (Schermer & Wahlers, 2015).

Die Unterscheidung zwischen einem prärenalen Nierenversagen aufgrund einer Perfusionsstörung oder arteriellen Hypotension und einem intrarenalen Nierenversagen z. B. durch Kontrastmittel-Nephrotoxizität ist oft nur schwer möglich, zumal jede prärenale Störung spätestens dann zu einem intrarenalen Nierenversagen führt, wenn aus der funktionellen Hypoperfusion des Nephrons das Vollbild einer akuten Tubulusnekrose geworden ist (Basile et al., 2012).

Die Entstehung des manifesten ANV muss als dynamischer Prozess aufgefasst werden, der von funktionellen Veränderungen der intrarenalen Hämodynamik durch Perfusionsstörungen oder – vermittelt durch das tubuloglomeruläre Feedback – durch Röntgenkontrastmittel über tubulotoxische Effekte hin zu einer Tubulusnekrose und damit

zu einem anatomisch fixierten Nierenversagen führt. Dieser dynamische Prozess ist grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt beeinflussbar.

1.3.3 Therapie und Prävention

Zur Therapie eines ANV sollte, unter sorgfältiger Beurteilung des Volumenstatus und der Hämodynamik, die Behandlung mit intravenöser Flüssigkeit, Diuretika oder anderen Mitteln zur hämodynamischen Unterstützung durchgeführt werden (Gonsalez et al., 2019).

In schweren Fällen kann eine Nierenersatztherapie erforderlich werden.

Insgesamt sind die therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung eines ANV jedoch begrenzt, sodass der Prävention eine besondere Bedeutung zukommt.

Der Eckpfeiler der Prävention des ANV ist eine angemessene Risikostratifizierung.

Risikopatienten profitieren von einer engmaschigen Überwachung, einer individuell adaptierten Volumentherapie (Liu et al., 2023; Qian et al., 2019, Latus et al., 2020), gegebenenfalls einer Reduktion von Kontrastmittel (Andreucci et al., 2014) sowie der nephrologischen Mitbetreuung (Gupta & Bang, 2010; Tandar et al., 2021).

1.4 Biomarker zur Erkennung einer renalen Schädigung im Rahmen des ANV

Trotz der Fortschritte bei der Definition und Einteilung des ANV gibt es weiterhin Einschränkungen in der Anwendbarkeit und klinischen Validität, da alle genannten Definitionen überwiegend auf Veränderungen des Serumkreatininspiegels beruhen. Ein Kreatininanstieg tritt jedoch oft erst verzögert nach der renalen Schädigung auf und die Serumkreatininwerte werden neben der Nierenfunktion auch von anderen Faktoren beeinflusst. Angesichts dieser Unzulänglichkeiten werden derzeit neue Biomarker validiert, die eine frühere Diagnose des ANV ermöglichen und die Unterscheidung zwischen funktionellen und strukturellen Nierenschäden erleichtern sollen (Schnerer & Wahlers, 2015). Der künftige Einsatz neuartiger Biomarker für die Definition des ANV könnte sich möglicherweise förderlich auf die Diagnose und die Behandlungsmöglichkeiten von TAVI-Patienten auswirken. Zu den neuen renalen Biomarkern gehören u.a. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *Kidney injury molecule 1* (KIM-1) und Dickkopf 3 (DKK3).

1.4.1 NGAL

NGAL ist ein 25-kDa großes Protein aus der Gruppe der Lipocaline (Friedl et al., 1999). Nach einer ischämischen oder toxischen Nierenschädigung wird NGAL rasch und in hoher Konzentration überwiegend im Bereich der Henle-Schleife und der Sammelrohre freigesetzt (Paragas et al., 2014). Der Nachweis erhöhter Konzentrationen von NGAL im Serum und Urin beginnt bereits ca. drei Stunden nach der renalen Schädigung. Das Maximum wird nach sechs bis zwölf Stunden erreicht. Erhöhte Werte können bis zu fünf Tage im Anschluss an die akute Schädigung persistieren (Parikh et al., 2011). Die Bedeutung von NGAL als Biomarker der renalen Schädigung im klinischen Setting wurde vielfach untersucht. Eine Metaanalyse von 16 Studien zeigte beispielsweise einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Anstieg von NGAL im Urin und der Entwicklung eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen (Ho et al., 2015).

1.4.2 KIM-1

KIM-1 wird als Transmembranprotein v. a. im proximalen Tubulus exprimiert (Ichimura et al., 1998). Bei renaler Schädigung (bspw. toxisch oder ischämisch bedingt) wird eine Metalloprotease aktiviert. Diese Metalloprotease spaltet die extrazelluläre Domäne von

KIM-1 ab und kann so zu einer bis zu 100-fach erhöhten Konzentration von KIM-1 im Urin führen (Vaidya et al., 2010). Die maximale Konzentration von KIM-1 im Urin wird dabei zwei Tage nach der akuten Schädigung erreicht. Erhöhte Konzentrationen von KIM-1 können dabei bis zu fünf Tage persistieren (Parikh et al., 2013). Studien, die KIM-1 als Biomarker für ein ANV in unterschiedlichen klinischen Settings untersucht haben, kommen zu uneinheitlichen Ergebnissen (Arthur et al., 2014; Geng et al., 2021; Hall et al., 2011; Li et al., 2020; Lin et al., 2022).

1.4.3 DKK3

DKK3 ist ein 38-kDa großes Protein aus der Gruppe der Glykoproteine. Die Expression von DKK3 in den tubulären Epithelzellen induziert über den Wnt/ β -Katenin-Signalweg den fibrösen Umbau der Nierentubuli (Federico et al., 2016).

Bei Schädigung der tubulären Epithelzellen wird DKK3 vermehrt in den Urin sezerniert. Im Gegensatz zu anderen Biomarkern (wie z. B. NGAL oder KIM-1) zeigt DKK3 dabei nicht nur eine Momentaufnahme der tubulären Belastung an, sondern kann auch Auskunft über die aus der Gesamtheit der tubulären Schädigung resultierenden tubulointerstitiellen Fibrose geben. So zeigen Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung (CKD-Stadium ≥ 2) höhere Urinausgangskonzentrationen von DKK3 als Patienten ohne vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung (Zewinger et al., 2018). In zwei Studien zeigt DKK3 im Urin eine valide Vorhersage des ANV nach herzchirurgischen Eingriffen (Schunk et al., 2019; Xing et al., 2023).

1.5 Der Mehran Score als Risikoscore zur Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für ein ANV

Ein etablierter Risikoscore für die Abschätzung des ANV-Risikos nach perkutaner Koronarintervention (PCI) ist der Mehran Score. Ein eigens für TAVI-Patienten entworfener, klinischer Risikoscore existiert nicht.

1.5.1 Aufbau des Mehran Scores

Der Mehran Score umfasst acht klinische und prozedurale Variablen und definiert das Risiko eines ANV anhand der errechneten Punktesumme.

Der Mehran Score setzt sich aus den folgenden Variablen zusammen: Auftreten einer Hypotension (innerhalb von 24 Stunden vor oder nach PCI), Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung im Rahmen einer IABP, Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz (CHF), Alter über 75 Jahren, Vorliegen von Diabetes mellitus, Vorliegen einer Anämie, verwendetes Kontrastmittelvolumen und der eGFR bei Aufnahme (Mehran et al., 2004).

Die Abbildung 2 zeigt die entsprechenden Punktwerte der einzelnen Variablen und die aus der Gesamtpunktzahl resultierende Risikokalkulation des Mehran Scores.

Risikofaktoren	Punktescore				
Hypotension	5	}	Punkte-summe	ANV-Risiko*	Dialyse-Risiko**
IABP	5		≥ 5	7,5 %	0,04 %
CHF	5		6 – 10	14,0 %	0,12 %
Alter > 75 Jahre	4		11 – 15	26,1 %	1,09 %
Diabetes mellitus	3		≥ 16	57,3 %	12,6 %
Anämie	3				
eGFR (ml/min/1,73 m²)	2 für < 60 ml, 4 für < 40 ml, 6 für < 20 ml				
Kontrastmittelvolumen	1 pro 100 ml				

* Risiko der Entwicklung eines ANV nach Mehran et al. in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der vergebenen Punkte

** Risiko der Notwendigkeit einer Dialyse nach Mehran et al. in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der vergebenen Punkte

Abb. 2 Zusammensetzung und Berechnung des Mehran Scores

Legende: ANV, akutes Nierenversagen; CHF, kongestive Herzinsuffizienz (engl. *congestive heart failure*); eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); IABP, intraaortale Ballonpumpe; ml, Milliliter; ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; %, Prozent.

1.5.2 Validität des Mehran Scores im TAVI-Setting

Es ist unklar, ob der Mehran Score beim besonderen Patientenkollektiv der TAVI für die Vorhersage des Implant-ANV herangezogen werden kann. Während drei kleinere Studien (Gul et al., 2015; Özdemir et al., 2024; Zungur et al., 2016) und eine multizentrische italienische Studie anhand von 1180 Patienten (Arrotti et al., 2023) einen prädiktiven Wert erkennen, sehen Rosa et al. (n = 559) und Loizzi et al. (n = 1535) eine sehr eingeschränkte Verwendbarkeit des Mehran Scores im TAVI-Setting (Loizzi et al., 2023; Rosa et al., 2021).

1.6 Ziele der Arbeit

Zunächst sollte anhand der erhobenen Daten die Bedeutung des Implant-ANV für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI herausgearbeitet werden. Wir untersuchten hierfür den Einfluss des Implant-ANV auf die Dauer der Hospitalisierung, die Nierenfunktion nach drei Monaten und die Mortalität (Kurzzeit-Mortalität, Mortalität innerhalb von 30 Tagen und Mortalität innerhalb von drei Monaten).

Übergeordnetes Ziel der Arbeit war es dann, die Identifikation von Risikopatienten für ein Implant-ANV zu verbessern, um gegebenenfalls die periinterventionelle Versorgung der Patienten an das erhöhte Risiko anpassen zu können. In diesem Zusammenhang untersuchten wir,

1. welche Risikofaktoren für das Implant-ANV identifiziert werden können:
 - a. Klinische Risikofaktoren
 - b. Das ANV im Rahmen des vorgegangenen TAVI-Screenings (Screening-ANV)
 - c. Die renalen Biomarker (Urinkonzentrationen von NGAL, KIM-1 und DKK3)
2. ob durch Bestimmung renaler Biomarker (Urinkonzentrationen von NGAL, KIM-1 und DKK3) das Implant-ANV im Vergleich zur alleinigen Messung des Serumkreatinins frühzeitiger erkannt werden kann (auch dies könnte die periinterventionelle Versorgung und damit das klinische Ergebnis beeinflussen).
3. ob der für Koronarinterventionen validierte Mehran Score:
 - a. auch für die Risikokalkulation eines Implant-ANV im Rahmen der TAVI aussagekräftig ist.
 - b. unter Wegfall des Parameters „Kontrastmittelmenge“ bereits vor TAVI sinnvoll anwendbar ist.
 - c. unter Hinzufügen des Parameters „Screening-ANV“ eine nochmals verbesserte Risikokalkulation zulässt.

Konkret werden die Ergebnisse der Untersuchungen anhand der folgenden Fragen dargestellt und diskutiert:

1. Wie häufig ist das Implant-ANV und welche Bedeutung hat es für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI?
2. Welche klinischen Parameter zeigen eine Assoziation zum Implant-ANV?
3. Gibt es weitere Parameter, die zur Risikoprädiktion des Implant-ANV geeignet sind?
 - a. Veränderung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings (Screening-ANV)
 - b. Die Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin vor Durchführung der TAVI
 - c. Die Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin vor und nach Kontrastmittelbelastung im TAVI-Screening
4. Kann das Implant-ANV mit Hilfe der Biomarker (NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin) gegebenenfalls frühzeitiger erkannt werden?
5. Ist der Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV für die Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose valide?
6. Kann durch Modifikation des Mehran Scores dessen Handhabung und Validität für das Patientenkollektiv bei TAVI verbessert werden?
 - a. Durch Bildung eines präprozeduralen Scores d. h. eines modifizierten Mehran Scores, der ohne den Parameter „Kontrastmittelmenge“ berechnet wird und damit bereits vor Durchführung der TAVI anwendbar wäre?
 - b. Durch Hinzunahme der Variable „Screening-ANV“ in den präprozeduralen Mehran Score?

2 Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Einen Teil der analysierten Daten entnahmen wir dem TAVI-Register der Klinik. Dieses Register erfasst, beginnend mit dem 03.08.2009, Daten aller TAVI-Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf. Die Datenerhebung führten wir als Teil des Untersuchungsprogramms des deutschen TAVI-Verlauf-Registers durch [Ethikvotum der Universität Freiburg, Nr. 106/10].

Um zusätzliche Daten, insbesondere zur Bedeutung verschiedener Biomarker der Nierenfunktion zu erheben, wurden prospektiv 106 Patienten der Klinik im Zeitraum vom 29.03.2021 bis zum 01.02.2022 untersucht. Die Pflege und Analyse der Daten erfolgte im Rahmen der *PROTECT Kidney Studie* [Ethikvotum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Nr. 2019-487].

2.1 Datenerhebung anhand des TAVI-Registers der Klinik

Sämtliche Daten von Patienten aus einem Zeitraum von vier Jahren (1.1.2016 – 31.12.2019) überprüften wir gemäß der in Tabelle 3 dargestellten Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Um die TAVI und deren Komplikationen im Routine-Setting beurteilen zu können, wurden Prozeduren bei kreislaufinstabilen Patienten sowie Eingriffe im Rahmen von Notfallsituationen von der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 3 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Datenanalyse des TAVI-Registers der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenalter ≥ 18 Jahre	Unvollständige Datensätze
Hochgradige Aortenklappenstenose als TAVI-Indikation	Andere TAVI-Indikationen
Klassische TAVI am UKD	Andere Form des Aortenklappenersatzes (Hybridverfahren oder chirurgischer AKE)
	Dialysepflichtigkeit bei Aufnahme
	Katecholaminpflichtigkeit vor TAVI
	IABP vor TAVI
	Nicht kurativ behandeltes Malignom
	Voraussichtliche Lebenserwartung < 1 Jahr

Legende: AKE, Aortenklappenersatz; IABP, intraaortale Ballonpumpe; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; UKD, Universitätsklinikum Düsseldorf.

Insgesamt konnten wir Daten von 1508 Patienten im oben genannten Zeitraum erfassen. 593 Patienten mussten aus unterschiedlichen Gründen aus der Studie ausgeschlossen werden, siehe Abbildung 3. Mithin konnten die Daten von 915 Patienten abschließend analysiert werden.

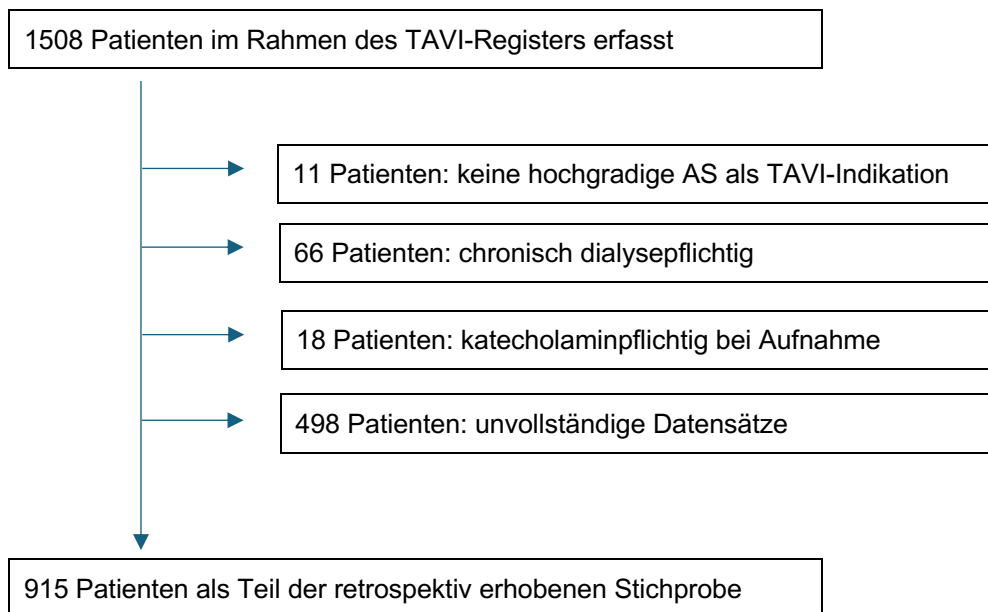


Abb. 3 **CONSORT-Diagramm der anhand des TAVI-Registers erhobenen Daten**

Legende: AS, Aortenklappenstenose; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Wir erhoben die in Tabelle 4 zusammengefassten Daten zu den folgenden Parametern für die weitere Analyse im Rahmen der Studie.

Tabelle 4 **Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung anhand des TAVI-Registers erhobene und analysierte Parameter**

Erhobene und analysierte Parameter	
Demographische Daten	Alter (Jahre), Geschlecht, BMI (kg/m ²)
Vorerkrankungen	CKD, Dialysepflichtigkeit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, pAVK, KHK, Z. n. Valvuloplastie, Z. n. Myokardinfarkt, Z. n. Herzklappen-OP, chronische Herzinsuffizienz, Anämie, Malignome
Symptomatik	NYHA-Klassifikation, kardiogener Schock oder kardiale Dekompensation, Dringlichkeit / Notfall, Katecholaminpflichtigkeit, IABP bei Aufnahme
Kardiologische Funktionsdiagnostik	LVEDP (mmHg), mittlerer Aortendruck (mmHg), HZV (l/min), Herzindex (l/min * m ²), Ejektionsfraktion (%)
Daten TAVI-Screening *	Screening-ANV, Zeit zwischen TAVI-Screening und TAVI, TAVI-Screening und TAVI im selben stationären Aufenthalt,

	Durchführung CT, Durchführung HKU, Kontrastmittelvolumen im TAVI-Screening
Laborparameter im TAVI-Screening*	Serumkreatinin (mg/dl), eGFR (ml/min/1,73 m ²), NTproBNP (pg/ml), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%)
TAVI	Verfahrensform zum Aortenklappenersatz, Interventionsdatum, Kontrastmittelvolumen (ml), Hypotension, IABP, Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes, Zugangsweg (transfemoral, transapikal, transzervikal), Prädilatationen bzw. Ballonvalvuloplastie, Klappenform (selbst- oder ballonexpandierende Klappe), Durchleuchtungsdauer (min), Gesamtdosis (cGy*cm ²), Gesamtdauer der TAVI (min)
Laborparameter vor und nach TAVI	Serumkreatinin (mg/dl), eGFR (ml/min/1,73 m ²), NTproBNP (pg/ml), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%)
Komplikationen	Schlaganfall, Blutungen (lebensbedrohlich, schwer [major], leicht [minor]), Sepsis, Implant-ANV
Mortalität	Kurzzeit-Mortalität (< 72 Stunden nach TAVI), Mortalität 30 Tage nach TAVI, Mortalität drei Monate nach TAVI
Nierenfunktion drei Monate nach TAVI	eGFR (ml/min/1,73 m ²), Serumkreatinin (mg/dl)

Legende: * Daten Vorhanden für die 256 Patienten der Screening-Stichprobe; ANV, akutes Nierenversagen; BMI, *Body Mass Index*; CKD, chronische Nierenerkrankung (engl. *chronic kidney disease*); CT, Computertomographie; cGy*cm², Zentigray mal Quadratzentimeter; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); g/dl, Gramm pro Deziliter; h, Stunden; HKU, Herzkatheteruntersuchung; HZV, Herzzeitvolumen; IABP, intraaortale Ballonpumpe; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KHK, koronare Herzkrankheit; kg/m², Kilogramm pro Quadratmeter; l/min, Liter pro Minute; l/min * m², Liter pro Minute pro Quadratmeter; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; min, Minuten; mg/dl, Milligramm pro Deziliter; ml, Milliliter; ml/min/1,73 m²; Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule; NTproBNP, N-terminales pro B-natriuretisches Peptid; NYHA, *New York Heart Association*; OP, Operation; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; pg, Pikogramm; Screening-ANV, ANV nach TAVI-Screening; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; Z. n., Zustand nach; %, Prozent.

2.2 Prospektive Datenerhebung

Für alle im Zeitraum vom 29.03.2021 – 01.02.2022 in der Klinik aufgenommenen Patienten prüften wir die in Tabelle 5 aufgelisteten Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 5 **Einschluss- und Ausschlusskriterien der prospektiven Patientenerhebung in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenalter ≥ 18 Jahre	Unvollständige Datensätze
Hochgradige Aortenklappenstenose als TAVI-Indikation	Andere Indikation zum TAVI-Screening oder zur TAVI
Klassisches TAVI-Screening am UKD	Keine nachfolgende TAVI am UKD
Einverständnis <i>PROTECT Kidney Studie</i>	Andere Form des Aortenklappenersatzes (Hybridverfahren oder chirurgischer AKE)
CT und HKU im Rahmen des TAVI-Screenings	Dialysepflichtigkeit bei Aufnahme
	Katecholaminpflichtigkeit vor TAVI
	IABP vor TAVI
	Nicht kurativ behandeltes Malignom
	Voraussichtliche Lebenserwartung < 1 Jahr

Legende: AKE, Aortenklappenersatz; CT, Computertomographie; HKU, Herzkatheteruntersuchung; IABP, intraaortale Ballonpumpe; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; UKD, Universitätsklinikum Düsseldorf.

Insgesamt wurden 106 Patienten mit Einverständnis zur Datenerhebung zum TAVI-Screening und gegebenenfalls Durchführung der TAVI in die Klinik aufgenommen. 35 Patienten mussten aus unterschiedlichen Gründen im Verlauf aus der Studie ausgeschlossen werden, siehe Abbildung 4. Mithin konnten die Daten von 71 Patienten abschließend analysiert werden.

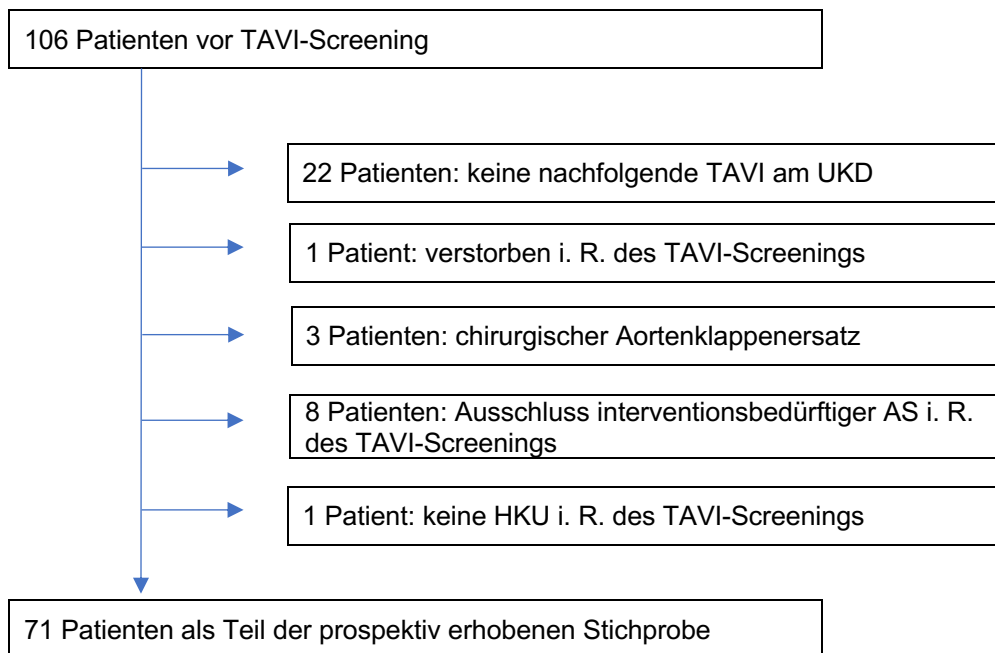


Abb. 4 **CONSORT-Diagramm der prospektiv erhobenen Daten**

Legende: AS, Aortenklappenstenose; HKU, Herzkatheteruntersuchung; i. R. im Rahmen; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; UKD, Universitätsklinikum Düsseldorf.

Wir erhoben die in Tabelle 6 zusammengefassten Daten zu den folgenden Parametern für die weitere Analyse im Rahmen der Studie.

Tabelle 6 **Im Rahmen der prospektiven Datenerhebung erhobene und analysierte Parameter**

	Erhobene und analysierte Parameter
Demographische Daten	Alter (Jahre), Geschlecht, BMI (kg/m ²)
Vorerkrankungen	CKD, Dialysepflichtigkeit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, pAVK, KHK, Z. n. Valvuloplastie, Z. n. Myokardinfarkt, Z. n. Herzklappen-OP, chronische Herzinsuffizienz, Anämie, Malignome
Symptomatik	NYHA-Klassifikation, kardiogener Schock oder kardiale Dekompensation, Dringlichkeit / Notfall, Katecholaminpflichtigkeit, IABP bei Aufnahme
Kardiologische Funktionsdiagnostik	LVEDP (mmHg), mittlerer Aortendruck (mmHg), HZV (l/min), Herzindex (l/min * m ²), Ejektionsfraktion (%)
Daten TAVI-Screening	Screening-ANV, Zeit zwischen TAVI-Screening und TAVI, TAVI-Screening und TAVI im selben stationären Aufenthalt,

	Durchführung CT, Durchführung HKU, Kontrastmittelvolumen im TAVI-Screening
Laborparameter im TAVI-Screening	Serumkreatinin (mg/dl), eGFR (ml/min/1,73 m ²), NTproBNP (pg/ml), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%)
Urinkonzentration renaler Biomarker im TAVI-Screening*	NGAL, KIM-1, DKK3
TAVI	Verfahrensform zum Aortenklappenersatz, Interventionsdatum, Kontrastmittelvolumen (ml), Hypotension, IABP, Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes, Zugangsweg (transfemoral, transapikal, transzervikal), Prädilatationen bzw. Ballonvalvuloplastie, Klappenform (selbst- oder ballonexpandierende Klappe), Durchleuchtungsdauer (min), Gesamtdosis (cGy*cm ²), Gesamtdauer der TAVI (min)
Laborparameter vor und nach TAVI	Serumkreatinin (mg/dl), eGFR (ml/min/1,73 m ²), NTproBNP (pg/ml), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%)
Urinkonzentration renaler Biomarker vor und nach TAVI	NGAL, KIM-1, DKK3
**	
Komplikationen	Schlaganfall, Blutungen (lebensbedrohlich, schwer [major], leicht [minor]), Sepsis, Implant-ANV
Mortalität	Kurzzeit-Mortalität (< 72 Stunden nach TAVI), Mortalität 30 Tage nach TAVI, Mortalität drei Monate nach TAVI
Nierenfunktion drei Monate nach TAVI	eGFR (ml/min/1,73 m ²), Serumkreatinin (mg/dl).

Legende: *Vorhanden für 61 Patienten; ** vorhanden für 41 Patienten; ANV, akutes Nierenversagen; BMI, *Body Mass Index*; cGy*cm², Zentigray mal Quadratzentimeter; CKD, chronische Nierenerkrankung (engl. *chronic kidney disease*); CT, Computertomographie; DKK3, Dickkopf 3; dl, Deziliter; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); g/dl, Gramm pro Deziliter; h, Stunden; HKU, Herzkatheteruntersuchung; HZV, Herzzeitvolumen; IABP, intraaortale Ballonpumpe; Implant-ANV, ANV nach TAVI; kg/m², Kilogramm pro Quadratmeter; KHK, koronare Herzkrankheit; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; l/min, Liter pro Minute; l/min * m², Liter pro Minute pro Quadratmeter; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; mg/dl, Milligramm pro Deziliter; min, Minuten; ml, Milliliter; ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; NTproBNP, N-terminales pro B-natriuretisches Peptid; NYHA, *New York Heart Association*; OP, Operation; pAVK, periphere arterielle

Verschlusskrankheit; pg, Pikogramm; Screening-ANV, ANV nach TAVI-Screening; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; Z. n., Zustand nach; %, Prozent.

2.2.1 Ablauf der Probengewinnung und Datendokumentation

Nach stationärer Aufnahme der Patienten zum TAVI-Screening führten wir eine erste Erhebung epidemiologischer Daten und Überprüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien durch. Bei geeigneten Patienten wurden am Morgen der stationären Aufnahme (vor der ersten Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings) Laborparameter der klinischen Routine (Serumkreatinin (mg/dl), eGFR (ml/min/1,73 m²), NTproBNP (pg/ml), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (%)) erhoben. Zusätzlich asservierten wir Proben des morgendlichen Spontanurins zur Messung der Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3. Eine Wiederholungsmessung zur Verlaufsbeurteilung der Biomarker wurde 24 Stunden nach erster Kontrastmittelgabe (unabhängig davon, ob die Kontrastmittelbelastung im Rahmen der CT oder HKU erfolgte) durchgeführt. Eine Verlaufsbeurteilung der Laborparameter der klinischen Routine erfolgte an jedem weiteren Tag des stationären Aufenthalts.

Bei Patienten, die im Verlauf eine TAVI am UKD erhielten, erfolgten bei stationärer Aufnahme vor TAVI eine erneute Bestimmung der Laborparameter sowie die Entnahme von Spontanurinproben zur Messung der Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3. Auch hier führten wir eine Wiederholungsmessung der Biomarker am ersten postoperativen Tag nach TAVI (innerhalb von 24 Stunden) und eine Wiederholungsmessung der Laborparameter der klinischen Routine an jedem weiteren Tag des stationären Aufenthaltes durch. Einen Überblick über die erhobenen Parameter und Daten im Verlauf zeigt die Abbildung 5.

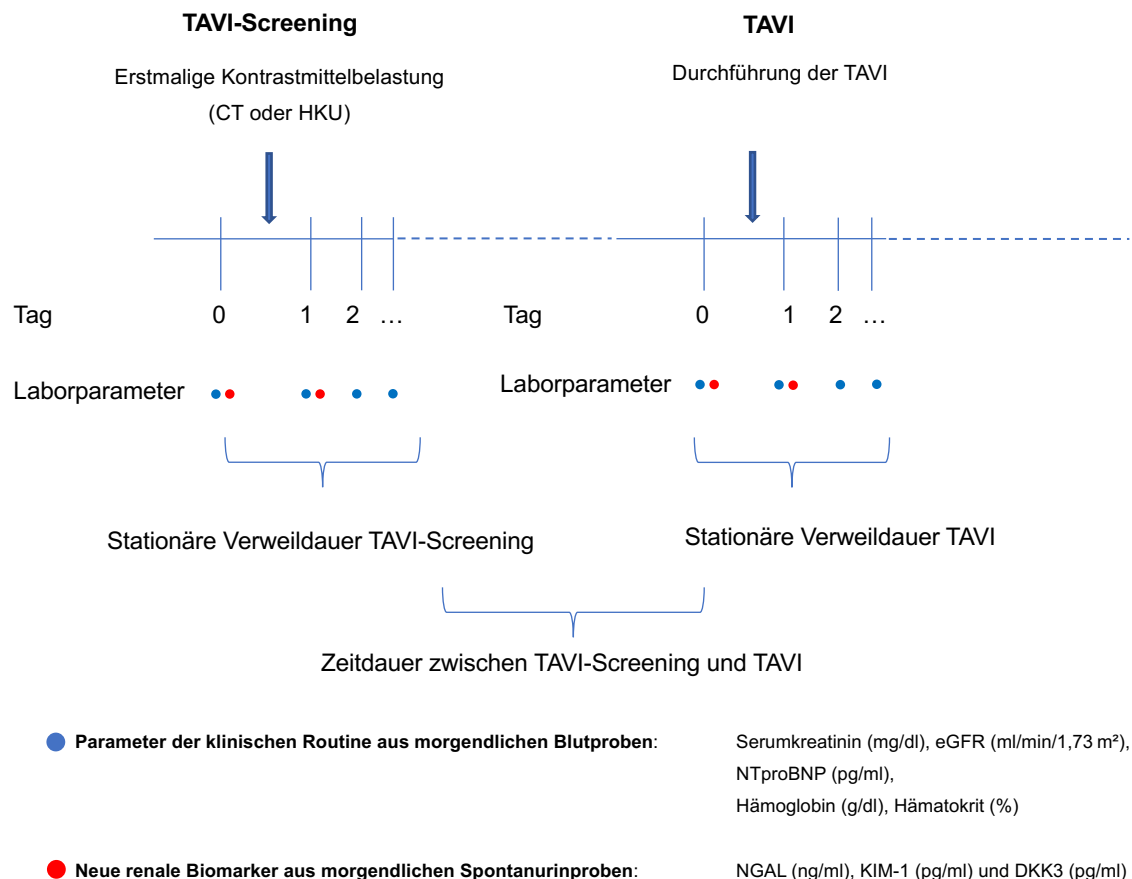


Abb. 5 Übersicht über die prospektiv erhobenen Laborparameter im Rahmen des TAVI-Screenings und der TAVI

Legende: CT, Computertomographie; DKK3, Dickkopf 3; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); g/dl, Gramm pro Deziliter; HKU, Herzkatheteruntersuchung; KIM-1, Kidney Injury Molecule 1; mg/dl, Milligramm pro Deziliter; ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; ng/ml, Nanogramm pro Milliliter; NTproBNP, N-terminales pro B-natriuretisches Peptid; pg/ml, Pikogramm pro Milliliter; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

2.2.2 Probenhandhabung und Messung der Parameter NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin

Zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten wurden morgendliche Spontanurinproben der Patienten asserviert. Die Proben wurden mit 4000 Umdrehungen pro Minute bei 20 °C für sieben Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden die Proben bei -30 °C tiefgefroren und später analysiert. Zur Messung der Parameter nutzten wir

einen *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (NGAL: Human NGAL ELISA Kit (ID 036CE); DKK3: Human DKK3 ELISA Kit (ID EKX-S276A0-96); KIM-1: Human KIM-1/TIM-1 ELISA Kit (ID Q96D42)). Sämtliche Messungen wurden am Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Düsseldorf unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Boege durchgeführt.

2.3 Bildung von Stichproben zur Analyse der verschiedenen Fragestellungen

Die verschiedenen Fragestellungen erforderten die Analyse unterschiedlicher Daten und damit die Bildung verschiedener Patientenstichproben.

Einen Überblick gibt die Abbildung 6.

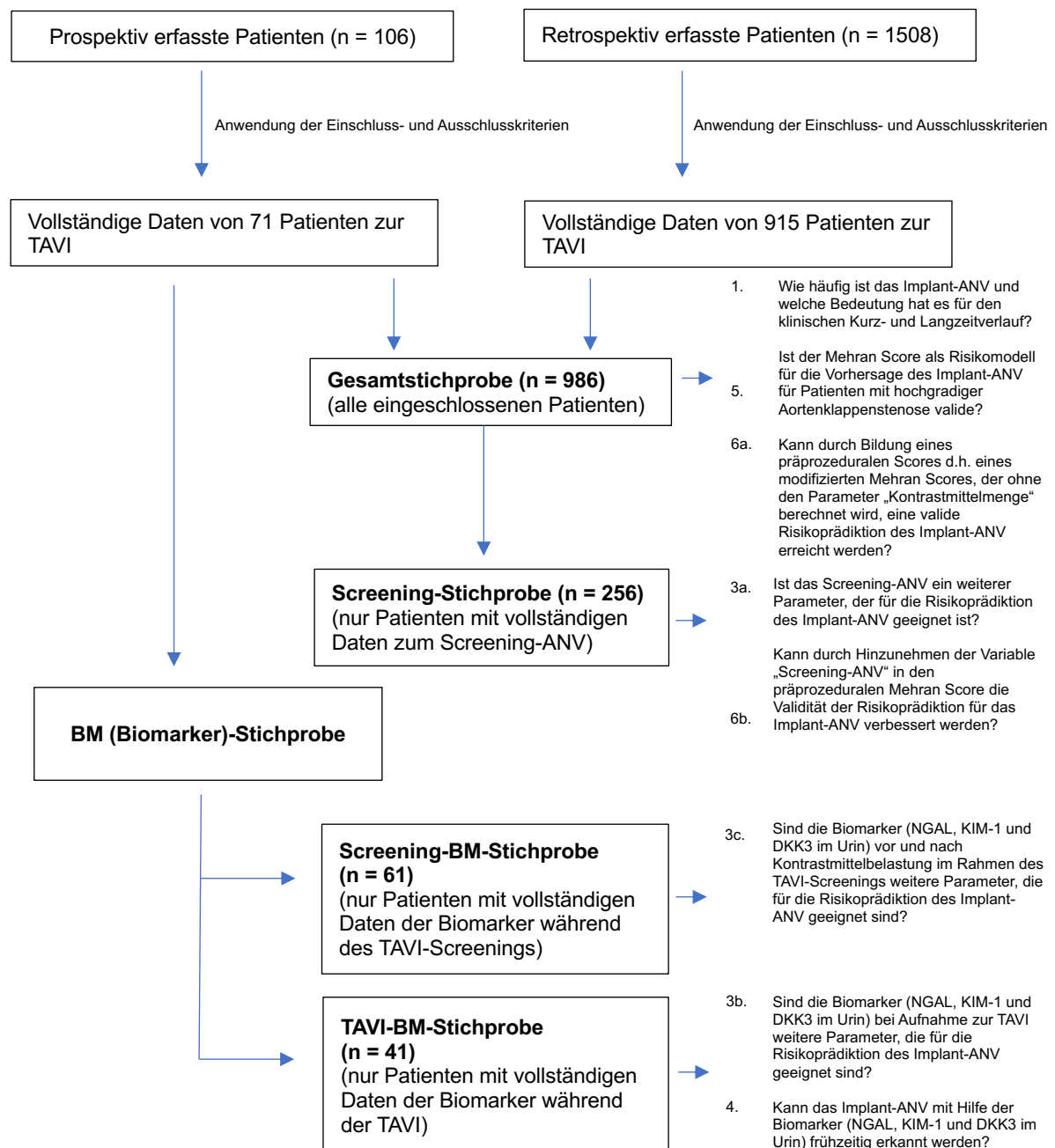


Abb. 6 Überblick über die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten sowie die aus den Stichproben abgeleiteten Fragestellungen

Legende: ANV, akutes Nierenversagen; BM, Biomarker; DKK3, Dickkopf 3; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, Kidney Injury Molecule 1; n, Anzahl; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; Screening-ANV, ANV nach TAVI-Screening; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Die Gesamtstichprobe umfasst 986 Patienten mit Datensätzen aus TAVI-Register und prospektiver Untersuchung und ist Grundlage für folgende Analysen:

Häufigkeit und Bedeutung des Implant-ANV für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI, Validierung des Mehran Scores für die Risikoprädiktion des Implant-ANV und Durchführung einer ersten Modifikation des Mehran Scores zur Verbesserung der klinischen Anwendbarkeit (Kalkulation eines präprozeduralen Scores, der ohne die Variable „Kontrastmittelvolumen“ berechnet wird).

Die Screening-Stichprobe umfasst 256 Patienten aus der Gesamtstichprobe, für die vollständige Daten zum Screening-ANV vorlagen. Sie ist Grundlage für folgende Analysen: Bedeutung des Screening-ANV als weiterführender Parameter für die Risikokalkulation des Implant-ANV und Durchführung einer zweiten Modifikation des Mehran Scores durch Einführung des Parameters „Screening-ANV“ in die Risikokalkulation.

Die Screening-BM Stichprobe umfasst 61 Patienten der prospektiven Untersuchung, für die vollständige Datensätze der Biomarker im Rahmen des TAVI-Screenings vorlagen. Sie ist Grundlage für folgende Analysen: Überprüfung der Bedeutung der renalen Biomarker (NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin) vor und nach erster Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings als ergänzende Parameter der Risikokalkulation des Implant-ANV.

41 Patienten der prospektiven Untersuchung, für die vollständige Datensätze der Biomarker im Rahmen der TAVI vorlagen, bilden die TAVI-BM-Stichprobe. In dieser Stichprobe wurde geprüft, ob die im Rahmen der TAVI erhobenen Biomarker (NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin) das Implant-ANV frühzeitig anzeigen können und ob die Ausgangswerte vor TAVI als weiterführende Parameter der Risikokalkulation für ein Implant-ANV herangezogen werden können.

Für alle Stichproben gilt, dass je nach Datenverfügbarkeit einzelne Analysen ggf. in Teilstichproben der jeweiligen Grundgesamtheit durchgeführt wurden.

2.4 Statistische Methodik

Wir übertrugen die erhobenen Daten in eine eigene Datenbank und analysierten diese mithilfe des SPSS-Programms (Version 28.0).

Kategoriale Variablen wurden als Prozentsätze dargestellt, wobei die absoluten Werte in Klammern ergänzt wurden. Kontinuierliche Variablen erscheinen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung. Prozentangaben sind als absolute Werte aufgeführt. Die Anzahl der Dezimalstellen orientierte sich jeweils an mathematischer Genauigkeit und inhaltlicher Angemessenheit. Ergebnisse folgender statistischer Verfahren wurden einheitlich mit einer Dezimalstelle berichtet: t-Test, Mann-Whitney-U-Test, ANOVA, Kruskal-Wallis-H-Test, Chi-Quadrat-Test, Fisher-Exact-Test, Odds Ratio, logistische Regressionsanalyse, Youden-Index, Hosmer-Lemeshow-Test sowie die Testgütekriterien. Die Resultate der ROC-Analyse wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet, das Signifikanzniveau auf drei Stellen genau ausgewiesen.

Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests zu einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$. Vergleiche kontinuierlicher Variablen zwischen zwei Gruppen erfolgten mittels t-Test (parametrisch) bzw. Mann-Whitney-U-Test (nicht parametrisch) oder zwischen Gruppen mit drei oder mehr Ausprägungen mittels ANOVA (parametrisch) bzw. Kruskal-Wallis-Test (nicht parametrisch).

Der Vergleich von kategorialen Variablen erfolgte entsprechend mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Exact-Test. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewendet, wenn die Erwartungsfrequenzen in allen Zellen der Kontingenztafel ausreichend groß waren (≥ 5). Wurden jedoch in einer oder mehreren Zellen die Erwartungsfrequenzen auf weniger als 5 geschätzt, wurde der Fisher-Exact-Test herangezogen.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ (zweiseitig) bewertet.

Zusammenhänge zwischen zwei nominalskalierten Variablen wurden anhand der Odds Ratio und des dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls bestimmt. Zusammenhänge zwischen einer (nicht nominalskalierten) oder mehreren unabhängigen Variablen (Prädiktoren) und einer binären Zielvariable wurden mithilfe der logistischen Regressionsanalyse untersucht.

Zur Erhebung von Grenzwerten kategorialer Variablen (so auch der Punktwerte des Mehran Scores und der renalen Biomarker im Urin) erfolgte die Berechnung des Youden-Index.

Die Validierung des Mehran Scores (bzw. des P- und PS-Mehran Scores) erfolgte anhand der Kalibrierung, der Diskriminierung sowie den Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPW) und negativer prädiktiver Wert (NPW)) für den entsprechenden Grenzwert. Der Vergleich der Testgütekriterien erfolgte deskriptiv. Als Kalibrierung wurde die Übereinstimmung der durch den Score vorhergesagten Wahrscheinlichkeit mit der tatsächlichen Inzidenz des Implant-ANV verstanden. Als Maß für die Kalibrierung wurde der Hosmer-Lemeshow-Test herangezogen. Bei einem p-Wert von $> 0,05$ wurde eine ausreichende Kalibrierung angenommen. Die AUC der ROC-Kurve diente als Maß für die Diskriminierung. Als Diskriminierung wurde dabei die Fähigkeit eines Risikoscores, zwischen betroffenen und nicht betroffenen Patienten zu unterscheiden, verstanden. Der Vergleich zweier ROC-Kurven erfolgte durch das Design für Stichproben mit paarigen Werten im SPSS-Programm. Die Testgütekriterien wurden für den entsprechend festgelegten Grenzwert mittels Kreuztabelle berechnet.

Um den zusätzlichen Nutzen aus der Kombination des Mehran Scores und der Variable „Screening-ANV“ für die Vorhersage des Implant-ANV zu bestimmen, wurde ein hierarchisches logistisches Regressionsmodell berechnet. Zum Vergleich der Regressionsmodelle verwendeten wir den Omnibus-Test der Modellkoeffizienten. Bei einem $p < 0,05$ im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten konnte von einer signifikanten Verbesserung der Vorhersage ausgegangen werden.

Die Variable „Screening-ANV“ wurde mithilfe des z-Scores gewichtet, der als Quotient aus dem Regressionskoeffizienten und dem Standardfehler des Regressionsmodells berechnet wurde.

2.5 Modifikationen des Mehran Scores

2.5.1 Kalkulation eines Scores, der nur die vor der TAVI bekannten Variablen berücksichtigt: Der präprozedurale Mehran Score (P-Mehran Score)

Ein möglicher Nachteil des klassischen Mehran Scores ist die Tatsache, dass mit dem Kontrastmittelvolumen eine Variable in den Score einfließt, die erst im Rahmen der Intervention zum Tragen kommt. Da das Hauptziel einer Risikobewertung die möglichst frühzeitige Kategorisierung der Patienten sein sollte – dies kann Einfluss auf z. B. Überwachungsmaßnahmen haben – berechneten wir den sogenannten präprozeduralen Mehran Score. Der präprozedurale Mehran Score (im Folgenden P-Mehran Score) setzt sich aus den Variablen des Mehran Scores mit Ausnahme des Kontrastmittelvolumens zusammen. Die Gewichtung der einzelnen Variablen und die Risikokalkulation entspricht der des klassischen Mehran Scores. Analog zu anderen Studien wurden die Risikogruppen für den P-Mehran Score wie folgt definiert: niedriges Risiko ≤ 2 Punkte, moderates Risiko 3 – 7 Punkte, hohes Risiko 8 – 12 Punkte und sehr hohes Risiko ≥ 13 Punkte (Blanco et al., 2021; Özdemir et al., 2024).

2.5.2 Kalkulation eines Scores, der die vor der TAVI bekannten Variablen und das Screening-ANV berücksichtigt: Der präprozedurale Screening-Mehran Score (PS-Mehran Score)

Um zu überprüfen, ob das Screening-ANV als zusätzlicher Faktor den P-Mehran Score weiter schärfen kann, berechneten wir den präprozeduralen Screening-Mehran Score (im Folgenden PS-Mehran Score).

Der PS-Mehran Score entspricht in den Variablen dem P-Mehran Score, verfügt jedoch über eine zusätzliche Variable: das Screening-ANV.

Die Gewichtung der ursprünglichen Variablen, die Risikokalkulation und die Grenzwerte der Gruppenzugehörigkeiten entsprechen denen des klassischen Mehran Scores. Die Gewichtung der neuen Variable „Screening-ANV“ wurde durch Bildung eines z-Scores nach dem hierarchischen logistischen Regressionsmodell berechnet (siehe Abschnitt 2.4 Statistische Methodik). Nach dieser Berechnung ergab sich für den Parameter „Screening-ANV“ eine Gewichtung von drei Punkten, die entsprechend zur Punktesumme des P-Mehran Scores addiert wurden.

Die zwei Risikoscores wurden anhand der Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert) und der AUC verglichen.

Um den Mehran Score und den PS-Mehran Score besser vergleichen zu können, berechneten wir die Testgütekriterien erneut für den im Abschnitt 3.6 des Ergebnisteils festgelegten Grenzwert des Mehran Scores, basierend auf der Screening-Stichprobe.

2.6 Definitionen

Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen wurde anhand modifizierter KDIGO-Kriterien definiert (siehe Tabelle 2). Insgesamt musste eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Anstieg des Serumkreatinins > 0,3 mg/dl gegenüber dem Referenzwert in 48 Stunden oder Anstieg des Serumkreatinins > 50 % gegenüber dem Referenzwert in sieben Tagen (Khwaja, 2012). Der Referenzwert des Serumkreatinins entsprach hierbei dem entsprechenden Wert bei stationärer Aufnahme.

Estimated glomerular filtration rate (eGFR)

Die eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate*), definiert als das pro Zeiteinheit von den Glomeruli der Nieren filtrierte Volumen, wurde für das kaukasische Patientenkollektiv unserer Untersuchung über die *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel* (CKD-EPI-Formel) wie folgt berechnet (Levey et al., 2009):

Weiblich, Serumkreatinin ≤ 0,7 mg/dl: $GFR = 144 \times (SCr / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{Alter}$

Weiblich, Serumkreatinin > 0,7 mg/dl: $eGFR = 144 \times (SCr / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{Alter}$

Männlich, Serumkreatinin ≤ 0,9 mg/dl: $eGFR = 141 \times (SCr / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{Alter}$

Männlich, Serumkreatinin > 0,9 mg/dl: $eGFR = 141 \times (SCr / 0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{Alter}$

Chronische Nierenerkrankung (CKD)

Als chronische Nierenerkrankung (engl. *chronic kidney disease; CKD*) wurde die Verminderung der eGFR < 60 ml/min/1,73 m² für mehr als drei Monate mit oder ohne andere Anzeichen einer Nierenschädigung verstanden (Stevens & Levin, 2013).

Verschlechterung der Nierenfunktion drei Monate nach TAVI

Als Verschlechterung der Nierenfunktion drei Monate nach TAVI wurde die Abnahme der eGFR um ≥ 25 % im Vergleich zur eGFR bei Aufnahme zum TAVI-Screening definiert.

Anämie

Die Definition der Anämie entsprach der der WHO. Eine Anämie lag vor, wenn der Hämatokrit bei stationärer Aufnahme < 39 % bei Männern und < 36 % bei Frauen lag ("Nutritional Anaemias. Report of a WHO Scientific Group.," 1968).

Kongestive Herzinsuffizienz

Von einer kongestiven Herzinsuffizienz (engl. *congestive heart failure*, CHF) wurde bei Vorliegen von Symptomen entsprechend der NYHA-Klassifikation $\geq$ III ausgegangen.

Hypotension

Eine Hypotension im Rahmen der TAVI lag vor, wenn 24 Stunden vor oder nach TAVI der systolische Blutdruck $\leq$ 80 mmHg betrug und die Gabe von inotropen Substanzen oder der Einsatz einer IABP notwendig wurde (Mehran et al., 2004).

Blutung

Als lebensbedrohliche Blutung definierten wir eine Blutung mit einem Hb-Verlust > 5 g/dl oder Transfusion von mehr als vier Erythrozytenkonzentraten (EKs) und/oder hämodynamische Instabilität. Eine schwere (major) Blutung lag bei einer Blutung mit Hb-Verlust > 3 g/dl oder Transfusion von mehr als zwei EKs vor. Jede andere Blutung wurde als leichte (minor) Blutung eingeordnet (Kappetein et al., 2013).

Überdurchschnittliche Krankenhausverweildauer nach TAVI

Der Fallpauschalen-Katalog des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (aG-DRG-Version 2022, DRG F98B) gibt die durchschnittliche stationäre Verweildauer für Patienten nach TAVI mit 11,1 Tagen an (Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, 2022). Im Folgenden wurde demnach der 12. Tag des stationären Aufenthaltes als Grenzwert für eine überdurchschnittliche Krankenhausverweildauer herangezogen.

Kurzzeit-Mortalität

Die Kurzzeit-Mortalität wurde definiert als die Mortalität innerhalb von 72 Stunden nach TAVI.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten der Patienten in den verschiedenen Stichproben

Einleitend zeigt die Tabelle 7 die wesentlichen epidemiologischen Daten der Patienten der Gesamtstichprobe.

Für 494 Frauen im mittleren Alter von $81,7 \pm 5,6$ Jahren und 492 Männer im mittleren Alter von $80,2 \pm 6,2$ Jahren konnten vollständige Datensätze generiert werden. 52,0 % aller Patienten (54,6 % der Frauen und 49,4 % der Männer) zeigten vor jeglicher Kontrastmittelbelastung eine chronische Niereninsuffizienz im CKD-Stadium ≥ 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nach CKD-EPI-Formel) (vgl. Levey et al., 2009). Die mittlere eGFR aller Patienten lag bei $58,0 \pm 19,6$ ml/min/1,73 m².

Tabelle 7 **Epidemiologische Daten der 986 Patienten der Gesamtstichprobe**

	Alle Patienten, n = 986	Frauen, n = 494	Männer, n = 492
Alter (Jahre)	$80,9 \pm 6,0$	$81,7 \pm 5,6$	$80,2 \pm 6,2$
CKD $\geq$ Stadium 3	52,0 (513)	54,6 (270)	49,4 (243)
Initiale eGFR vor TAVI (ml/min/1,73 m ²)	$58,0 \pm 19,6$	$56,4 \pm 19,8$	$59,6 \pm 19,2$
Zeitintervall TAVI-Screening – TAVI (Tage) *	$58,9 \pm 67,8$	$61,2 \pm 49,0$	$56,7 \pm 82,6$
TAVI-Screening und TAVI im selben Aufenthalt* Zugangsform	4,9 (48)	4,9 (24)	4,9 (24)
Transfemorale	92,2 (909)	94,5 (467)	89,8 (442)
Transapikal	7,5 (74)	5,3 (26)	9,8 (48)
Transzervikal	0,3 (3)	0,2 (1)	0,4 (2)
Prädilatation (Ballonvalvuloplastie)	40,4 (398)	40,9 (202)	39,8 (196)
Stationäre Verweildauer TAVI (Tage)	$11,5 \pm 9,4$	$11,8 \pm 8,2$	$11,3 \pm 10,5$

Legende: kontinuierliche Variablen angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; kategoriale Variablen angegeben als Prozent (Anzahl); * Die Prozentangabe bezieht sich auf die 256 Patienten der Screening-Stichprobe, zu denen vollständige Datensätze zum Screening-ANV vorlagen; CKD, chronische Niereninsuffizienz (engl. *chronic kidney disease*); eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; n, Anzahl; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Gemäß der SOP der Klinik sollte die Zeit zwischen TAVI-Screening und TAVI bei einer Woche liegen. Tatsächlich lag die mittlere Zeit zwischen TAVI-Screening und TAVI im analysierten Kollektiv bei $58,9 \pm 67,8$ Tagen. Der kürzeste Zeitraum betrug bei einem Patienten vier Tage, der längste Zeitraum 788 Tage. 48 Patienten erhielten die TAVI direkt im Anschluss an das TAVI-Screening, ohne Unterbrechung des stationären Aufenthaltes.

Bei der Mehrheit der Patienten der Gesamtstichprobe erfolgte der Aortenklappenersatz über den transfemorale Zugang (92,2 % aller Patienten). 7,5 % der Patienten erhielten eine neue Herzklappe über einen transapikalen, 0,3 % der Patienten über einen transzervikalen Zugang. 40,9 % der Patientinnen und 39,8 % der Patienten erhielten eine Prädilatation (Ballonvalvuloplastie) vor TAVI. Insgesamt verblieben die Patienten im Durchschnitt $11,5 \pm 9,4$ Tage in stationärer Behandlung (Frauen: $11,8 \pm 8,2$ Tage vs. Männer: $11,3 \pm 10,5$ Tage).

Wie unter Abschnitt 2.3 beschrieben, wurden für die verschiedenen Analysen aus der Gesamtstichprobe Teilstichproben gebildet. Die wesentlichen epidemiologischen Daten der Screening-, Screening-BM und TAVI-BM-Stichprobe zeigen die Tabellen 8, 9 und 10.

Tabelle 8 Epidemiologische Daten der 256 Patienten der Screening-Stichprobe

	Alle Patienten, n = 256	Frauen, n = 133	Männer, n = 123
Alter (Jahre)	$81,6 \pm 5,7$	$81,7 \pm 5,6$	$81,5 \pm 5,8$
CKD $\geq$ Stadium 3	48,5 (124)	49,7 (66)	47,2 (58)
Initiale eGFR vor TAVI (ml/min/1,73 m ²)	$60,2 \pm 19,4$	$59,9 \pm 19,5$	$60,6 \pm 19,4$
Zeitintervall TAVI-Screening – TAVI (Tage)	$58,9 \pm 67,8$	$61,2 \pm 49,0$	$56,7 \pm 82,6$
Screening und TAVI im selben Aufenthalt	4,9 (48)	4,9 (24)	4,9 (24)

Zugangsform			
Transfemoral	98,8 (253)	98,5 (131)	99,2 (122)
Transapikal	1,2 (3)	1,5 (2)	0,8 (1)
Transzervikal	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
Prädilatation (Ballonvalvuloplastie)	31,6 (81)	33,1 (44)	30,1 (37)
Stationäre Verweildauer	9,0 ± 10,1	8,3 ± 3,8	9,9 ± 14,0
TAVI (Tage)			

Legende: kontinuierliche Variablen angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; kategoriale Variablen angegeben als Prozent (Anzahl); CKD, chronische Niereninsuffizienz (engl. *chronic kidney disease*); eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; n, Anzahl; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 9 Epidemiologische Daten der 61 Patienten der Screening-BM-Stichprobe

	Alle Patienten, n = 61	Frauen, n = 28	Männer, n = 33
Alter (Jahre)	80,2 ± 6,5	78,7 ± 6,9	81,6 ± 5,8
CKD ≥ Stadium 3	39,4 (24)	28,6 (8)	48,5 (16)
Initiale eGFR vor TAVI (ml/min/1,73 m ² /1,73 m ²)	64,0 ± 19,9	69,0 ± 19,1	59,7 ± 19,9
Zeitintervall TAVI-Screening – TAVI (Tage)	43,4 ± 31,0	38,3 ± 17,3	47,1 ± 38,5
Screening und TAVI im selben Aufenthalt	14,8 (9)	17,8 (5)	12,1 (4)
Zugangsform			
Transfemoral	96,7 (58)	96,3 (26)	97,0 (32)
Transapikal	3,3 (2)	3,7 (1)	3,0 (1)
Transzervikal	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
Prädilatation (Ballonvalvuloplastie)	44,3 (27)	50,0 (14)	39,4 (13)
Stationäre Verweildauer	7,1 ± 2,7	7,0 ± 2,1	7,2 ± 3,1
TAVI (Tage)			

Legende: kontinuierliche Variablen angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; kategoriale Variablen angegeben als Prozent (Anzahl); CKD, chronische Niereninsuffizienz (engl. *chronic kidney disease*); eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; n, Anzahl; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 10 Epidemiologische Daten der 41 Patienten der TAVI-BM-Stichprobe

	Alle Patienten, n = 41	Frauen, n = 19	Männer, n = 22
Alter (Jahre)	79,9 $\pm$ 6,8	77,8 $\pm$ 7,3	81,6 $\pm$ 5,9
CKD $\geq$ Stadium 3	36,6 (15)	26,4 (5)	45,4 (10)
Initiale eGFR vor TAVI (ml/min/1,73 m ²)	65,1 $\pm$ 20,9	70,4 $\pm$ 20,6	60,5 $\pm$ 20,5
Zeitintervall TAVI-Screening – TAVI (Tage)	48,0 $\pm$ 35,3	42,3 $\pm$ 17,2	52,4 $\pm$ 44,7
Screening und TAVI im selben Aufenthalt	22,0 (9)	26,3 (5)	18,2 (4)
Zugangsform			
Transfemorale	97,5 (39)	94,4 (17)	100,0 (22)
Transapikal	2,5 (1)	5,6 (1)	0,0 (0)
Transzervikal	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
Prädilatation (Ballonvalvuloplastie)	48,8 (20)	57,9 (11)	40,9 (9)
Stationäre Verweildauer TAVI (Tage)	7,2 $\pm$ 2,0	7,4 $\pm$ 1,8	7,0 $\pm$ 2,1

Legende: kontinuierliche Variablen angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; kategoriale Variablen angegeben als Prozent (Anzahl); CKD, chronische Niereninsuffizienz (engl. *chronic kidney disease*); eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; n, Anzahl; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Frage 1: Wie häufig ist das Implant-ANV und welche Bedeutung hat es für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI?

3.2 Häufigkeit des Implant-ANV und klinische Bedeutung für den Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI

3.2.1 Inzidenz des Implant-ANV

Die Inzidenz des Implant-ANV wurde im Kollektiv der 986 in Tabelle 7 dargestellten Patienten berechnet. Gemäß den modifizierten Kriterien nach KDIGO entwickelten 110 von 986 Patienten (11,2 %) ein Implant-ANV. 75 der betroffenen Patienten zeigten ein Stadium 1 (68,2 %), 10 ein Stadium 2 (9,1 %) und 25 ein Stadium 3 (22,7 %).

Dialysepflichtigkeit als gravierendste Form des Implant-ANV entwickelte sich bei 20 Patienten nach TAVI (18,2 % der Patienten mit Implant-ANV; 2,0 % der Patienten im Gesamtkollektiv). 17 dieser 20 Patienten hatten bei Aufnahme zur TAVI eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Bei Aufnahme zur TAVI wiesen 513 der 986 Patienten (52,0 %) eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² auf. Von diesen Patienten entwickelten 81 ein Implant-ANV (15,8 %). Bei den insgesamt 473 Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² waren es 28 Patienten (5,9 %).

Abbildung 7 zeigt, dass die Inzidenz des Implant-ANV antiproportional zur eGFR bei Aufnahme anstieg.

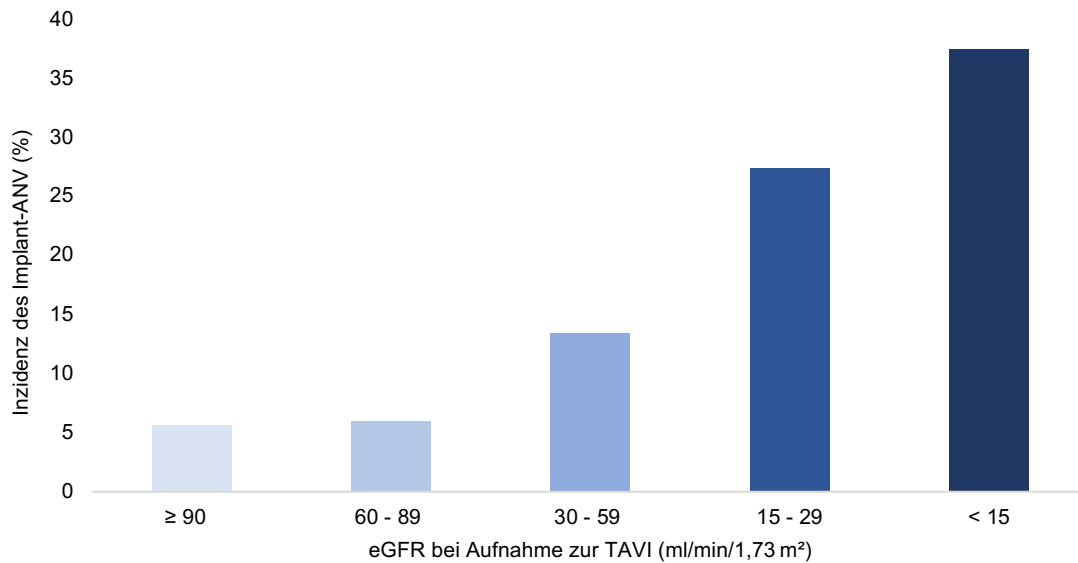


Abb. 7 Inzidenz des Implant-ANV (%) in Abhängigkeit der eGFR (ml/min/1,73 m²) bei Aufnahme zur TAVI

Legende: ANV, akutes Nierenversagen; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); Implant-ANV, ANV nach TAVI; ml/min/1,73 m², Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Insgesamt hatten Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bei Aufnahme zur TAVI ein dreifach erhöhtes Risiko für ein Implant-ANV im Vergleich zu Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (OR = 3,0; 95 %-KI [1,9 – 4,7]).

3.2.2 Bedeutung des Implant-ANV für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf

Die Analyse der klinischen Folgen des Implant-ANV (Krankenhausverweildauer, Nierenfunktion und Mortalität) wurde ebenfalls im Kollektiv der 986 in Tabelle 7 dargestellten Patienten durchgeführt.

3.2.2.1 Endpunkt: Krankenhausverweildauer

Für die Analyse der Auswirkungen des Implant-ANV auf die Krankenhausverweildauer nach TAVI standen Daten von allen 986 Patienten der Gesamtstichprobe zur Verfügung. Der Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (aG-DRG-Version 2022, DRG F98B) gibt die mittlere stationäre Verweildauer für Patienten nach TAVI mit 11,1 Tagen an.

Im Durchschnitt verbrachten die Patienten $11,5 \pm 9,4$ Tage in stationärer Behandlung (siehe Tabelle 7).

Tabelle 11 Vergleich des klinischen Outcomes nach TAVI im Kurz- und Langzeitverlauf zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV

	Implant-ANV		p-Wert
	Ja (n = 110)	Nein (n = 876)	
Krankenhausaufenthalt ≥ 12 d	59,1 (65)	32,6 (286)	0,001
Verschlechterung der Nierenfunktion drei Monate nach TAVI*	4,5 (5)	1,3 (11)	0,021
Kurzzeit-Mortalität (< 72 h)	0,0 (0)	0,3 (3)	1,000
Mortalität ≤ 30 Tage**	7,3 (8)	0,8 (7)	0,001
Mortalität ≤ 3 Monate ***	10,9 (12)	1,5 (13)	0,001

Legende: Darstellung: Prozent (Anzahl); * Verfügbare Daten von 91 Patienten der Gesamtstichprobe; ** Verfügbare Daten von 964 Patienten der Gesamtstichprobe; *** Verfügbare Daten von 644 Patienten der Gesamtstichprobe; ANV, Akutes Nierenversagen; d, Tage; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; n, Anzahl; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Im Folgenden wurde der 12. Tag des stationären Aufenthaltes als Grenzwert für eine überdurchschnittliche Krankenhausverweildauer herangezogen. Patienten mit Implant-ANV verblieben signifikant häufiger 12 oder mehr Tage in stationärer Behandlung als Patienten ohne Implant-ANV (59,1 % vs. 32,6 %, $p = 0,001$) (siehe Tabelle 11). Das Implant-ANV war ein signifikanter Risikofaktor für eine Krankenhausverweildauer von ≥ 12 Tagen mit einer Odds Ratio von 3,0 (OR = 3,0; 95 %-KI [2,0 – 4,5]) (siehe Abbildung 8).

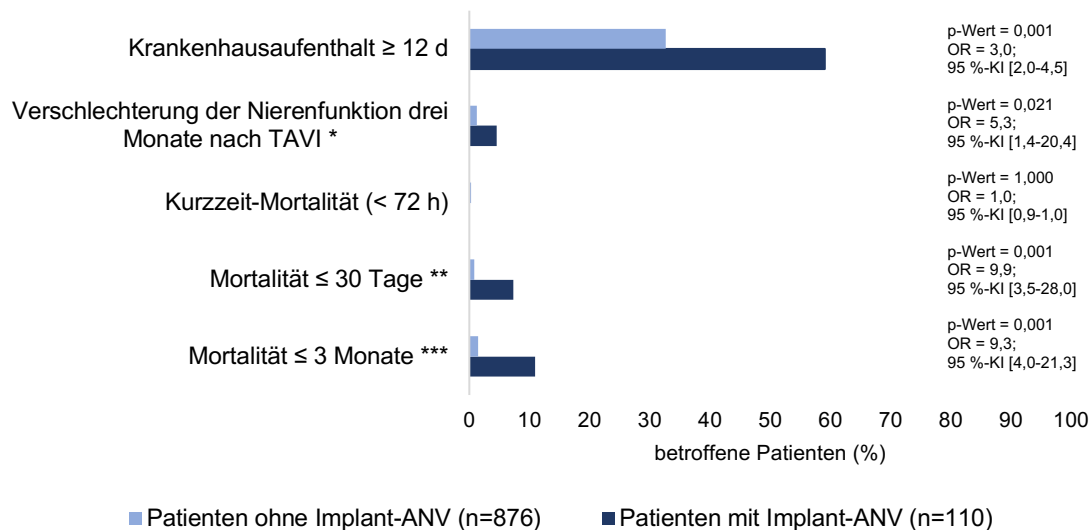


Abb. 8 Das Implant-ANV als Risikofaktor für die entsprechenden Endpunkte im Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI

Legende: * Verfügbare Daten von 91 Patienten der Gesamtstichprobe ** Verfügbare Daten von 964 Patienten der Gesamtstichprobe; *** Verfügbare Daten von 644 Patienten der Gesamtstichprobe; ANV, akutes Nierenversagen; d, Tage; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl; OR, Odds Ratio; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

3.2.2.2 Endpunkt: Verschlechterung der Nierenfunktion drei Monate nach TAVI

Für die Analyse der Auswirkungen des Implant-ANV auf die Nierenfunktion drei Monate nach TAVI standen Daten von 91 Patienten der Gesamtstichprobe zur Verfügung.

Tabelle 11 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV signifikant häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion drei Monate nach TAVI entwickelten (4,5 % vs. 1,3 %, $p = 0,021$). Insgesamt wiesen Patienten mit Implant-ANV ein fünffach erhöhtes Risiko für eine persistierende Nierenfunktionsverschlechterung auf (OR = 5,3; 95 %-KI [1,4 – 20,4]) (vgl. Abbildung 8).

3.2.2.3 Endpunkt: Mortalität

Für die Analyse des Einflusses des Implant-ANV auf die Mortalität nach TAVI untersuchten wir sowohl die Kurzzeit-Mortalität als auch die Mortalität innerhalb von 30 Tagen und drei Monaten nach dem Eingriff.

3.2.2.3.1 Kurzzeit-Mortalität

Für die Analyse der Auswirkung des Implant-ANV auf die Kurzzeit-Mortalität nach TAVI standen Daten von allen 986 Patienten der Gesamtstichprobe zur Verfügung.

Tabelle 11 zeigt, dass im betrachteten Patientenkollektiv das Implant-ANV nicht mit einer erhöhten Kurzzeit-Mortalität assoziiert war. Kein Patient mit Implant-ANV verstarb innerhalb von 72 Stunden, die berechnete Odds Ratio betrug entsprechend 1,0 (OR = 1,0; 95 %-KI [0,9 – 1,0]) (vgl. Abbildung 8).

3.2.2.3.2 Mortalität 30 Tage nach TAVI

Für die Analyse der Auswirkung des Implant-ANV auf die Mortalität 30 Tage nach TAVI standen Daten von 964 Patienten der Gesamtstichprobe zur Verfügung.

Patienten mit Implant-ANV hatten ein signifikant höheres Risiko, innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff zu versterben (7,3 % vs. 0,8 %; $p = 0,001$; vgl. Tabelle 11).

Das entsprechende Risiko war mehr als neunfach erhöht (OR = 9,9; 95 %-KI [3,5 – 28,0]; siehe Abbildung 8).

3.2.2.3.3 Mortalität drei Monate nach TAVI

Für die Analyse der Auswirkung des Implant-ANV auf die Mortalität drei Monate nach TAVI standen Daten von 644 Patienten der Gesamtstichprobe zur Verfügung. Patienten mit Implant-ANV verstarben signifikant häufiger innerhalb von drei Monaten nach TAVI (10,9 % vs. 1,5 %, $p = 0,001$) (vgl. Tabelle 11). Das Risiko, innerhalb von drei Monaten nach TAVI zu versterben, war für diese Patienten neunfach erhöht (OR = 9,3; 95 %-KI [4,0 – 21,3]; vgl. Abbildung 8).

Die vorliegenden Daten zeigen, dass das Implant-ANV eine häufige Komplikation nach TAVI darstellt, die mit erheblichen Auswirkungen auf den klinischen Verlauf verbunden ist – insbesondere hinsichtlich der stationären Verweildauer, der Nierenfunktion nach drei Monaten sowie der Mortalität innerhalb von 30 Tagen und drei Monaten.

3.3 Klinische Parameter mit Assoziation zum Implant-ANV

Tabelle 12 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV im Vergleich zu Patienten ohne Implant-ANV signifikant älter ($82,1 \pm 5,3$ Jahre vs. $80,8 \pm 6,0$ Jahre, $p = 0,030$) waren. Sie hatten signifikant häufiger eine chronische Nierenerkrankung ($73,6\%$ vs. $49,3\%$, $p = 0,001$) mit höheren Serumkreatininwerten bei Aufnahme ($1,5 \pm 0,8$ mg/dl vs. $1,1 \pm 0,5$ mg/dl, $p = 0,001$) und einer insgesamt schlechteren eGFR ($46,3 \pm 19,7$ ml/min/1,73 m² vs. $59,5 \pm 19,1$ ml/min/1,73 m², $p = 0,001$).

Patienten, die ein Implant-ANV entwickelten, zeigten eine höhere kardiale Vorbelastung. Sie hatten signifikant häufiger eine koronare Herzkrankheit ($85,5\%$ vs. $73,2\%$, $p = 0,005$) sowie eine kongestive Herzinsuffizienz ($81,8\%$ vs. $71,3\%$, $p = 0,023$) mit entsprechend höheren Werten an NTproBNP ($5115,4 \pm 8463,1$ pg/ml vs. $2804,1 \pm 4704,2$ pg/ml, $p = 0,001$). Zuletzt hatten Patienten mit Implant-ANV häufiger eine Anämie ($63,3\%$ vs. $44,2\%$, $p = 0,001$) mit einem niedrigeren Hämatokritwert ($36,1 \pm 4,1\%$ vs. $37,9 \pm 4,7\%$, $p = 0,001$) und Hämoglobinwert ($11,7 \pm 1,5$ g/dl vs. $12,3 \pm 1,7$ g/dl, $p = 0,001$).

Die Durchführung der TAVI dauerte bei Patienten mit Implant-ANV im Vergleich zu Patienten ohne Implant-ANV signifikant länger ($86,8 \pm 42,2$ min vs. $75,9 \pm 28,5$ min, $p = 0,014$).

Bei 909 Patienten wurde die TAVI über einen transfemorale Zugang durchgeführt. Bei 74 Patienten wurde der Klappenersatz über den transapikalen Zugang und bei drei Patienten über den transzervikalen Zugang durchgeführt. Patienten mit transapikalem Zugang entwickelten signifikant häufiger ein Implant-ANV im Vergleich zu Patienten mit transfemoralem Zugang ($23,0\%$ vs. $10,2\%$, $p = 0,001$). Keiner der drei Patienten, die eine TAVI über den transzervikalen Zugang erhielten, entwickelte ein Implant-ANV.

694 Patienten wurden mit selbstexpandierenden Klappenprothesen (CoreValve Evolut R, CoreValve Evolut Pro oder Accurate neo) behandelt, bei 292 Patienten wurden ballonexpandierende Klappen (Sapien 3 oder Sapien XT) eingesetzt.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV in Bezug auf den Klappentyp (selbst- vs. ballonexpandierende Klappe) gezeigt werden ($63,6\%$ vs. $71,2\%$, $p = 0,120$).

Patienten mit Implant-ANV hatten signifikant häufiger eine Hypotension unter TAVI (10,0 % vs. 2,7 %, $p = 0,001$) und erhielten insgesamt mehr Kontrastmittel ($97,3 \pm 39,5$ ml vs. $91,3 \pm 41,4$ ml, $p = 0,039$).

Darüber hinaus erlitten Patienten mit Implant-ANV häufiger weitere Komplikationen nach TAVI, einschließlich einer höheren Rate an Schlaganfällen (6,4 % vs. 1,5 %, $p = 0,004$), lebensbedrohlichen und schweren Blutungen (13,6 % vs. 1,1 %, $p = 0,001$; bzw. 10,9 % vs. 4,6 %, $p = 0,009$) sowie Sepsen (5,5 % vs. 0,5 %, $p = 0,001$).

Tabelle 12 **Eigenschaften der Patienten in Abhängigkeit von der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 986)**

	Implant-ANV		p-Wert
	Ja (n = 110)	Nein (n = 876)	
<u>Demographische Daten</u>			
Alter (Jahre)	82,1 ± 5,3	80,8 ± 6,0	0,030
Männliches Geschlecht	43,6 (48)	50,7 (444)	0,188
BMI (kg/m²)	27,6 ± 5,4	27,1 ± 5,2	0,192
<u>Vorerkrankungen</u>			
CKD	73,6 (81)	49,3 (432)	0,001
Arterielle Hypertonie	96,4 (106)	91,3 (800)	0,092
Diabetes mellitus	26,4 (29)	30,0 (263)	0,441
pAVK	32,7 (36)	25,2 (221)	0,106
KHK	85,5 (94)	73,2 (641)	0,005
Z. n. Valvuloplastie	10,0 (11)	5,3 (46)	0,052
Z. n. Myokardinfarkt	47,3 (52)	50,9 (446)	0,481
Z. n. Herzklappen-OP	1,8 (2)	3,8 (33)	0,417
Kongestive Herzinsuffizienz	81,8 (90)	71,3 (625)	0,023
Anämie	63,3 (70)	44,2 (387)	0,001
<u>Laborparameter bei Aufnahme</u>			
Kreatinin (mg/dl)	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,5	0,001
eGFR (ml/min/1,73 m²)	46,3 ± 19,7	59,5 ± 19,1	0,001
NTproBNP (pg/ml)	5115,4 ± 8463,1	2804,1 ± 4704,2	0,001
Hämoglobin (g/dl)	11,7 ± 1,5	12,3 ± 1,7	0,001

Hämatokrit (%)	36,1 ± 4,1	37,9 ± 4,7	0,001
<u>Funktionsdiagnostik</u>			
LVEDP (mmHg)	21,4 ± 8,1	22,3 ± 9,4	0,403
Mittlerer Aortendruck (mmHg)	97,1 ± 18,2	100,2 ± 19,2	0,182
HZV (l/min)	4,1 ± 1,0	4,3 ± 1,1	0,131
Herzindex (l/min*m ²)	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,6	0,079
Ejektionsfraktion (%)	54,9 ± 14,0	53,5 ± 14,7	0,402
<u>Prozedurale Daten</u>			
Kontrastmittelvolumen (ml)	97,3 ± 39,5	91,3 ± 41,4	0,039
Hypotension	10,0 (11)	2,7 (24)	0,001
IABP	0,9 (1)	0,0 (0)	0,112
Zugangsform			0,001
Transfemoral	10,2 (93)	89,8 (816)	
Transapikal	23,0 (17)	77,0 (57)	
Transzervikal	0,0 (0)	100,0 (3)	
Valve in valve	0,9 (1)	3,3 (29)	0,240
Prädilatation (Valvuloplastie)	44,5 (49)	39,8 (349)	0,355
Selbstexpandierende Klappe*	63,6 (70)	71,2 (624)	0,120
Durchleuchtungsdauer (min) **	18,3 ± 9,0	18,2 ± 8,2	0,801
Gesamt Dosis (cGy*cm ²) ***	3791,4 ± 2998,0	3822,4 ± 3386,5	0,808
Dauer der TAVI (min) ****	86,8 ± 42,4	75,9 ± 28,5	0,014
Stationäre Verweildauer	18,9 ± 19,8	10,6 ± 6,6	0,001
<u>Komplikationen</u>			
Schlaganfall	6,4 (7)	1,5 (13)	0,004
Blutungen			
Lebensbedrohlich	13,6 (15)	1,1 (10)	0,001
Schwer (major)	10,9 (12)	4,6 (40)	0,009
Leicht (Minor)	9,1 (10)	13,6 (119)	0,230
Sepsis	5,5 (6)	0,5 (4)	0,001

Legende: Darstellung kontinuierlicher Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung; Darstellung kategorialer Variablen: Prozent (Anzahl); * selbstexpandierende Klappe (CoreValve Evolut R,

CoreValve Evolut Pro und Accurate neo) vs. ballonexpandierende Klappe (Sapien 3 und Sapien XT); ** Daten vorhanden für 985 Patienten; *** Daten vorhanden für 981 Patienten; **** Daten vorhanden für 911 Patienten; ANV, akutes Nierenversagen; BMI, *Body Mass Index*; cGy*cm², Zentigray mal Quadratzentimeter; CKD, chronische Nierenerkrankung (engl. *chronic kidney disease*); dl, Deziliter; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. *estimated glomerular filtration rate*); HZV, Herzzeitvolumen; IABP, intraaortale Ballonpumpe; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KHK, koronare Herzkrankheit; kg/m², Kilogramm pro Quadratmeter; l/min*m², Liter pro Minute mal Quadratmeter; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; min, Minuten; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule; ml, Milliliter; mg, Milligramm; NTproBNP, N-terminales pro B-natriuretisches Peptid; OP, Operation; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; pg, Pikogramm; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; Z. n., Zustand nach; %, Prozent.

Zusammengefasst waren die klinischen Parameter Alter, bereits eingeschränkte Nierenfunktion, kardiale Vorerkrankungen (kongestive Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit) sowie Anämie mit einer höheren Inzidenz des Implant-ANV assoziiert. Auch prozedurale Parameter wie die Dauer der TAVI, der transapikale Zugang, Hypotension unter TAVI und die Kontrastmittelmenge zeigten eine Assoziation zum Implant-ANV.

Frage 3: Gibt es weitere Parameter, die zur Risikoprädiktion des Implant-ANV geeignet sind?

3.4 Erweiterte Parameter für die Risikoprädiktion des Implant-ANV

3.4.1 Das Screening-ANV als Risikofaktor für das Implant-ANV

Alle Daten bezüglich des Screening-ANV wurden anhand der Screening-Stichprobe geprüft (vgl. Tabelle 8).

Gemäß den modifizierten Kriterien nach KDIGO entwickelten 29 der 256 Patienten (11,2 %) ein Screening-ANV. Von diesen zeigten 24 Patienten ein Screening-ANV im Stadium 1 (82,8 %), zwei ein Screening-ANV im Stadium 2 (6,9 %) und drei ein Screening-ANV im Stadium 3 (10,3 %). Für alle Patienten mit Screening-ANV im Stadium 3 wurde eine temporäre Dialysebehandlung notwendig (10,3 % der betroffenen Patienten, 1,2 % der Screening-Stichprobe).

Tabelle 13 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV signifikant häufiger zuvor ein Screening-ANV hatten als Patienten ohne Implant-ANV (33,3 % vs. 8,1 %, $p = 0,001$).

Insgesamt entwickelten 37,9 % der Patienten mit Screening-ANV auch ein Implant-ANV.

Bei Patienten ohne Screening-ANV waren es 9,6 %. Das Screening-ANV war ein signifikanter Risikofaktor für das Implant-ANV (OR = 5,7; 95 %-KI [2,4 – 13,6]).

Tabelle 13 Inzidenz des Screening-ANV und seine Rolle als Risikofaktor für das Implant-ANV (n = 256)

	Implant-ANV		p-Wert	OR (95 %-KI)
	Ja (n = 33)	Nein (n = 223)		
Screening-ANV	33,3 (11)	8,1 (18)	0,001	5,7 (2,4 – 13,6)

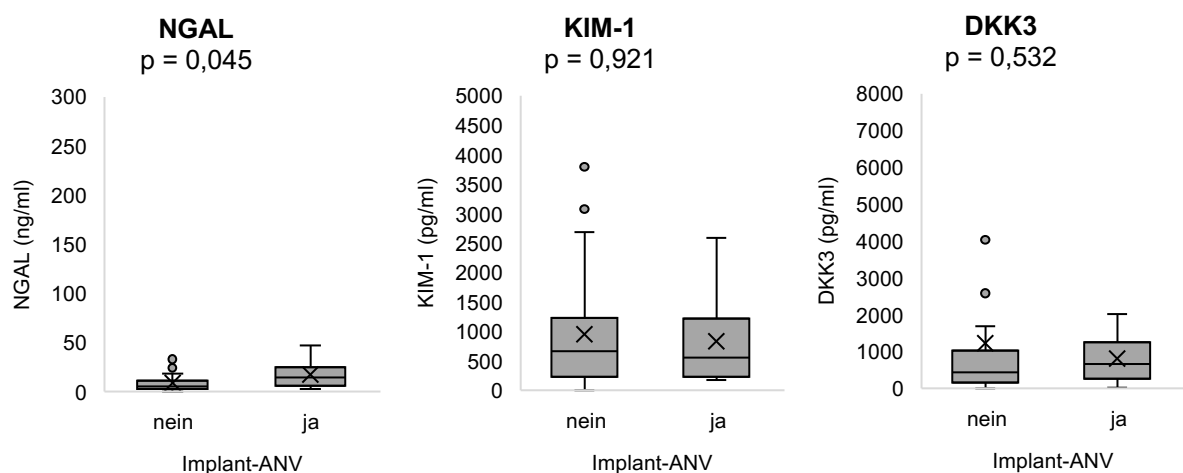
Legende: Darstellung: Prozent (Anzahl); ANV, akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl; OR, Odds Ratio; Screening-ANV, ANV nach TAVI-Screening; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

3.4.2 Renale Biomarker bei Aufnahme zur TAVI und ihre Assoziation zum Implant-ANV

Im Folgenden wurden die Urinkonzentrationen der renalen Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3 bei Aufnahme zur TAVI als Parameter für die Risikokalkulation des Implant-ANV geprüft. Die Analyse wurde anhand der Daten der in Tabelle 10 dargestellten Patienten der TAVI-BM-Stichprobe durchgeführt.

3.4.2.1 NGAL bei Aufnahme zur TAVI

Abbildung 9 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV signifikant höhere Urinkonzentrationen von NGAL bei Aufnahme zur TAVI aufwiesen als Patienten ohne Implant-ANV ($17,7 \pm 14,7$ ng/ml vs. $8,7 \pm 8,8$ ng/ml, $p = 0,045$).



Messzeitpunkt: Aufnahme zur TAVI

Abb. 9 Urinkonzentrationen der Biomarker bei Aufnahme zur TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV

Legende: Darstellung der Boxplots: Mittelwert = X; Interquartilsabstand (25.–75. Perzentil) = Box; Median = Querlinie innerhalb der Box; Minimum / Maximum = Whisker; Ausreißer ($\geq 1,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert abweichend) = Punkte außerhalb der Whisker; ANV, akutes Nierenversagen; DKK3, Dickkopf 3; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; ng/ml, Nanogramm pro Milliliter; pg/ml, Pikogramm pro Milliliter; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Trotz dieses Signals einer möglichen Bedeutung von NGAL erreichte die univariate Regressionsanalyse als klassische Risikokalkulation nicht das Signifikanzniveau, vgl. Tabelle 14 ($\text{Exp}(B) = 1,1$, $p = 0,052$).

Tabelle 14 Univariate Regressionsanalyse der Assoziation renaler Biomarker bei Aufnahme zur TAVI zum Implant-ANV

Messzeitpunkt	Biomarker	RK	SE	p-Wert	Exp(B)
Aufnahme zur TAVI					
	NGAL	0,1	0,0	0,052	1,1
	KIM-1	0,0	0,0	0,732	1,0
	DKK3	0,0	0,0	0,324	1,0

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; DKK3, Dickkopf 3; $\text{Exp}(B)$, Exponent des Regressionskoeffizienten; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; RK, Regressionskoeffizient; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

3.4.2.2 KIM-1 bei Aufnahme zur TAVI

Wie Tabelle 14 und Abbildung 9 zeigen, konnte KIM-1 bei Aufnahme zur TAVI nicht als prädiktiver Parameter für das Auftreten eines Implant-ANV identifiziert werden.

3.4.2.3 DKK3 bei Aufnahme zur TAVI

Auch für DKK3 zeigte sich bei Aufnahme zur TAVI keine signifikante Assoziation mit dem Risiko eines Implant-ANV (vgl. Tabelle 14 und Abbildung 9).

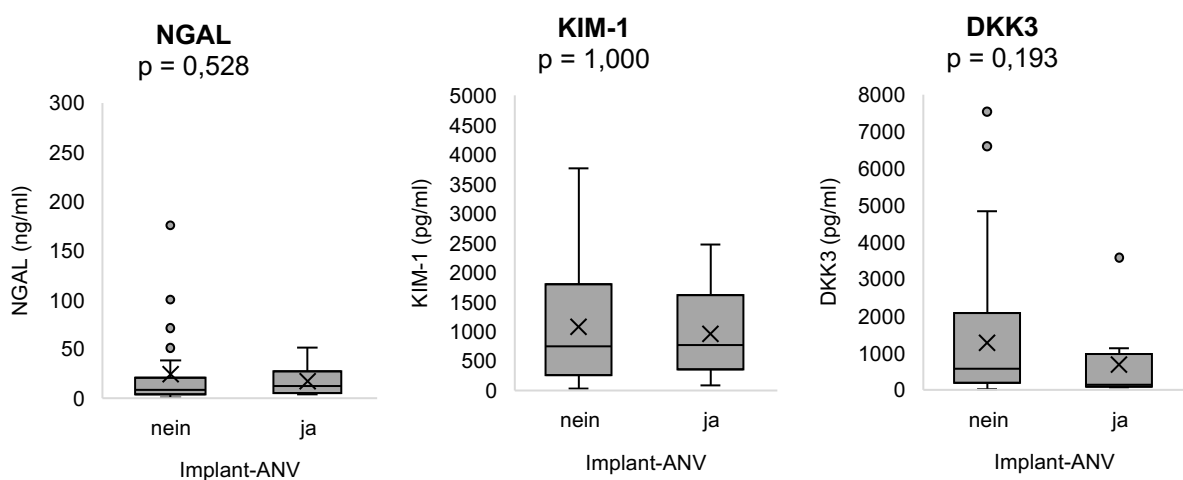
3.4.3 Renale Biomarker vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings und ihre Assoziation zum Implant-ANV

Im Folgenden wurden die Urinkonzentrationen der renalen Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3 vor und nach der ersten Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings als prädiktive Parameter zur Risikokalkulation des Implant-ANV untersucht. Wir analysierten die Urinkonzentrationen der renalen Biomarker zu zwei Messzeitpunkten: Bei Aufnahme zum TAVI-Screening (vor der ersten Kontrastmittelbelastung) und 24 Stunden

nach Kontrastmittelgabe. Die Analyse erfolgte anhand der Daten der in Tabelle 9 dargestellten Patienten der Screening-BM-Stichprobe.

3.4.3.1 NGAL vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings

Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen, dass sich Patienten mit und ohne Implant-ANV nicht hinsichtlich der Urinkonzentrationen von NGAL im Rahmen des TAVI-Screenings unterschieden ($p > 0,05$ für alle betrachteten Zeitpunkte).

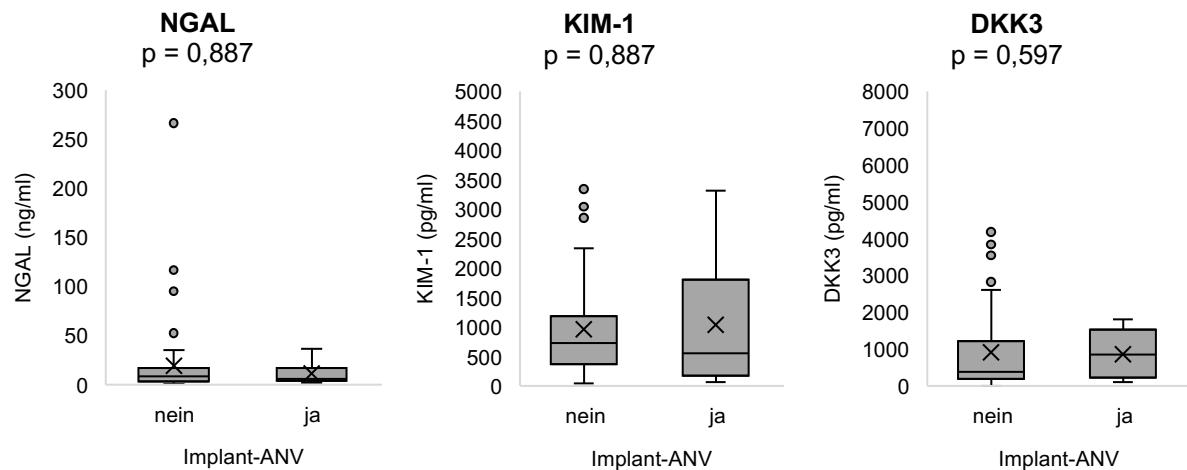


Messzeitpunkt: **Aufnahme zum TAVI-Screening** (vor erster Kontrastmittelbelastung im TAVI-Screening)

Abb. 10 **Konzentrationen der Biomarker bei Aufnahme zum TAVI-Screening im Vergleich zwischen Patienten mit Implant-ANV und ohne Implant-ANV**

Legende: Darstellung der Boxplots: Mittelwert = X; Interquartilsabstand (25.–75. Perzentil) = Box; Median = Querlinie innerhalb der Box; Minimum / Maximum = Whisker; Ausreißer ($\geq 1,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert abweichend) = Punkte außerhalb der Whisker; ANV, akutes Nierenversagen; DKK3, Dickkopf 3; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; ng/ml, Nanogramm pro Milliliter; pg/ml, Pikogramm pro Milliliter; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 15 zeigt, dass sich in der univariaten Regressionsanalyse zu keinem der untersuchten Zeitpunkte vor oder nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings eine signifikante Assoziation zwischen der Urinkonzentration von NGAL und dem Auftreten eines Implant-ANV nachweisen ließ.



Messzeitpunkt: 24 h nach erster Kontrastmittelbelastung im TAVI-Screening

Abb. 11 **Konzentrationen der Biomarker 24 h nach erster Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV**

Legende: Darstellung der Boxplots: Mittelwert = X; Interquartilsabstand (25.–75. Perzentil) = Box; Median = Querlinie innerhalb der Box; Minimum / Maximum = Whisker; Ausreißer ($\geq 1,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert abweichend) = Punkte außerhalb der Whisker; ANV, akutes Nierenversagen; DKK3, Dickkopf 3; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; ng/ml, Nanogramm pro Milliliter; pg/ml, Pikogramm pro Milliliter; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 15 **Univariate Regressionsanalyse zur Assoziation renaler Biomarker vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings mit dem Auftreten eines Implant-ANV**

Messzeitpunkt	Biomarker	RK	SE	p-Wert	Exp(B)
Aufnahme zum TAVI-Screening					
	NGAL	0,0	0,0	0,718	1,0
	KIM-1	0,0	0,0	0,732	1,0
	DKK3	0,0	0,0	0,324	1,0
24 h nach erster Kontrastmittelgabe im TAVI-Screening					
	NGAL	0,0	0,0	0,580	1,0
	KIM-1	0,0	0,0	0,804	1,0
	DKK3	0,0	0,0	0,885	1,0

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; DKK3, Dickkopf 3; Exp(B), Exponent des Regressionskoeffizienten; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; RK, Regressionskoeffizient; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

3.4.3.2 KIM-1 vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings

Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen, dass sich Patienten mit und ohne Implant-ANV nicht hinsichtlich der Urinkonzentrationen von KIM-1 im Rahmen des TAVI-Screenings unterschieden ($p > 0,05$ für alle betrachteten Zeitpunkte).

Auch in der univariaten Regressionsanalyse (vgl. Tabelle 15) zeigte sich zu keinem der Zeitpunkte vor oder nach Kontrastmittelgabe im Rahmen des TAVI-Screenings eine signifikante Assoziation zwischen der KIM-1-Konzentration im Urin und dem Auftreten eines Implant-ANV.

3.4.3.3 DKK3 vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings

Ebenso ergaben sich für DKK3 keine signifikanten Unterschiede der Urinkonzentrationen zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV zu einem der beiden Messzeitpunkte (vgl. Abbildungen 10 und 11; $p > 0,05$).

Tabelle 15 zeigt, dass in der univariaten Regressionsanalyse zu keinem der untersuchten Zeitpunkte vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings eine Assoziation der Urinkonzentration von DKK3 zum Implant-ANV bestand.

Zusammengefasst war das Auftreten eines Screening-ANV mit einer höheren Inzidenz des Implant-ANV verbunden. Außerdem zeigten Patienten mit Implant-ANV bei Aufnahme zur TAVI höhere Werte von NGAL im Urin als Patienten ohne Implant-ANV. Allerdings erreichte NGAL bei Aufnahme zur TAVI in der klassischen Risikokalkulation im Rahmen einer univariaten Regressionsanalyse nicht das Signifikanzniveau.

Zu keinem Zeitpunkt vor Durchführung der TAVI konnten wir KIM-1 und DKK3 als weiterführende Parameter der Risikokalkulation des Implant-ANV identifizieren.

Frage 4: Kann das Implant-ANV mit Hilfe der Biomarker (Urinkonzentrationen von NGAL, KIM-1 und DKK3) 24 Stunden nach TAVI gegebenenfalls frühzeitig erkannt werden?

3.5 Frühzeitiges Erkennen des Implant-ANV mit Hilfe der Biomarker (NGAL, KIM-1 und DKK3)

Die Aussagekraft der Biomarker im Hinblick auf eine frühzeitige Vorhersage des Implant-ANV wurde anhand der 41 Patienten der TAVI-BM-Stichprobe untersucht (vgl. Tabelle 10). Dabei wurden sowohl die Urinkonzentrationen der Biomarker 24 Stunden nach TAVI als auch die Dynamik innerhalb der ersten 24 Stunden analysiert.

3.5.1 NGAL im Rahmen der TAVI zur frühzeitigen Erkennung des Implant-ANV

Abbildung 12 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV 24 Stunden nach TAVI signifikant höhere NGAL-Konzentrationen im Urin zeigten als Patienten ohne Implant-ANV ($40,2 \pm 27,4$ ng/ml vs. $10,3 \pm 12,3$ ng/ml, $p = 0,002$). Bei Patienten mit Implant-ANV zeigte sich ebenfalls ein signifikant stärkerer Anstieg von NGAL innerhalb von 24 Stunden nach TAVI ($22,6 \pm 17,6$ ng/ml vs. $1,6 \pm 13,5$ ng/ml, $p = 0,001$).

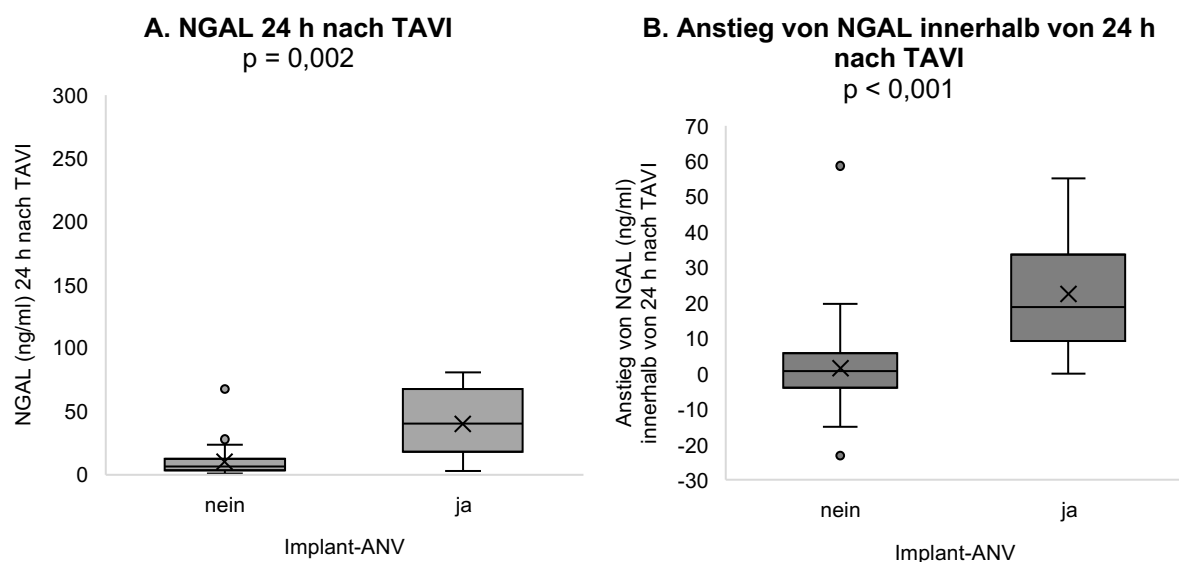


Abb. 12 NGAL 24 Stunden nach TAVI und Veränderung der NGAL-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV

Legende: Darstellung der Boxplots: Mittelwert = X; Interquartilsabstand (25.–75. Perzentil) = Box; Median = Querlinie innerhalb der Box; Minimum / Maximum = Whisker; Ausreißer ($\geq 1,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert abweichend) = Punkte außerhalb der Whisker; ANV, akutes Nierenversagen; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; ng/ml, Nanogramm pro Milliliter; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 16 zeigt, dass in der univariaten Regressionsanalyse sowohl NGAL 24 Stunden nach TAVI als auch der Anstieg von NGAL innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI signifikant mit dem Auftreten eines Implant-ANV assoziiert waren (jeweils $p = 0,001$).

Tabelle 16 Assoziation von NGAL 24 Stunden nach TAVI zum Implant-ANV in der univariaten Regressionsanalyse

Parameter	RK	SE	p-Wert	Exp(B)
NGAL 24 h nach TAVI	0,1	0,0	0,001	1,1
Anstieg von NGAL innerhalb von 24 h nach TAVI	0,1	0,0	0,001	1,1

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Exp(B), Exponent des Regressionskoeffizienten; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; RK, Regressionskoeffizient; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Der optimale Grenzwert für die Vorhersage des Implant-ANV durch NGAL 24 Stunden nach TAVI lag bei einer Urinkonzentration von 18,0 ng/ml und zeigte eine Sensitivität von 87,5 %, eine Spezifität von 87,9 % sowie eine AUC von 0,86 (95 %-KI [0,69 – 1,04]) (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17 AUC der Vorhersage des Implant-ANV durch NGAL 24 Stunden nach TAVI

Parameter	AUC	95 %-KI
NGAL 24 h nach TAVI	0,86	0,69 – 1,04
Anstieg von NGAL innerhalb von 24 h nach TAVI	0,87	0,72 – 1,02

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Betrachtet man neben dem Absolutwert auch den Anstieg von NGAL, so konnte dieser mit einer AUC von 0,87 (95 %-KI [0,72 – 1,02]) das Implant-ANV innerhalb der ersten 24

Stunden nach TAVI valider vorhersagen als der Anstieg des Standardmarkers Serumkreatinin (AUC = 0,80; 95 %-KI [0,57 – 1,02]). Der optimale Grenzwert für die Vorhersage des Implant-ANV durch NGAL lag bei einem Anstieg von 8,2 ng/ml mit einer Sensitivität von 87,5 % und einer Spezifität von 84,8 %.

Die ROC-Kurven der Vorhersage des Implant-ANV durch den Anstieg von NGAL im Vergleich zum Anstieg des Standardmarkers Serumkreatinin innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI sind in Abbildung 13 dargestellt.

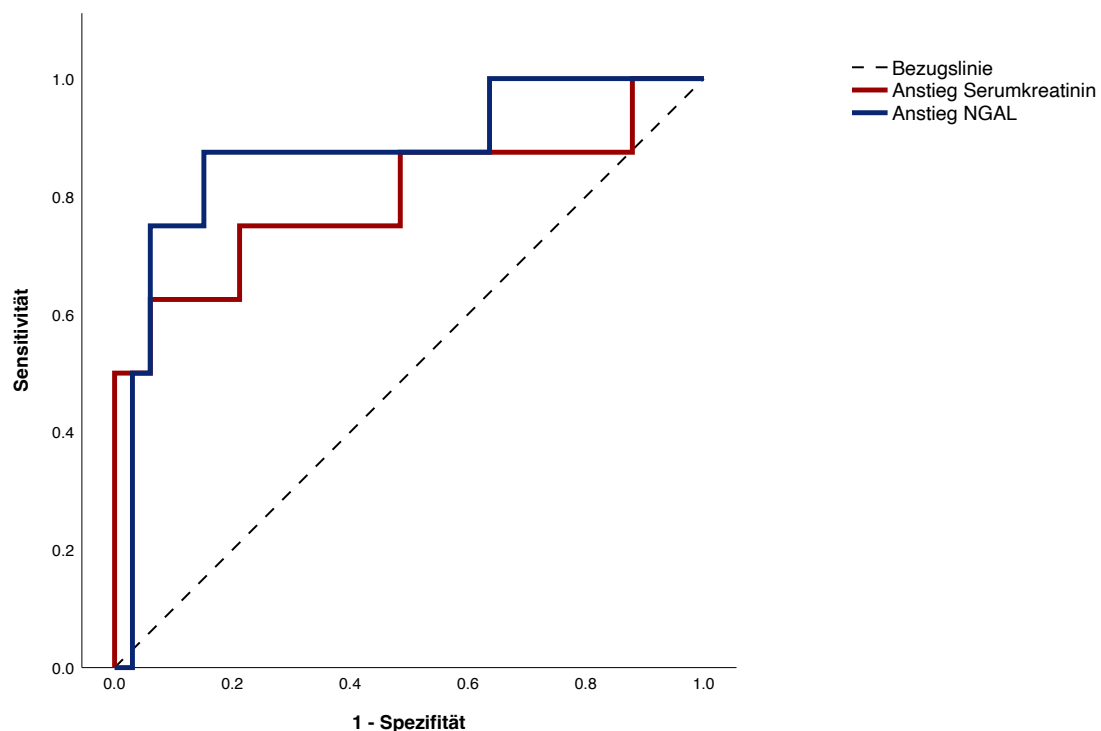


Abb. 13 **ROC-Kurven zur Vorhersage eines Implant-ANV durch den Anstieg von NGAL im Urin und durch den Anstieg des Serumkreatinins innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI**

Legende: ANV, akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; NGAL, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

3.5.2 KIM-1 im Rahmen der TAVI zur frühzeitigen Erkennung des Implant-ANV

Abbildung 14 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV 24 Stunden nach TAVI keine signifikant höheren KIM-1-Urinkonzentrationen aufwiesen als Patienten ohne Implant-ANV. Ebenso zeigte sich bei Patienten mit Implant-ANV kein signifikant stärkerer Anstieg

der KIM-1-Werte innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff ($p > 0,05$ für beide Erhebungspunkte).

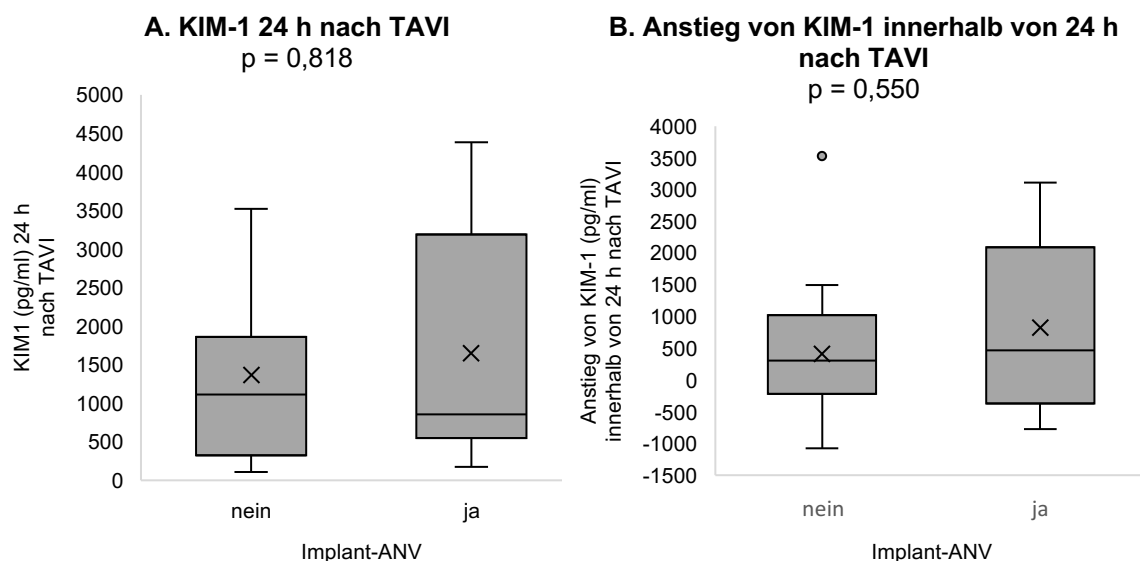


Abb. 14 **KIM-1 24 Stunden nach TAVI und Veränderung der KIM-1-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV**

Legende: Darstellung der Boxplots: Mittelwert = X; Interquartilsabstand (25.–75. Perzentil) = Box; Median = Querlinie innerhalb der Box; Minimum / Maximum = Whisker; Ausreißer ($\geq 1,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert abweichend) = Punkte außerhalb der Whisker; ANV, akutes Nierenversagen; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; pg/ml, Pikogramm pro Milliliter; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 18 zeigt, dass weder KIM-1 24 Stunden nach TAVI noch der Anstieg von KIM-1 innerhalb der ersten 24 Stunden mit einem Implant-ANV assoziiert waren.

Tabelle 18 **Assoziation von KIM-1 24 Stunden nach TAVI zum Implant-ANV in der univariaten Regressionsanalyse**

Messzeitpunkt	RK	SE	p-Wert	Exp(B)
KIM-1 24 h nach TAVI	0,0	0,0	0,562	1,0
Anstieg von KIM-1 innerhalb von 24 h nach TAVI	0,0	0,0	0,433	1,0

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Exp(B), Exponent des Regressionskoeffizienten; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; RK,

Regressionskoeffizient; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Weder die Urinkonzentration von KIM-1 24 Stunden nach TAVI (AUC = 0,53; 95 %-KI [0,29 – 0,77]) noch der Anstieg innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff (AUC = 0,57; 95 %-KI [0,33 – 0,82]) erlaubten eine valide Vorhersage des Implant-ANV (vgl. Tabelle 19).

Tabelle 19 **AUC der Vorhersage des Implant-ANV durch KIM-1 24 Stunden nach TAVI**

Messzeitpunkt	AUC	95 %-KI
KIM-1 24 h nach TAVI	0,53	0,29 – 0,77
Anstieg von KIM-1 innerhalb von 24 h nach TAVI	0,57	0,33 – 0,82

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; KIM-1, *Kidney Injury Molecule 1*; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

3.5.2.1 DKK3 im Rahmen der TAVI zur frühzeitigen Erkennung des Implant-ANV

Abbildung 15 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV 24 Stunden nach TAVI nicht signifikant höhere DKK3-Urinkonzentrationen zeigten als Patienten ohne Implant-ANV. Bei Patienten mit Implant-ANV zeigte sich ebenfalls kein signifikant stärkerer Anstieg von DKK3 innerhalb von 24 Stunden nach TAVI ($p > 0,05$ für beide Erhebungszeitpunkte).

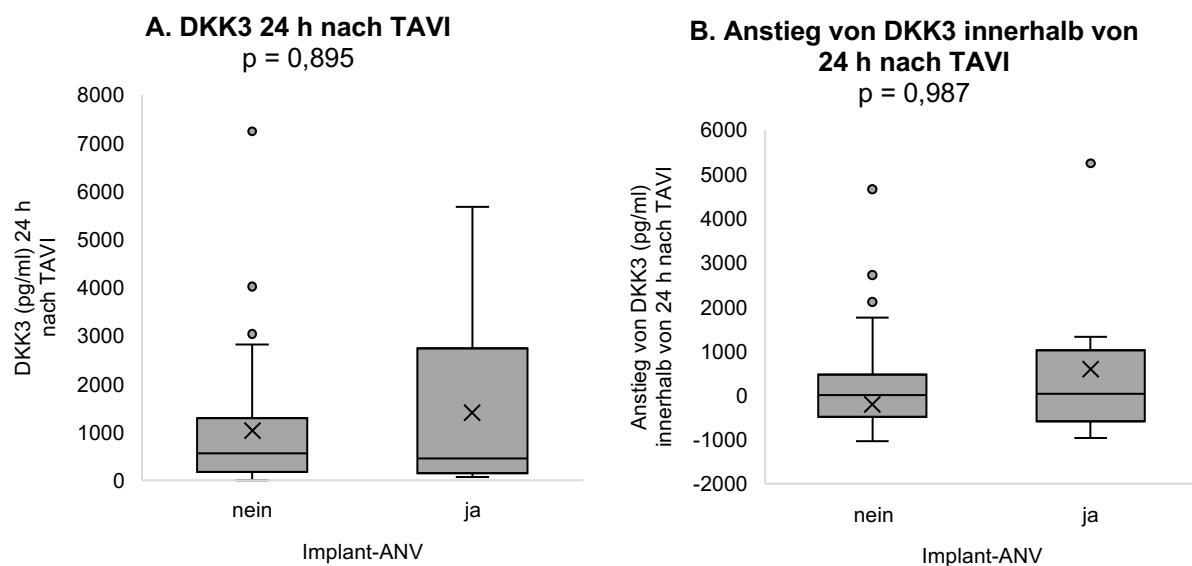


Abb. 15 **DKK3 24 Stunden nach TAVI und der Anstieg von DKK3 innerhalb von 24 Stunden nach TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit Implant-ANV und ohne Implant-ANV**

Legende: Darstellung der Boxplots: Mittelwert = X; Interquartilsabstand (25.–75. Perzentil) = Box; Median = Querlinie innerhalb der Box; Minimum / Maximum = Whisker; Ausreißer ($\geq 1,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert abweichend) = Punkte außerhalb der Whisker; ANV, akutes Nierenversagen; DKK3, Dickkopf 3; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; pg/ml, Pikogramm pro Milliliter; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 20 zeigt, dass weder DKK3 24 Stunden nach TAVI noch der Anstieg von DKK3 innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI mit einem Implant-ANV assoziiert waren.

Tabelle 20 **Assoziation von DKK3 24 Stunden nach TAVI zum Implant-ANV in der univariaten Regressionsanalyse**

Messzeitpunkt	RK	SE	p-Wert	Exp(B)
DKK3 24 h nach TAVI	0,0	0,0	0,550	1,0
Anstieg von DKK3 innerhalb von 24 h nach TAVI	0,0	0,0	0,395	1,0

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; DKK3, Dickkopf 3; Exp(B), Exponent des Regressionskoeffizienten; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; RK, Regressionskoeffizient; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

DKK3 im Urin erlaubte 24 Stunden nach TAVI keine valide Vorhersage für das Implant-ANV (vgl. Tabelle 21).

Tabelle 21 **AUC der Vorhersage des Implant-ANV durch DKK3 24 Stunden nach TAVI**

Messzeitpunkt	AUC	95 %-KI
DKK3 24 h nach TAVI	0,52	0,28 – 0,75
Anstieg von DKK3 innerhalb von 24 h nach TAVI	0,50	0,27 – 0,73

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; DKK3, Dickkopf 3; h, Stunden; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Zusammengefasst zeigte die Urinkonzentration von NGAL 24 Stunden nach TAVI eine Assoziation zum Implant-ANV. Die Dynamik von NGAL innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI ermöglichte eine frühere Erkennung des Implant-ANV im Vergleich zur Veränderung des Standardmarkers Serumkreatinin. Für die Biomarker KIM-1 und DKK3 gab es keine Hinweise für die Validität in Bezug auf die frühzeitige Erkennung von Patienten mit Implant-ANV.

Frage 5: Ist der Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose valide?

3.6 Der Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV

3.6.1 Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Risikogruppen des Mehran Scores

Der Mehran Score konnte für 980 der 986 Patienten der Gesamtstichprobe gebildet werden.

Der Mittelwert des Mehran Scores, der aus den Punktwerten der acht Variablen berechnet wurde, lag bei $11,4 \pm 4,3$ Punkten. 10,1 %, 31,4 %, 40,8 % und 17,7 % der Patienten gehörten zu den Risikogruppen mit niedrigem, moderatem, hohem und sehr hohem Risiko. Die Abbildung 16 zeigt, dass das Risiko für ein Implant-ANV signifikant mit zunehmender Risikogruppe anstieg ($p = 0,001$).

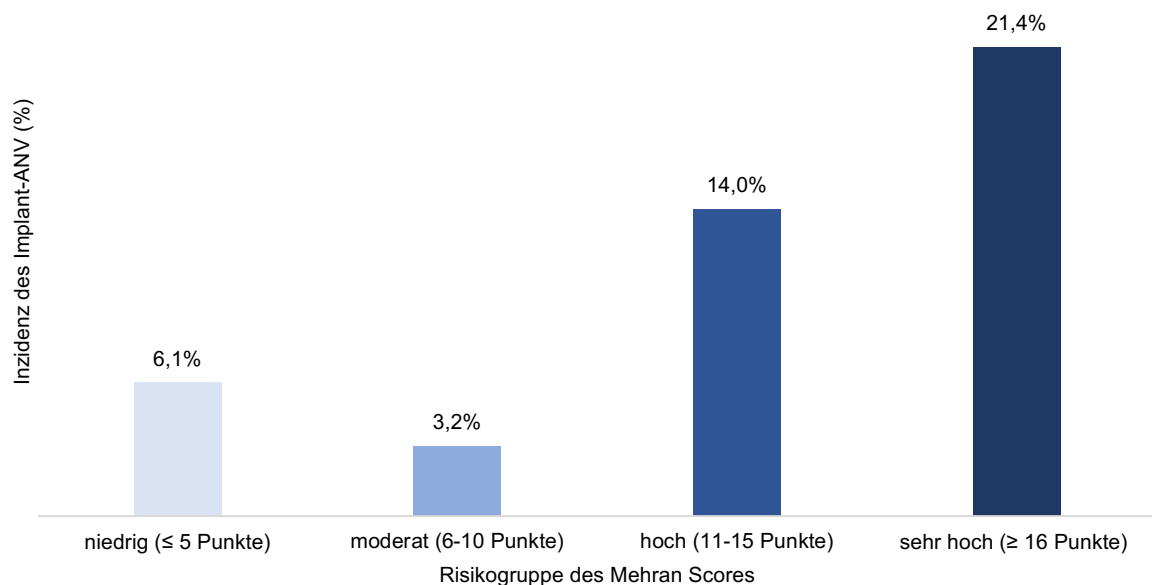


Abb. 16 Inzidenz des Implant-ANV abhängig von der Risikogruppe des Mehran Scores

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

In den durchgeführten Post-hoc-Vergleichen zeigte sich dieser Unterschied zwischen den Gruppen mit moderatem und hohem Risiko sowie mit hohem und sehr hohem Risiko. Patienten mit geringem und moderatem Risiko unterschieden sich nicht signifikant in der Häufigkeit eines Implant-ANV.

Tabelle 22 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV einen signifikant höheren Mehran Score hatten als Patienten ohne Implant-ANV ($13,9 \pm 4,1$ Punkte vs. $11,1 \pm 4,3$ Punkte, $p = 0,001$).

Tabelle 22 Punktesumme des Mehran Scores in Abhängigkeit der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 980)

	Implant-ANV		p-Wert
	Ja (n = 109)	Nein (n = 871)	
Mehran Score	$13,9 \pm 4,1$	$11,1 \pm 4,3$	0,001

Legende: Darstellung: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; n, Anzahl; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

3.6.2 Kalibrierung und Diskriminierung

Tabelle 23 zeigt, dass die durch den Mehran Score vorhergesagte Wahrscheinlichkeit des Implant-ANV weitestgehend der tatsächlichen Inzidenz des Implant-ANV entsprach.

Tabelle 23 Kalibrierung des Mehran Scores für die Vorhersage des Implant-ANV

	n	Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit (%)	Eingetretene Wahrscheinlichkeit (%)	p-Wert
Gesamtpopulation	980	11,1	11,2	0,225
Risikogruppe nach Mehran				
niedrig	99	3,0	6,1	0,409
moderat	308	6,2	3,2	0,274
hoch	400	11,9	14,0	0,840
sehr hoch	173	22,7	21,4	0,238

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; n, Anzahl; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Die Kalibrierung des Mehran Scores war sowohl für das gesamte Studienkollektiv als auch für die einzelnen Risikogruppen sehr gut (Hosmer-Lemeshow-Test; $p > 0,05$ für alle Gruppen).

Tabelle 24 Diskriminierungsfähigkeit des Mehran Scores in Bezug auf das Implant-ANV

	AUC	95 %-KI
Mehran Score	0,69	0,64 – 0,74

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Tabelle 24 zeigt, dass die Diskriminierung durch den Mehran Score ausreichend war. Die entsprechende ROC-Kurve ist in Abbildung 17 dargestellt.

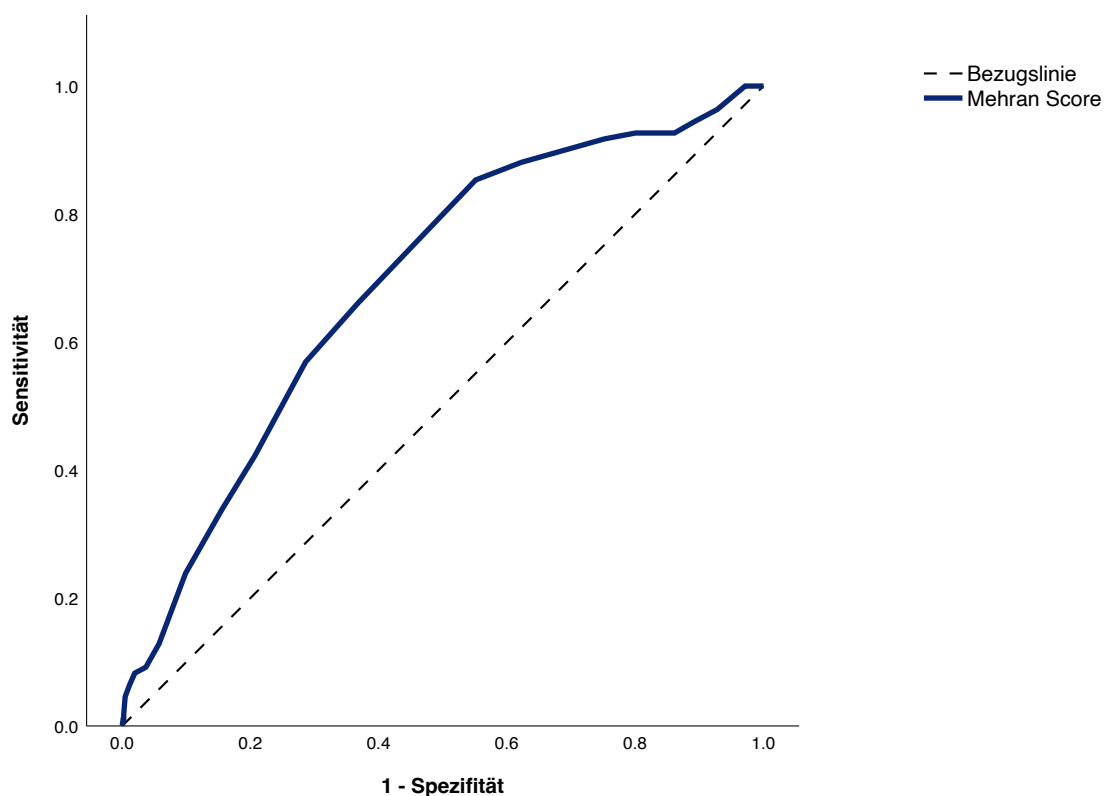


Abb. 17 ROC-Kurve der Vorhersage des Implant-ANV durch den Mehran Score

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

3.6.3 Testgütekriterien

Tabelle 25 zeigt, dass der beste Grenzwert des Mehran Scores zur Vorhersage des Implant-ANV bei 10,5 Punkten lag. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Implant-ANV einen Mehran Score von $\geq 10,5$ Punkten aufwiesen, lag in der vorliegenden Studie bei 85,3 % (Sensitivität). Für alle Patienten, die einen Mehran Score von $\geq 10,5$ Punkten zeigten, bestand jedoch nur ein Risiko von 16,2 % tatsächlich ein Implant-ANV zu entwickeln (positiv prädiktiver Wert).

Bei einer Spezifität von 44,9 % konnte der Mehran Score Patienten mit niedrigem Risiko für ein Implant-ANV grundsätzlich nicht ausreichend valide erkennen. Bei einem negativ prädiktiven Wert von 96,1 % bestand jedoch eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit niedriger Risikovorhersage durch den Mehran Score auch tatsächlich kein Implant-ANV entwickelten.

Tabelle 25 **Grenzwert und Testgütekriterien des Mehran Scores in der Vorhersage des Implant-ANV**

	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)
Mehran Score	10,5	85,3	44,9	16,2	96,1

Legende: ANV, akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; NPW, negativ prädiktiver Wert; PPW, positiv prädiktiver Wert; %, Prozent.

Zusammenfassend zeigte der Mehran Score in der vorliegenden Studie insgesamt eine valide Vorhersage für das Implant-ANV.

Frage 6: Kann durch Modifikation des Mehran Scores dessen Handhabung und Validität für das Patientenkollektiv bei TAVI verbessert werden?

3.7 Modifikation des Mehran Scores zur Verbesserung von Handhabung und Validität

3.7.1 Der P-Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV

3.7.1.1 Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Risikogruppen des P-Mehran Scores

Der P-Mehran Score konnte für 980 der 986 Patienten der Gesamtstichprobe gebildet werden.

Der Mittelwert des P-Mehran Scores lag bei $11,0 \pm 4,3$ Punkten. 1,7 %, 19,4 %, 44,8 % und 34,1 % der Patienten gehörten zu den Risikogruppen mit niedrigem, moderatem, hohem und sehr hohem Risiko. Abbildung 18 zeigt, dass das Risiko für ein Implant-ANV signifikant mit zunehmender Risikogruppe des P-Mehran Scores anstieg ($p = 0,001$).

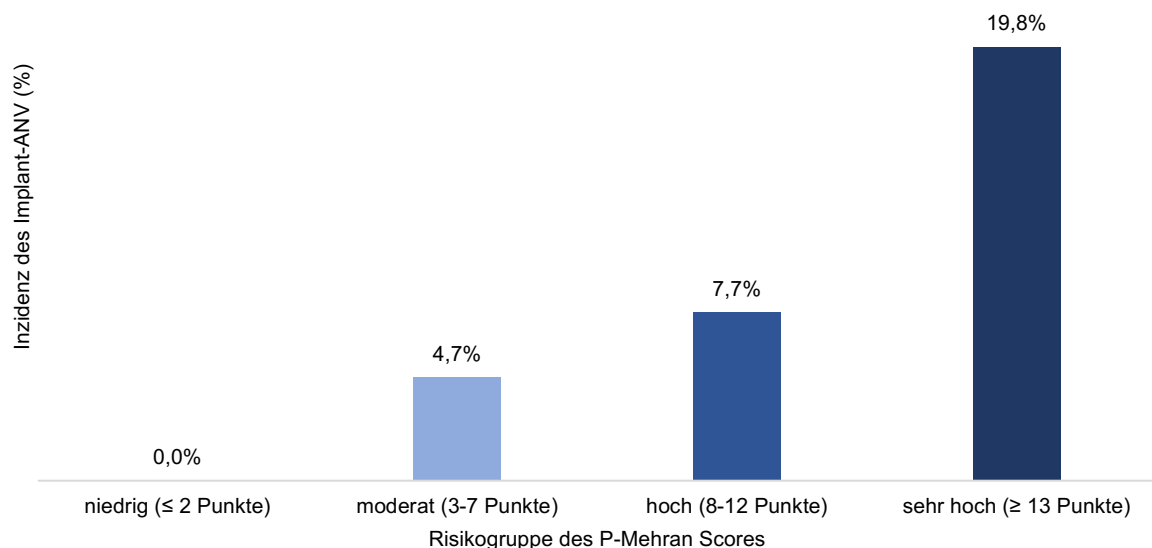


Abb. 18 Inzidenz des Implant-ANV abhängig von der Risikogruppe des P-Mehran Scores

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; P-Mehran Score; präprozeduraler Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

In den durchgeführten Post-hoc-Vergleichen zeigte sich dieser Unterschied zwischen den Gruppen mit niedrigem, moderatem und hohem Risiko und den Patienten mit sehr hohem Risiko. Patienten mit niedrigem, moderatem und hohem Risiko unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Entwicklung eines Implant-ANV.

Tabelle 26 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV im Vergleich zu Patienten ohne Implant-ANV signifikant höhere Werte des P-Mehran Scores hatten ($13,4 \pm 4,1$ Punkte vs. $10,7 \pm 4,2$ Punkte, $p = 0,001$).

Tabelle 26 Punktesumme des P-Mehran Scores in Abhängigkeit der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 980)

	Implant-ANV		p-Wert
	Ja (n = 109)	Nein (n = 871)	
P-Mehran Score	$13,4 \pm 4,1$	$10,7 \pm 4,2$	0,001

Legende: Darstellung: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; n, Anzahl; P-Mehran Score, präprozeduraler Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

3.7.1.2 Kalibrierung und Diskriminierung

Tabelle 27 zeigt, dass die durch den P-Mehran Score vorhergesagte Wahrscheinlichkeit in der Gesamtpopulation signifikant von der tatsächlich eingetretenen Wahrscheinlichkeit für ein Implant-ANV abwich (Hosmer-Lemeshow-Test; $p < 0,05$).

Tabelle 27 **Kalibrierung des P-Mehran Scores für die Vorhersage des Implant-ANV**

	n	Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit (%)	Eingetretene Wahrscheinlichkeit (%)	p-Wert
Gesamtpopulation	980	11,2	11,2	0,002
Risikogruppe nach dem P-Mehran Score				
niedrig	17	1,7	0,0	N/A
moderat	190	4,2	4,7	0,265
hoch	439	8,8	7,7	0,050
sehr hoch	334	18,6	19,8	0,056

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; n, Anzahl; N/A, nicht erhebbar (engl. *not applicable*); P-Mehran Score, präprozeduraler Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Die Kalibrierung des P-Mehran Scores war für das gesamte Studienkollektiv nicht ausreichend. Tabelle 27 zeigt, dass bei einzelner Betrachtung der Risikogruppen der P-Mehran Score die Wahrscheinlichkeit aller Risikogruppen ausreichend genau einschätzen konnte, außer für die Gruppe mit hohem Risiko ($p = 0,050$). Für diese Patienten schien der P-Mehran Score das Risiko zu überschätzen (vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für ein Implant-ANV 8,8 %; tatsächlich eingetretene Wahrscheinlichkeit 7,7 %, $p = 0,050$). Aufgrund fehlender Fälle des Implant-ANV in der Gruppe mit niedrigem Risiko war die Berechnung des Hosmer-Lemeshow-Tests für diese Gruppe nicht möglich.

Tabelle 28 **Diskriminierungsfähigkeit des P-Mehran Scores in Bezug auf das Implant-ANV**

	AUC	95 %-KI
P-Mehran Score	0,69	0,64 – 0,74

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; P-Mehran Score, präprozeduraler Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Der P-Mehran Score konnte mit einer AUC von 0,69 moderat zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV differenzieren (vgl. Tabelle 28).

Abbildung 19 zeigt die ROC-Kurven des P-Mehran Scores und des klassischen Mehran Scores im direkten Vergleich.

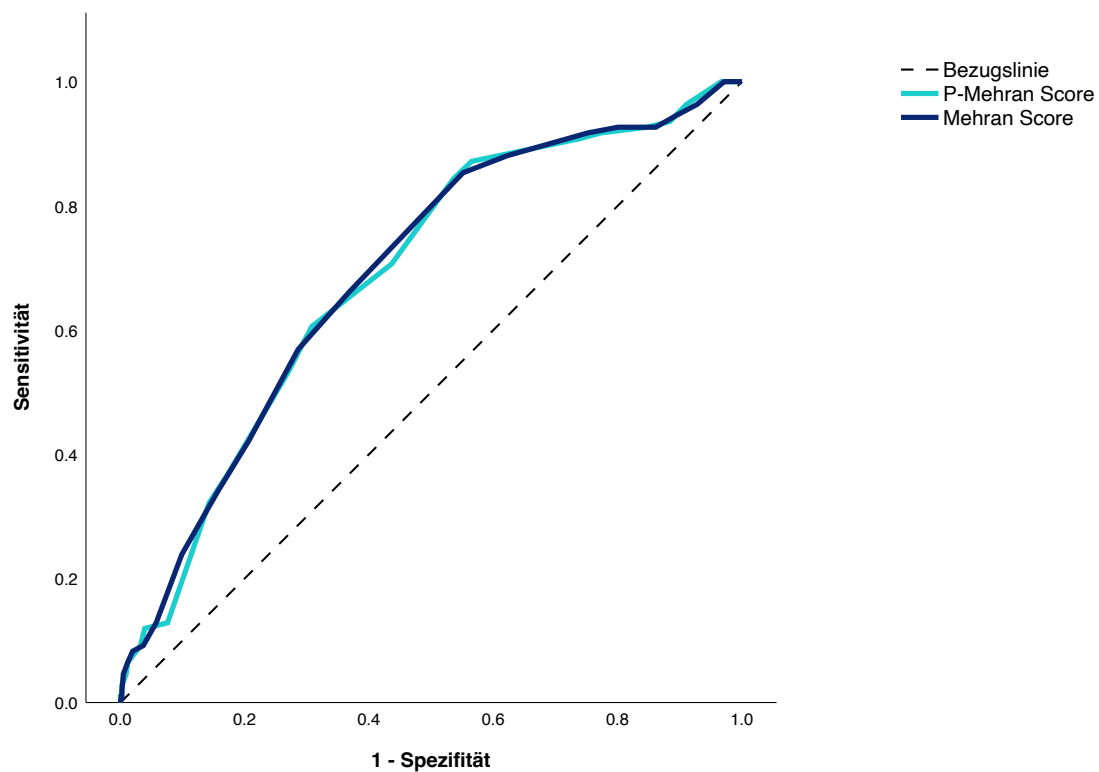


Abb. 19 ROC-Kurve der Vorhersage des Implant-ANV durch den P-Mehran Score und den Mehran Score

Legende: ANV; Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; P-Mehran Score, präprozeduraler Mehran Score; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 29 zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden ROC-Kurven des P-Mehran Scores und des Mehran Scores gab. Die Vorhersage des Implant-ANV durch den P-Mehran Score war somit der Vorhersage durch den klassischen Mehran Score nicht unterlegen.

Tabelle 29 **Vergleich der AUC der ROC-Kurven des P-Mehran Scores und des Mehran Scores hinsichtlich der Vorhersage des Implant-ANV**

	AUC-Differenz	SE-Differenz	p-Wert	95 %-KI
P-Mehran Score – Mehran Score	0,04	0,23	0,355	0,00 - 0,01

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; P-Mehran Score, präprozeduraler Mehran Score; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

3.7.1.3 Testgütekriterien

Tabelle 30 zeigt, dass der beste Grenzwert des P-Mehran Scores zur Vorhersage des Implant-ANV bei 10,5 Punkten lag. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Implant-ANV einen P-Mehran Score von $\geq 10,5$ Punkten aufwiesen, lag bei 84,4 % (Sensitivität). Für alle Patienten, die einen P-Mehran Score von $\geq 10,5$ Punkten hatten, bestand ein Risiko von 16,5 % tatsächlich ein Implant-ANV zu entwickeln (positiv prädiktiver Wert). Bei einer Spezifität von 46,4 % konnte der P-Mehran Score Patienten mit niedrigem Risiko für ein Implant-ANV grundsätzlich nicht ausreichend valide identifizieren. Bei einem negativ prädiktiven Wert von 95,8 % bestand jedoch eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit niedriger Risikovorhersage durch den P-Mehran Score, auch tatsächlich kein Implant-ANV entwickelten.

Tabelle 30 **Grenzwert und Testgütekriterien des P-Mehran Scores und des Mehran Scores in der Vorhersage des Implant-ANV**

	AUC	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)
P-Mehran Score	0,69	10,5	84,4	46,4	16,5	95,8
Mehran Score	0,69	10,5	85,3	44,9	16,2	96,1

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; Implant-ANV, ANV nach TAVI; NPW, negativ prädiktiver Wert; P-Mehran Score, präprozeduraler Mehran Score; PPW, positiv prädiktiver Wert; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

3.7.2 Der um das Screening-ANV erweiterte P-Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV

Alle Berechnungen zur Ergänzung des P-Mehran Scores um die Variable „Screening-ANV“ wurden anhand der 256 Patienten der Screening-Stichprobe durchgeführt (vgl. Tabelle 8).

3.7.2.1 Einfluss des Screening-ANV auf die Vorhersage des Implant-ANV durch den P-Mehran Score

Tabelle 31 zeigt, dass durch Hinzufügen der Variable „Screening-ANV“ zu dem blockweise hierarchischen Regressionsmodell zur Vorhersage des Implant-ANV durch den P-Mehran Score die Vorhersage signifikant verbessert werden konnte (Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten; $p = 0,006$). Anhand des z-Scores von 2,82 erfolgte die Gewichtung der Variable „Screening-ANV“ mittels drei Punkten und die Berechnung des PS-Mehran Scores als Summe der Punktwerte aller Variablen.

Tabelle 31 **Multivariates Regressionsmodell zur Vorhersage des Implant-ANV mit den Variablen P-Mehran Score und Screening-ANV**

Variable	RK	SE	p-Wert	Exp(B)
P-Mehran Score	0,1	0,05	0,036	1,1
Screening-ANV	1,3	0,48	0,005	3,9

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Exp(B), Exponent des Regressionskoeffizienten; Implant-ANV, ANV nach TAVI; P-Mehran Score, präprozeduraler Mehran Score; RK, Regressionskoeffizient; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); Screening-ANV, ANV nach TAVI-Screening; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

3.7.2.2 Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Risikogruppen des PS-Mehran Scores

Der Mittelwert des PS-Mehran Scores lag bei $10,8 \pm 4,6$ Punkten. 14,5 %, 30,5 %, 38,3 % und 16,8 % der Patienten gehörten zu den Risikogruppen mit niedrigem, moderatem, hohem und sehr hohem Risiko. Die Abbildung 20 zeigt, dass das Risiko für ein Implant-ANV signifikant mit zunehmender Risikogruppe anstieg ($p = 0,001$).

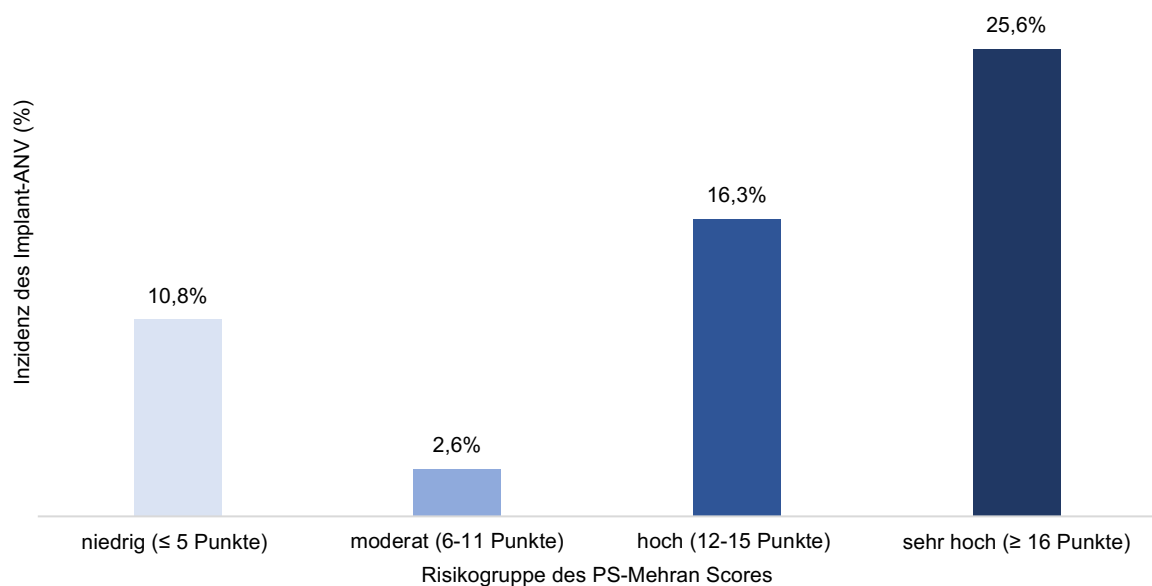


Abb. 20 **Die Inzidenz des Implant-ANV abhängig von der Risikogruppe des PS-Mehran Scores**

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; PS-Mehran Score, präprozeduraler Screening-Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

In den durchgeführten Post-hoc-Vergleichen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ausschließlich zwischen der moderaten und der hohen Risikogruppe. Zwischen der niedrigen und der moderaten sowie der hohen und der sehr hohen Risikogruppe bestand hingegen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines Implant-ANV.

Tabelle 32 zeigt, dass Patienten mit Implant-ANV signifikant höhere Werte des PS-Mehran Scores hatten ($13,6 \pm 4,4$ Punkte vs. $10,4 \pm 4,5$ Punkte, $p = 0,001$).

Tabelle 32 **Punktesumme des PS-Mehran Scores in Abhängigkeit der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 256)**

	Implant-ANV		p-Wert
	Ja (n = 33)	Nein (n = 225)	
PS-Mehran Score	$13,6 \pm 4,4$	$10,4 \pm 4,5$	0,001

Legende: Darstellung: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; n, Anzahl; PS-Mehran Score, präprozeduraler Screening-Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

3.7.2.3 Kalibrierung und Diskriminierung

Tabelle 33 zeigt, dass die durch den PS-Mehran Score vorhergesagte Wahrscheinlichkeit weitestgehend der tatsächlich eingetretenen Inzidenz des Implant-ANV entsprach.

Tabelle 33 **Kalibrierung des PS-Mehran Scores für die Vorhersage des Implant-ANV**

	n	Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit (%)	Eingetretene Wahrscheinlichkeit (%)	p-Wert
Gesamtpopulation	256	12,9	12,9	0,197
Risikogruppe nach dem PS-Mehran Score				
niedrig	37	3,4	10,8	0,941
moderat	78	7,3	2,6	0,001
hoch	98	14,2	16,3	0,938
sehr hoch	43	28,1	25,6	0,149

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; n, Anzahl; PS-Mehran Score, präprozeduraler Screening-Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Die Kalibrierung für die Gesamtpopulation durch den PS-Mehran Score war gut, genauso wie für die Untergruppen mit niedrigem, hohem und sehr hohem Risiko (Hosmer-Lemeshow-Test; $p > 0,05$). Für die Untergruppe mit moderatem Risiko überschätzte der PS-Mehran Score das Risiko für ein Implant-ANV (vorhergesagte Wahrscheinlichkeit 7,3 %; tatsächliche Inzidenz des ANV 2,6 %; $p = 0,001$) (vgl. Tabelle 33). Da die Kalibrierung für die Gesamtpopulation und die restlichen Risikogruppen jedoch ausreichend war, konnte insgesamt von einer validen Wahrscheinlichkeitsschätzung durch den PS-Mehran Score ausgegangen werden.

Tabelle 34 **Diskriminierungsfähigkeit des PS-Mehran Scores in Bezug auf das Implant-ANV**

	AUC	95 %-KI
PS-Mehran Score	0,72	0,62 – 0,82

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; Implant-ANV, ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; PS-Mehran Score, präprozeduraler Screening-Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Tabelle 34 zeigt, dass der PS-Mehran Score mit einer AUC von 0,72 eine ausreichende Diskriminierungsfähigkeit zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV aufwies.

Die ROC-Kurven des PS-Mehran Scores und des Mehran Scores im Vergleich sind in Abbildung 21 dargestellt.

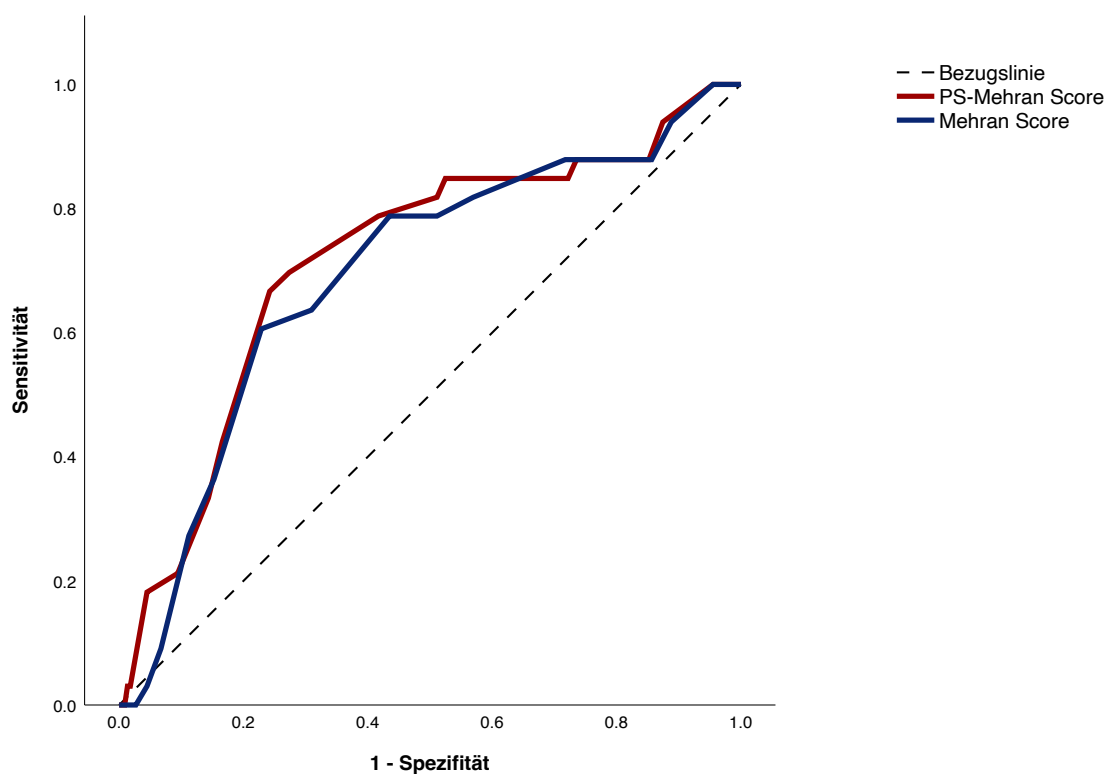


Abb. 21 **ROC-Kurve der Vorhersage des Implant-ANV durch den PS-Mehran Score und den Mehran Score**

Legende: ANV; Akutes Nierenversagen; Implant-ANV, ANV nach TAVI; ROC, *Receiver Operating Characteristic*; PS-Mehran Score, präprozeduraler Screening-Mehran Score; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

Tabelle 35 zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden ROC-Kurven des PS-Mehran Scores und des Mehran Scores gab. Die Vorhersage des Implant-ANV durch den PS-Mehran Score war somit der Vorhersage durch den klassischen Mehran Score nicht unterlegen.

Tabelle 35 Vergleich der AUC der ROC-Kurven des PS-Mehran Scores und des Mehran Scores hinsichtlich der Vorhersage des Implant-ANV

	AUC-Differenz	SE-Differenz	p-Wert	95 %-KI
PS-Mehran Score – Mehran Score	0,02	0,31	0,130	0,01 – 0,05

Legende: ANV, Akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; Implant-ANV; ANV nach TAVI; KI, Konfidenzintervall; PS-Mehran Score, präprozeduraler Screening-Mehran Score; SE, Standardfehler (engl. *standard error*); TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

3.7.2.4 Testgütekriterien

Tabelle 36 zeigt, dass der beste Grenzwert des PS-Mehran Scores zur Vorhersage des Implant-ANV bei 13,5 Punkten lag. Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit Implant-ANV einen PS-Mehran Score von $\geq 13,5$ Punkten aufwiesen, lag bei 66,7 % (Sensitivität). Für alle Patienten, die einen PS-Mehran Score von $\geq 13,5$ Punkten hatten, bestand ein Risiko von 28,9 % tatsächlich ein Implant-ANV zu entwickeln (positiv prädiktiver Wert). Bei einer Spezifität von 75,8 % konnten Patienten mit niedrigem Risiko für ein Implant-ANV grundsätzlich ausreichend valide durch den PS-Mehran Score erkannt werden. Bei einem negativ prädiktiven Wert von 93,9 % bestand zusätzlich eine hohe Wahrscheinlichkeit, bei niedriger Risikovorhersage durch den PS-Mehran Score auch tatsächlich kein Implant-ANV zu entwickeln.

Tabelle 36 Grenzwert und Testgütekriterien des PS-Mehran Scores und des Mehran Scores im Rahmen der Screening-Stichprobe für die Vorhersage des Implant-ANV

	AUC	Grenzwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)
PS-Mehran Score	0,72	13,5	66,7	75,8	28,9	93,9
Mehran Score	0,69	10,5	78,8	49,6	18,6	94,1

Legende: ANV, akutes Nierenversagen; AUC, *Area under the curve*; Implant-ANV, ANV nach TAVI; NPW, negativ prädiktiver Wert; PS-Mehran Score, präprozeduraler Screening-Mehran Score; PPW, positiv prädiktiver Wert; TAVI, Transkatheter-Aortenklappenimplantation; %, Prozent.

Zusammenfassend konnten wir durch Berechnung des Mehran Scores, ohne Berücksichtigung des Kontrastmittelvolumens (P-Mehran Score), die Validität der Risikovorhersage erhalten und zusätzlich bereits die präprozedurale Kalkulation des Scores ermöglichen. Das Hinzufügen des Parameters „Screening-ANV“ (PS-Mehran Score) konnte die Trennschärfe der Risikokalkulation zusätzlich erhöhen.

4 Diskussion

Die im Folgenden aufgeführte Diskussion der Ergebnisse orientiert sich an den im Abschnitt 1.6 aufgeführten Fragestellungen.

Frage 1: Wie häufig ist das Implant-ANV und welche Bedeutung hat es für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf?

Das ANV ist eine häufige Komplikation nach TAVI und ist nach wie vor mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert.

In unserer Untersuchung lag die Inzidenz des Implant-ANV bei 11,2 %.

Ähnliche Inzidenzraten zeigen sich auch in anderen aktuellen Studien (Abbas et al., 2021; Chandrasekhar et al., 2021; Loizzi et al., 2023; Witberg et al., 2021). Die Analyse der Daten der *Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry-Transcatheter Valve Therapy* (STS-ACC TVT) zeigt eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare Inzidenz von 10,7 % für das Implant-ANV (Julien et al., 2021). Zum Teil variiert die Inzidenz in verschiedenen Studien jedoch zwischen 4,7 % und 57,0 % (Petersen et al., 2024; Strauch et al., 2010).

Die variable Inzidenz erklärt sich dabei vor allem durch die Verwendung unterschiedlicher Definitionen des ANV sowie die Heterogenität der analysierten Patientenkollektive hinsichtlich Begleiterkrankungen und der Schwere einer zugrundeliegenden Nierenfunktionsstörung.

Insbesondere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) haben ein erhöhtes Risiko, ein Implant-ANV zu entwickeln. Insgesamt hatten Patienten mit einer $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ein dreifach erhöhtes Risiko für ein Implant-ANV im Vergleich zu Patienten mit einer $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (OR = 3,0; 95 %-KI [1,9 – 4,7]). Auch andere Autoren bestätigen den Einfluss einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung auf die Entwicklung des Implant-ANV (Gargiulo, Capodanno, et al., 2015; Lüders et al., 2017; J. Wang et al., 2022).

68,2 % der von uns untersuchten Patienten mit Implant-ANV zeigten ein Stadium 1, 9,1 % ein Stadium 2 und 22,7 % ein Stadium 3. Ein ähnliches Verteilungsverhältnis mit überwiegend milden Formen des ANV zeigt sich auch in anderen Studien (Butala et al., 2024; Julien et al., 2021; Petersen et al., 2024).

Dialysepflichtigkeit als gravierendste Form des Nierenversagens entwickelte sich in unserem Patientenkollektiv bei 20 Patienten nach TAVI (18,2 % der Patienten mit Implant-ANV; 2,0 % der Patienten im Gesamtkollektiv). In Studien variiert die Inzidenz eines dialysepflichtigen Implant-ANV zwischen 0 % und 21 % (Zaleska-Kociecka et al., 2019). Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass z. T. Patienten mit hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung aus Studien ausgeschlossen wurden. Daten aktueller Metaanalysen zeigen Inzidenzraten für das dialysepflichtige Implant-ANV von 2,8 % bis 5,8 % (Gargiulo, Sannino, et al., 2015; Shah et al., 2019). Entsprechend trat diese gravierende Komplikation im Patientenkollektiv unserer Klinik tendenziell seltener auf.

Obwohl die Nierenfunktionsabnahme im Rahmen eines Implant-ANV somit in der Regel nur mild ausgeprägt ist, konnten wir zeigen, dass das Implant-ANV dennoch mit einem negativen Outcome assoziiert war.

Unsere Patienten verbrachten im Durchschnitt $11,5 \pm 9,4$ Tage im Krankenhaus, was der im Fallpauschalen-Katalog vorgesehenen Verweildauer von 11,1 Tagen entspricht (aG-DRG-Version 2022, DRG F98B). Patienten mit Implant-ANV blieben mit $18,9 \pm 19,8$ Tagen signifikant länger stationär als Patienten ohne Implant-ANV mit $10,6 \pm 6,6$ Tagen ($p < 0,001$). Die Daten von Gebauer et al. zeigen ähnliche Ergebnisse: Patienten mit Implant-ANV verblieben im Durchschnitt 20 ± 12 Tage, Patienten ohne Implant-ANV 15 ± 10 Tage in stationärer Behandlung (Gebauer et al., 2012). Auch andere Studien unterstreichen die verlängerte Hospitalisierung von ANV-Patienten (Abbas et al., 2021; Attard et al., 2018; Génèreux et al., 2013; Haase-Fielitz et al., 2020). Die längere Hospitalisierung sowie die häufig zusätzlich notwendigen therapeutischen Maßnahmen führen insgesamt zu einer erheblichen Belastung für das medizinische Personal und das Gesundheitssystem. So sind die Kosten für Patienten mit ANV insgesamt 1,5-fach höher als für Patienten ohne ANV (Kong et al., 2012).

Das Implant-ANV führt nicht nur zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts, sondern auch zu einer persistierenden Verschlechterung der Nierenfunktion drei Monate nach TAVI. Diese zeigte sich bei 4,5 % unserer Patienten mit Implant-ANV, verglichen mit 1,3 % der Patienten ohne Implant-ANV ($p = 0,021$). Ein diskrepantes Ergebnis mit noch ungünstigerem Outcome zeigt eine Untersuchung von Petersen et al., in der 25,9 % der Patienten mit Implant-ANV sechs Monate nach TAVI eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen (Petersen et al., 2024).

Die Diskrepanz lässt sich auf die Definition der Verschlechterung der Nierenfunktion nach drei Monaten zurückführen. Wir definierten diese als die Abnahme der eGFR um ≥ 25 % zwischen der Aufnahme zum TAVI-Screening und dem *Follow-Up* drei Monate nach TAVI.

Im Gegensatz dazu bewerteten Petersen et al. eine dauerhafte Erhöhung des Serumkreatinins $> 1,15$ -Fache des Ausgangswertes vor TAVI als fehlende oder unvollständige Erholung von einem Implant-ANV (Petersen et al., 2024).

In der vorliegenden Studie war das Implant-ANV mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Zwar bestand kein Zusammenhang zur Kurzzeit-Mortalität nach TAVI (< 72 Stunden), jedoch konnten wir das Implant-ANV als eindeutigen Risikofaktor für die Mortalität 30 Tage und drei Monate nach TAVI identifizieren.

Die Kurzzeit-Mortalität lag bei 0,0 % für Patienten ohne Implant-ANV und 0,3 % für Patienten mit Implant-ANV. Andere Studien zeigen für Patienten mit Implant-ANV Mortalitätsraten im Verlauf des stationären Krankenhausaufenthalts von 8,0 % bis 15,2 % und für nicht betroffene Patienten von 0,8 % bis 7,7 % (Abbas et al., 2021; Elhmidi et al., 2011). Die fehlende Assoziation in unserer Studie können wir auf die Definition der Kurzzeit-Mortalität zurückführen. Während wir einen Zeitraum von 72 Stunden nach TAVI betrachteten, analysierten andere Studien die Mortalitätsraten im Verlauf des gesamten Krankenhausaufenthaltes (Butala et al., 2024; Haase-Fielitz et al., 2020; Stille et al., 2022). Das führte insgesamt zu höheren Kurzzeit-Mortalitätsraten und damit zu einer nachweisbaren Assoziation zwischen dem Implant-ANV und der Kurzzeit-Mortalität.

Unsere Patienten mit Implant-ANV hatten innerhalb von 30 Tagen nach TAVI ein neunfach erhöhtes Mortalitätsrisiko. 7,3 % der Patienten mit Implant-ANV verstarben innerhalb dieses Zeitraums, verglichen mit 0,8 % der nicht betroffenen Patienten ($p = 0,001$). Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Die 30-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten mit Implant-ANV liegt in diesen Studien zwischen 10 % und 30 %, verglichen mit 2 % und 15 % bei Patienten ohne Implant-ANV. (Alzu'bi et al., 2022; Chandrasekhar et al., 2021; G  n  reux et al., 2013; Giordana et al., 2014; Kliuk-Ben Bassat et al., 2020; Kumar & Garg, 2019).

Auch das Sterberisiko nach drei Monaten war für unsere Patienten mit 10,9 % nach Implant-ANV im Vergleich zu 1,5 % bei Patienten ohne Implant-ANV ($p = 0,001$) um das Neunfache erhöht. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch andere Studien. Elhmidi et al. zeigen anhand ihrer Daten eine Mortalitätsrate von 35,6 % versus 14,3 % sechs Monate nach TAVI ($p = 0,001$) (Elhmidi et al., 2011). Weiterführend zeigt eine aktuelle Metaanalyse ein dreieinhalbfach erhöhtes Mortalitätsrisiko sechs Monate nach TAVI für Patienten mit Implant-ANV (Ma et al., 2019). Langfristig versterben über die Hälfte der Patienten mit Implant-ANV innerhalb eines Jahres nach TAVI (Elhmidi et al., 2014). Diese

erhöhte Mortalität zeigt sich dabei unabhängig von eGFR, Geschlecht und Alter der Patienten (Petersen et al., 2024).

Frage 2: Welche klinischen Parameter zeigen eine Assoziation zum Implant-ANV?

Die klinischen Parameter, die eine Assoziation mit dem Implant-ANV zeigen, stimmen in unserer Untersuchung im Wesentlichen mit den in der Literatur publizierten Risikofaktoren überein.

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit Implant-ANV signifikant häufiger eine chronische Nierenerkrankung (73,6 % vs. 49,3 %, $p = 0,001$) mit höheren Serumkreatininwerten bei Aufnahme ($1,5 \pm 0,8$ mg/dl vs. $1,1 \pm 0,5$ mg/dl, $p = 0,001$) und einer insgesamt schlechteren eGFR ($46,3 \pm 19,7$ ml/min/1,73 m² vs. $59,5 \pm 19,1$ ml/min/1,73 m², $p = 0,001$). Auch weitere Studien und Metaanalysen können die Bedeutung der Nierenfunktion bei Aufnahme zur TAVI in Bezug auf die Entwicklung eines Implant-ANV belegen (Liao et al., 2017; J. Wang et al., 2017).

Zudem ist in der Literatur gut untersucht, dass Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein Implant-ANV aufweisen. Ursächlich hierfür ist am ehesten das sogenannte kardiorenale Syndrom, bei dem eine eingeschränkte Herzfunktion die Nierenperfusion und -funktion negativ beeinflusst (Barbash et al., 2012). Auch in unserer Untersuchung hatten Patienten mit Implant-ANV signifikant häufiger eine koronare Herzkrankheit (85,5 % vs. 73,2 %, $p = 0,005$) und eine kongestive Herzinsuffizienz (81,8 % vs. 71,3 %, $p = 0,023$).

Wir konnten keine signifikante Assoziation zwischen dem Implant-ANV und Diabetes mellitus feststellen (26,4 % vs. 30,0 %, $p = 0,441$), obwohl dies in der Literatur durchaus beschrieben wird (Mina et al., 2017).

In Übereinstimmung mit der Literatur (Julien et al., 2021) waren unsere Patienten mit Implant-ANV älter als nicht betroffene Patienten ($82,1 \pm 5,3$ Jahre vs. $80,8 \pm 6,0$ Jahre, $p = 0,030$), außerdem zeigten sie häufiger eine Anämie (63,3 % vs. 44,2 %, $p = 0,001$).

Neben den klinischen Risiken der Patienten können auch prozedurale Faktoren eine Assoziation zum Implant-ANV zeigen.

In unserer Studie erhielten Patienten mit Implant-ANV signifikant mehr Kontrastmittel als Patienten ohne Implant-ANV ($97,3 \pm 39,5$ ml vs. $91,3 \pm 41,4$ ml, $p = 0,039$). In vielen Untersuchungen konnte Kontrastmittel ebenfalls als wesentlicher Risikofaktor hervorgehoben werden (Julien et al., 2021; Van Linden et al., 2011; Yamamoto et al., 2013). Dennoch gibt es auch mehrere Publikationen, in denen kein entsprechender Zusammenhang festgestellt werden konnte (Attard et al., 2018; G  n  reux et al., 2013; Liao et al., 2017; Mach et al., 2020; Özdemir et al., 2024; Wessely et al., 2012).

Insgesamt überwiegt in der Literatur die Erkenntnis, dass die Entstehung des Implant-ANV weniger vom verwendeten Kontrastmittel als vielmehr von den Komorbiditäten der Patienten sowie von verfahrensbezogenen und periprozeduralen Faktoren abzuhängen scheint (Loizzi et al., 2023; Mach et al., 2020).

Zu den verfahrensbezogenen und periprozeduralen Faktoren zählt u.a. der Zugangsweg der TAVI. So ist der transapikale Zugangsweg im Vergleich zum transfemorale Zugangsweg mit einem höheren Risiko für ein Implant-ANV assoziiert (J. Wang et al., 2017). Auch in unserer Untersuchung entwickelten Patienten mit transapikalem Zugang signifikant häufiger ein Implant-ANV im Vergleich zu Patienten, die ihre TAVI über den transfemorale Zugang erhielten (23,0 % vs. 10,2 %, $p = 0,001$). Ein weiterer Risikofaktor ist das Auftreten einer periprozeduralen Hypotension (Liao et al., 2017). Auch wir konnten zeigen, dass Patienten mit Implant-ANV signifikant häufiger eine periprozedurale Hypotension entwickelten (10,0 % vs. 2,7 %, $p = 0,001$).

Frage 3: Gibt es weitere Parameter, die zur Risikoprädiktion des Implant-ANV geeignet sind?

Für die Evaluation weiterer Parameter zur Risikoprädiktion des Implant-ANV untersuchten wir klinisch das Screening-ANV und laborchemisch neue Biomarker (NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin).

Die Inzidenz des Screening-ANV lag in unserem Patientenkollektiv bei 11,3 %. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die Studie von Jochheim et al., die die Inzidenz des ANV nach CT im TAVI-Screening analysierte. Diese lag bei 10,5 % (Jochheim et al., 2014). Abweichende Inzidenzraten in anderen Studien lassen sich in der Regel durch den Ausschluss bestimmter Patientengruppen erklären. Eine Studie aus dem Jahr 2018 zeigte anhand der Daten von 84 Patienten eine Inzidenz von 0,0 % für das ANV nach CT im TAVI-Screening (van Mourik et al., 2018). In dieser Studie wurden jedoch Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), unabhängig von der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, ausgeschlossen. In einer anderen Studie lag die Inzidenz des Screening-ANV (ANV nach CT und Koronarangiographie im Rahmen des TAVI-Screenings) bei 53,7 % (Schneider et al., 2018). Die hohe Inzidenz lässt sich jedoch durch einen möglichen Selektionsfehler in der Studie erklären: Durch den Ausschluss von Patienten, bei denen während des Auswertungszeitraums nicht mindestens alle 48 Stunden ein Serumkreatininwert vorlag, wurden Personen mit normalen oder nahezu normalen Serumkreatininwerten möglicherweise häufiger ausgeschlossen, da der Serumkreatininwert weniger häufig überprüft wurde (Schneider et al., 2018).

Unsere Daten zeigen, dass das Screening-ANV einen hohen prädiktiven Wert für das Implant-ANV hat. Das Risiko für ein Implant-ANV war bei vorausgehendem Screening-ANV um das Sechsfache erhöht ($\text{OR} = 5,7$; 95 %-KI [2,4 – 13,6]). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren. Jäckel et al. zeigen anhand von 366 Patienten, dass das Risiko für ein Implant-ANV bei einem vorherigen Screening-ANV um mehr als das Dreifache erhöht ist ($\text{OR} = 3,26$; 95 %-KI [1,15 – 9,27]) (Jäckel et al., 2023). Ursächlich für diesen Zusammenhang könnte eine Persistenz der Nierenschädigung nach Screening-ANV sein. So haben Patienten nach TAVI-Screening durchschnittlich höhere Serumkreatininwerte als vor TAVI-Screening (Jäckel et al., 2023).

33,3 % unserer Patienten mit Implant-ANV hatten ebenfalls ein Screening-ANV. Auch das war signifikant häufiger als bei den Patienten ohne Implant-ANV (33,3 % vs. 8,1 %,

$p = 0,001$). Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Jochheim et al.. Hier hatten 13,6 % der Patienten mit Implant-ANV zuvor auch ein Screening-ANV entwickelt (Jochheim et al., 2014). Die Studie von Jäckel et al. zeigt, dass 17,3 % aller Patienten mit Implant-ANV bereits ein Screening-ANV erlitten hatten. Dies war signifikant häufiger als bei Patienten ohne Implant-ANV (17,3 % vs. 4,7 %, $p = 0,003$) (Jäckel et al., 2023).

Schneider et al. zeigen, dass insgesamt nur 22,4 % aller Patienten weder ein Screening-ANV noch ein Implant-ANV entwickelten (Schneider et al., 2018).

Unsere Ergebnisse, wie auch die in der Literatur diskutierten Daten verdeutlichen, dass das Screening-ANV einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung des Implant-ANV hat. Schneider et al. postulieren sogar, dass das Screening-ANV den Hauptbeitrag zur Entstehung eines Implant-ANV liefere (Schneider et al., 2018).

Neben der Beurteilung des klinischen Parameters Screening-ANV untersuchten wir zusätzlich die laborchemischen Biomarker (NGAL, KIM-1 und DKK3 im Urin) als weiterführende Parameter der Risikoprädiktion des Implant-ANV. Wir betrachteten dabei insgesamt drei Messzeitpunkte: bei Aufnahme zum TAVI-Screening (vor erster Kontrastmittelbelastung), 24 Stunden nach erster Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings und bei Aufnahme zur TAVI.

Für den Biomarker NGAL im Urin konnten wir bei Aufnahme zur TAVI einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV zeigen ($17,7 \pm 14,7$ ng/ml vs. $8,7 \pm 8,8$ ng/ml, $p = 0,045$). Trotz dieses Signals erreichte NGAL in der univariaten Regressionsanalyse nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,052$).

Zwei weitere Studien, die die Anwendbarkeit von NGAL vor TAVI zur Risikoprädiktion eines Implant-ANV überprüften, kamen zu abweichenden Ergebnissen. Beide Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen NGAL bei Aufnahme zur TAVI und der Entwicklung eines Implant-ANV zeigen (Arsalan, Gaede, et al., 2018; Arsalan, Ungchusri, et al., 2018).

Die Studie von Arsalan, Gaede, et al. untersuchte dabei NGAL im Serum, während die Studie von Arsalan, Ungchusri, et al. die Konzentration von NGAL im Urin betrachtete. Im Hinblick auf die übrigen Messzeitpunkte (Aufnahme zum TAVI-Screening und 24 Stunden nach erster Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings) konnten auch wir keinerlei Zusammenhänge zwischen der Konzentration von NGAL im Urin und dem Auftreten eines Implant-ANV herausarbeiten. Vergleichbare Untersuchungen existieren in der Literatur nicht.

Für die Biomarker KIM-1 und DKK3 im Urin konnten wir zu keinem Zeitpunkt im Rahmen des TAVI-Screenings (bei Aufnahme und 24 Stunden nach erster Kontrastmittelbelastung) oder bei Aufnahme zur TAVI eine Assoziation zum Implant-ANV zeigen. Die einzige Studie, die den Biomarker KIM-1 ebenfalls vor Durchführung der TAVI evaluierte, kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Implant-ANV und nicht betroffenen Patienten hinsichtlich der Konzentrationen von KIM-1 im Urin bei Aufnahme zur TAVI ($p > 0,05$ für alle Zeitpunkte) (Arsalan, Ungchusri, et al., 2018).

Untersuchungen, die – vergleichbar zu unserem Ansatz – die Bedeutung von KIM-1 bei TAVI-Screening oder DKK3 zu irgendeinem Zeitpunkt überprüfen, fehlen in der Literatur.

Frage 4: Kann das Implant-ANV mit Hilfe der Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3 frühzeitiger erkannt werden?

Für die frühzeitige Erkennung des Implant-ANV untersuchten wir die Urinkonzentrationen der Biomarker NGAL, KIM-1 und DKK3 24 Stunden nach TAVI bezüglich der Absolutwerte und der Dynamik.

Wir konnten zeigen, dass das Implant-ANV innerhalb der ersten 24 Stunden postinterventionell valide durch NGAL erkannt wird (AUC = 0,86; 95 %-KI [0,69 – 1,04]). Auch der Anstieg von NGAL zwischen Aufnahme zur TAVI und den ersten 24 Stunden postoperativ erlaubte eine valide Identifikation von Patienten mit Implant-ANV (AUC = 0,87; 95 %-KI [0,72 – 1,02]). Dabei war die Vorhersage des Implant-ANV durch den Anstieg von NGAL innerhalb von 24 Stunden nach TAVI valider als durch die Veränderung des Standardmarkers Serumkreatinin (AUC = 0,80; 95 %-KI [0,57 – 1,02]). Die in der vorliegenden Studie erhobene Validität der Vorhersage von NGAL im TAVI-Setting ist vergleichbar mit der in Metaanalysen beschriebenen Bedeutung von NGAL in anderen klinischen Settings. Dazu gehört beispielsweise die Vorhersage eines ANV durch NGAL im Urin nach Herzkatheteruntersuchung (AUC = 0,94; 95 %-KI [0,91 – 0,95]) (K. Wang et al., 2016) oder nach herzchirurgischen Eingriffen (AUC = 0,85; SE = 0,02) (Zhou et al., 2016).

Der optimale Grenzwert für die Vorhersage des Implant-ANV lag in der vorliegenden Studie bei einem Anstieg von NGAL $\geq 8,2$ ng/ml mit einer Sensitivität von 87,5 % und einer Spezifität von 84,8 %. Grenzwerte für die Vorhersage eines ANV durch NGAL im Urin variieren in anderen Studien stark (0,3 ng/ml bis 155,2 ng/ml) (K. Wang et al., 2016).

Im TAVI-Setting ist unsere Untersuchung die Erste, die die Validität von postinterventionell erhobenem NGAL für die frühzeitige Erkennung von Patienten mit Implant-ANV eindeutig zeigt. Es existieren insgesamt drei andere Studien, die NGAL im TAVI-Setting untersuchten. In zwei kleineren Studien konnte kein Zusammenhang zwischen postoperativ erhobenem NGAL und dem Implant-ANV gezeigt werden. In der ersten Studie erfolgte die Messung von NGAL im Urin einmalig an 34 Patienten vier Stunden nach der TAVI. Hier zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied der Konzentration von NGAL vier Stunden nach TAVI ($41,6 \pm 35,7$ ng/ml vs. $45,3 \pm 38,7$ ng/ml, $p = 0,57$), noch ließ sich ein Zusammenhang zwischen NGAL und der maximalen Veränderung des Serumkreatinins ($p = 0,73$) oder der eGFR ($p = 0,37$) erkennen (Vermi et al., 2014).

Auch in der zweiten Studie zeigte sich anhand der Daten von 66 Patienten keine Assoziation von NGAL im Urin zwei, vier oder zwölf Stunden nach TAVI zum Implant-ANV (Arsalan, Ungchusri, et al., 2018).

Nur eine einzige Untersuchung konnte ebenfalls einen Hinweis für den Nutzen von NGAL im TAVI-Setting zeigen. Die Studie von Arsalan et al. untersuchte dabei jedoch NGAL im Serum. Arsalan et al. zeigen anhand von 483 Patienten, dass jene mit Implant-ANV vier bis 72 Stunden nach TAVI signifikant höhere Werte von NGAL im Serum hatten als nicht betroffene Patienten. Patienten mit Implant-ANV zeigten beispielsweise 24 Stunden nach TAVI mittlere Serumkonzentrationen von 216 ± 125 mg/dl, Patienten ohne Implant-ANV von 170 ± 95 mg/dl ($p = 0,001$) (Arsalan, Gaede, et al., 2018).

Die vorliegende Studie und die Studien von Vermi et al. und Arsalan et al. analysierten hinsichtlich Demographie und Komorbiditäten vergleichbare Patientenkollektive.

Die Studien verwendeten jedoch unterschiedliche Definitionen des ANV. So zeigt eine Metaanalyse, dass NGAL bei Definition des ANV nach den, in der vorliegenden Studie verwendeten, KDIGO Kriterien im Vergleich zu anderen Definitionen eine bessere Validität hatte (Ho et al., 2015).

Für die Biomarker KIM-1 und DKK3 im Urin zeigte sich in unserer Untersuchung kein Zusammenhang zum Implant-ANV bei Betrachtung der Konzentrationen 24 Stunden nach TAVI.

Ursächlich für die fehlende Assoziation von KIM-1 zum Implant-ANV in unserer Studie kann unter anderem die große Streubreite der Laborergebnisse sein (vergleiche Abbildung 14).

Die einzige Publikation, die den Biomarker KIM-1 ebenfalls im TAVI-Setting untersuchte, zeigt ähnliche Ergebnisse. Auch hier konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV hinsichtlich der Urinkonzentrationen von KIM-1 bei Aufnahme, vier oder zwölf Stunden nach TAVI identifiziert werden ($p > 0,05$ für alle Zeitpunkte) (Arsalan, Ungchusri, et al., 2018).

Die Validität des Biomarkers KIM-1 ist in anderen klinischen Settings ebenfalls nur als moderat beschrieben. In einer settingübergreifenden Metaanalyse zeigte KIM-1 im Urin insgesamt eine eingeschränkte Validität für die Vorhersage eines ANV (AUC = 0,62; 95 %-KI [0,41 – 0,76]) (Geng et al., 2021). Auch im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen erlaubte KIM-1 im Urin nur eine moderate Vorhersage (AUC = 0,72; 95 %-KI [0,59 – 0,84]) (Ho et al., 2015).

Ursächlich für die in Studien insgesamt eingeschränkte Bedeutung von KIM-1 sind unterschiedliche Faktoren, die auf die Validität des Biomarkers Einfluss nehmen. Dazu zählen z. B. das Alter der analysierten Patientenkohorte (KIM-1 scheint bei erwachsenen Patienten eine schlechtere Vorhersage zu erlauben als bei pädiatrischen Patienten), das Setting und der Erhebungszeitpunkt (Shao et al., 2014). Auch die Nierenfunktion scheint einen wichtigen Einfluss auf die Validität von KIM-1 zu haben. So zeigte KIM-1 bei Patienten ohne CKD eine bessere Vorhersagekraft ($AUC = 0,83$) als bei Patienten mit CKD ($AUC = 0,74$) (Li et al., 2020). Somit kommen wir in Zusammenschau der Ergebnisse unserer Untersuchung und der aktuell verfügbaren Literatur zu dem Schluss, dass sich KIM-1 nur sehr eingeschränkt als Marker für das Implant-ANV eignet.

Darüber hinaus fanden wir keine Hinweise darauf, dass DKK3 für die frühzeitige Erkennung von Patienten mit Implant-ANV valide ist. Nach aktuellem Stand der Literatur ist die vorliegende Untersuchung die erste Studie, die die Validität des Biomarkers DKK3 im TAVI-Setting evaluierte.

Wie auch bei KIM-1 könnte die große Streubreite die fehlende Assoziation von DKK3 zum Implant-ANV erklären (siehe Abbildung 15). Bei anderen kardiologischen und kardiochirurgischen Eingriffen gibt es Signale, dass die Urinkonzentration von DKK3 mit dem ANV assoziiert sein könnte. Sowohl im Setting von herzchirurgischen Eingriffen ($AUC = 0,78$; 95 %-KI $[0,75 - 0,82]$ [Schunk et al., 2019] und $AUC = 0,74$; 95 %-KI $[0,70 - 0,77]$ [Xing et al., 2023]), im Rahmen elektiver Koronarangiographie ($AUC = 0,61$; 95 %-KI $[0,49 - 0,73]$) (Seibert et al., 2021) als auch im Rahmen von kontrastmittelbasierten kardiovaskulären Interventionen ($AUC = 0,66$; 95 %-KI $[0,57 - 0,74]$) (Rosignano et al., 2021) wurden entsprechende Daten publiziert. Es bleibt unklar, warum ein solcher Zusammenhang bisher weder in unserer Studie noch in der Literatur im TAVI-Setting nachgewiesen werden konnte.

Frage 5: Ist der Mehran Score als Risikomodell für die Vorhersage des Implant-ANV für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose valide?

Der Mehran Score zeigte in der vorliegenden Studie insgesamt eine valide Vorhersage des Implant-ANV. Die Kalibrierung war sowohl für das gesamte Studienkollektiv als auch für die einzelnen Risikogruppen ausreichend (Hosmer-Lemeshow-Test; $p > 0,05$ für alle Gruppen). Auch mit einer AUC von 0,69 (95 %-KI [0,64 – 0,74]) war die Diskriminierungsfähigkeit des Mehran Scores in unserer Untersuchung ähnlich präzise wie in der Originalarbeit von Mehran et al. (Entwicklungskohorte AUC = 0,70, Validierungskohorte AUC = 0,67) (Mehran et al., 2004), die die Prädiktion des ANV nach Koronarintervention untersuchte.

Die Anwendbarkeit des Mehran Scores im Kontext von Koronarinterventionen wurde bereits in Studien evaluiert und belegt (Abellás-Sequeiros et al., 2016; Nguyen et al., 2020; Valappil et al., 2018). Im Zusammenhang mit dem TAVI-Setting gibt es nur wenige Untersuchungen, die den Mehran Score für die Risikovorhersage des Implant-ANV validierten. Dabei kommen die verfügbaren Studien aus den Jahren 2016 bis 2024 zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Die erste Studie, die schwerpunktmäßig den Mehran Score auf seine Anwendbarkeit zur Risikovorhersage eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens (im Folgenden CIN) nach TAVI überprüfte, stammt aus dem Jahr 2016. Die Studie von Zungur et al. zeigt, dass der Mehran Score mit einer AUC von 0,65 (95 %-KI [0,50 – 0,76]) eine ausreichende Validität für die Risikovorhersage im TAVI-Setting hatte. Bei einem Grenzwert von 13,0 Punkten zeigte sich eine Sensitivität von 62,0 % und eine Spezifität von 68,0 % (Zungur et al., 2016). Weitere Studien konnten die Ergebnisse von Zungur et al. in den folgenden Jahren bestätigen. Die Studie von Gul et al. zeigt, dass der Mehran Score mit einer AUC von 0,68 (95 %-KI [0,51 – 0,86]) und einem Grenzwert von 16,5 Punkten (Sensitivität 50 %, Spezifität 80 %) ausreichende Validität für die Vorhersage eines CIN nach TAVI aufwies (Gul et al., 2015). Eine ähnliche Schlussfolgerung ziehen auch Özdemir et al. Hier zeigte der Mehran Score eine AUC von 0,67 (95 %-KI [0,58 – 0,77]) bei einem Grenzwert von 12,5 Punkten, wobei die Sensitivität bei 61,4 % und die Spezifität bei 67,7 % lag (Özdemir et al., 2024).

Alle oben genannten Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen wie unsere Untersuchung. Die Studien von Zungur et al., Gul et al. und Özdemir et al. wurden jedoch

an wenig repräsentativen Patientenkollektiven erhoben (Zungur et al. n = 92; Gul et al. n = 72; Özdemir et al. n = 171).

Aktuell gibt es neben unserer Untersuchung eine weitere Studie, die die Anwendbarkeit des Mehran Scores für das Implant-ANV bestätigt und mit 1180 Patienten eine ausreichend große Patientenpopulation abdeckt. Diese Studie definierte das ANV gemäß der VARC-3 Kriterien: Anstieg des Serumkreatinins (SCr) um $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 mmol/l) innerhalb von 48 Stunden; ein Anstieg des SCr auf das $\geq 1,5$ -Fache des Ausgangswertes innerhalb der letzten 7 Tage; oder Urinvolumen $< 0,5$ ml/kg/h über 6 Stunden (Généreux et al., 2021).

Mit einer AUC von 0,62 (95 %-KI [0,57 – 0,67]) und einem Grenzwert von 13,0 Punkten (Sensitivität 70,0 %, Spezifität 48,0 %) konnte der Mehran Score für die Vorhersage des Implant-ANV herangezogen werden (Arrotti et al., 2023). Die Inzidenz des Implant-ANV lag in der Studie von Arrotti et al. bei 11,8 %.

Die Ergebnisse von Arrotti et al. stehen in Einklang mit unseren Erkenntnissen. Der Mehran Score qualifizierte sich in beiden Studien insbesondere durch die hohe Sensitivität in der Risikovorhersage (Arrotti et al. = 70,0 % für einen Grenzwert von 13,0 Punkten, vorliegende Studie = 85,3 % für einen Grenzwert von 10,5 Punkten). Der Mehran Score eignet sich gut, um möglichst viele Patienten mit einem Risiko für ein Implant-ANV zu identifizieren. Bei der präzisen Identifizierung von Patienten ohne ein erhöhtes Risiko für ein Implant-ANV zeigen sich jedoch in beiden Studien Einschränkungen. Dies untermauern sowohl die Ergebnisse unserer Untersuchung (Spezifität 44,9 % für einen Grenzwert von 10,5 Punkten) als auch die Ergebnisse von Arrotti et al. (Spezifität 48,0 % für einen Grenzwert von 13,0 Punkten) (Arrotti et al., 2023).

Neben den genannten Studien, die die Anwendbarkeit des Mehran Scores für die Risikoevaluation im Kontext der TAVI bestätigen, finden sich jedoch auch Studien, die zu einem anderen Ergebnis kommen.

Eine brasilianische Studie von Rosa et al. aus dem Jahr 2021 überprüfte an 559 Patienten die Validität verschiedener Risikoscores in der Vorhersage des Implant-ANV. Das ANV wurde nach VARC-2 Kriterien definiert (Pieter Kappetein et al., 2012). Rosa et al. kommen zu dem Ergebnis, dass der Mehran Score in der Anwendung bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ungeeignet sei. Der Mehran Score zeigte in der Studie von Rosa et al. eine ungenügende Diskriminierung (AUC = 0,55;

95 %-KI [0,49 – 0,61] und Kalibrierung für die Vorhersage des Implant-ANV. Auch gab es keine Assoziation zwischen dem Mehran Score und der Entwicklung eines Implant-ANV (OR = 1,04; 95 %-KI [0,98 – 1,08]). Eine Verbesserung der Vorhersage konnte nur erreicht werden, wenn die Vorhersage auf das Implant-ANV in Stadium 2 und 3 (AUC = 0,60; 95 %-KI [0,50 – 0,69]; OR = 1,07; 95 %-KI [0,99 – 1,17]) bzw. auf das Implant-ANV in Stadium 3 stratifiziert wurde (AUC = 0,62; 95 %-KI [0,51 – 0,72]; OR = 1,10; 95 %-KI [1,00 – 1,21]) (Rosa et al., 2021).

Die größte Studie, die sich bisher mit der Validität des Mehran Scores im TAVI-Setting befasste, kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Loizzi et al. untersuchten anhand von 1535 Patienten verschiedene Risikoscores bezüglich der Vorhersage des Implant-ANV. Das ANV wurde anhand der VARC-2 Kriterien definiert (Pieter Kappetein et al., 2012). Bei einer Inzidenz von 15,3 % zeigten Patienten mit Implant-ANV zwar insgesamt höhere Punktwerte des Mehran Scores ($13,2 \pm 3,4$ Punkte vs. $12,4 \pm 3,4$ Punkte; $p = 0,001$), jedoch konnte anhand der AUC nicht auf eine valide Risikoeinschätzung durch den Mehran Score zurückgeschlossen werden (AUC = 0,58; 95 %-KI [0,55 – 0,60]; Sensitivität 50,0 %, Spezifität 65,0 %) (Loizzi et al., 2023).

Warum insbesondere die repräsentativen Studien von Arrotti et al., Loizzi et al. und Rosa et al. sowie die vorliegende Untersuchung zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, ist uneindeutig.

Möglicherweise lassen sich die unterschiedlichen Aussagen zur Validität des Mehran Scores mit den unterschiedlichen Definitionen des ANV erklären. Das nach KDIGO in unserer Untersuchung definierte ANV war im Hinblick auf die Dauer der Krankenhausbehandlung, die Nierenfunktion nach drei Monaten sowie die Mortalität der Patienten von hoher klinischer Relevanz. Da es sich durch den Mehran Score prognostizieren ließ, gehen wir - anders als Loizzi et al. und Rosa et al. - definitiv von einer klinischen Bedeutung dieses Scores im TAVI-Setting aus.

Frage 6: Kann durch Modifikation des Mehran Scores dessen Handhabung und Validität für Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose verbessert werden?

Der Mehran Score lässt sich durch das Einbeziehen des Kontrastmittelvolumens in die Risikokalkulation erst nach Abschluss einer Intervention berechnen. Die vorliegende Studie untersuchte die Validität des Mehran Scores ohne die Berücksichtigung des Kontrastmittelvolumens zur Vorhersage des Implant-ANV (P-Mehran Score).

Wir konnten zeigen, dass der P-Mehran Score eine ausreichend valide Vorhersage des Implant-ANV erlaubte (AUC = 0,69; 95 %-KI [0,64 – 0,74]). Trotz Entfernung des Kontrastmittelvolumens aus der Risikokalkulation war der P-Mehran Score dem Mehran Score bezüglich der Validität nicht unterlegen.

Die Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen Patienten mit Implant-ANV und Patienten ohne Implant-ANV war bei beiden Scores vergleichbar (AUC-Differenz = 0,04; $p = 0,355$). Hinsichtlich der Kalibrierung schien der Mehran Score dem P-Mehran Score jedoch tendenziell überlegen zu sein, da letzterer das Implant-ANV-Risiko für Patienten mit hohem Risiko überschätzte.

Beide Scores wiesen eine annähernd gleiche Sensitivität (Mehran Score: 85,3 %; P-Mehran Score: 84,4 %) und Spezifität (Mehran Score: 44,9 %; P-Mehran Score: 46,4 %) auf.

Auch hinsichtlich des positiv (Mehran Score: 16,2 %; P-Mehran Score: 16,5 %) und negativ prädiktiven Wertes (Mehran Score: 96,1 %; P-Mehran Score: 95,8 %) lagen keine eindeutigen Unterschiede vor. Insgesamt zeichneten sich beide Scores durch eine hohe Sensitivität bei niedrigem positiv prädiktivem Wert sowie niedriger Spezifität bei hohem negativ prädiktivem Wert aus.

Bisher gibt es zwei Studien, die ebenfalls die Anwendbarkeit eines präprozeduralen Mehran Scores untersuchten. Von diesen analysierte nur eine Publikation die Anwendung im Kontext der TAVI (Özdemir et al., 2024).

In unserer Untersuchung war der P-Mehran Score mit einer AUC von 0,69 ausreichend gut in der Lage zwischen Patienten mit Implant-ANV und nicht betroffenen Patienten zu unterscheiden. Auch Özdemir et al. kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier zeigte sich eine AUC von 0,69 (95 %-KI [0,59 – 0,78]) für die Vorhersage des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens (CIN) nach TAVI durch den P-Mehran Score (Özdemir et al., 2024).

Der Mittelwert des P-Mehran Scores in unseren Daten betrug $11,0 \pm 4,3$ Punkte für alle Patienten. Patienten mit Implant-ANV zeigten signifikant höhere Werte des P-Mehran Scores als Patienten ohne Implant-ANV ($13,4 \pm 4,1$ Punkte vs. $10,7 \pm 4,2$ Punkte, $p = 0,001$). Insgesamt waren die Punktwerte des P-Mehran Scores in der vorliegenden Studie höher als die Punktwerte, die Özdemir et al. in ihrer Studie ermittelten. Patienten ohne CIN nach TAVI zeigten dort einen mittleren P-Mehran Score von $7,7 \pm 3,6$ Punkten und Patienten mit CIN nach TAVI einen durchschnittlichen Score von $9,9 \pm 3,6$ Punkten. Ursächlich für die abweichenden Punktesummen ist womöglich die zwischen den Studienkollektiven unterschiedliche Nierenfunktion bei Aufnahme. Unsere Patienten mit Implant-ANV zeigten bei Aufnahme mittlere Serumkreatininwerte von $1,5 \pm 0,8$ mg/dl, in der Studie von Özdemir et al. waren es $1,1 \pm 0,3$ mg/dl. Eine vergleichbare Diskrepanz zeigte sich auch bei den Patienten ohne Implant-ANV ($1,1 \pm 0,5$ mg/dl in unserer Studie vs. $1,0 \pm 0,4$ mg/dl in der Studie von Özdemir et al.). Je schlechter die Nierenfunktion, desto mehr Punkte werden den jeweiligen Patienten im Mehran Score bzw. P-Mehran Score zugeschrieben.

Der optimale Grenzwert für die Risikovorhersage des Implant-ANV lag in unserem Patientenkollektiv bei 10,5 Punkten mit einer Sensitivität von 84,4 % und einer Spezifität von 46,4 %. In der Studie von Özdemir et al. lag der optimale Grenzwert bei 8,5 Punkten mit einer Sensitivität von 63,6 % und einer Spezifität von 66,1 %.

Die oben diskutierten Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen einer weiteren Studie, die die Anwendbarkeit des P-Mehran Scores für die Risikoevaluation einer CIN nach PCI untersuchte (Blanco et al., 2021). Auch hier zeigte der P-Mehran Score eine ausreichend valide Risikokalkulation mit einer AUC von 0,73.

Wir ergänzten weiterführend den P-Mehran Score um die Variable „Screening-ANV“, um sowohl die Risikoeinschätzung des Implant-ANV vor Durchführung der TAVI zu ermöglichen als auch den prognostischen Mehrwert des Screening-ANV für die Risikoprädiktion zu berücksichtigen. Dies ist die erste Studie dieser Art, vergleichbare Daten existieren in der Literatur nicht.

Der PS-Mehran Score wies im Vergleich zum Mehran Score eine verbesserte Vorhersage des Implant-ANV auf. Im Vergleich zum Mehran Score zeigte der PS-Mehran Score mit einer AUC von 0,72 (95 %-KI [0,62 – 0,82]) eine verbesserte Diskriminierungsfähigkeit. Die Differenz der AUC beider Scores lag bei 0,02, zeigte jedoch keine statistische

Signifikanz. Dennoch trägt grundsätzlich eine höhere AUC zu einer besseren Risikoprädiktion bei.

Beide Scores unterschieden sich nur in geringem Ausmaß bezüglich der Kalibrierung. Genauso wie der Mehran Score war auch der PS-Mehran Score bezogen auf die Gesamtpopulation optimal kalibriert. Beide Scores waren ebenfalls in der Betrachtung der einzelnen Risikogruppen gut kalibriert. Lediglich das Risiko für Patienten mit moderatem Risiko wurde durch den PS-Mehran Score überschätzt, was jedoch nicht zu klinischen Nachteilen führen sollte.

Da die Kalibrierung für die Gesamtpopulation gut war, konnten wir insgesamt von einer ausreichend guten Kalibrierung beider Scores ausgehen.

Beide Scores wiesen eine ausreichend hohe Sensitivität ($> 60,0\%$) auf und konnten ausreichend gut möglichst viele Patienten mit Risiko für das Implant-ANV identifizieren. Bei Risikoidentifikation durch den PS-Mehran Score ist es jedoch wahrscheinlicher, dass ein Patient tatsächlich ein Implant-ANV entwickelt, als bei Identifikation durch den Mehran Score, da ersterer mit einem höheren positiv prädiktiven Wert einhergeht ($28,9\%$ vs. $18,6\%$). Auch in der korrekten Identifikation von Patienten ohne hohes Risiko für ein Implant-ANV ist der PS-Mehran Score dem klassischen Mehran Score überlegen. So zeigte ersterer eine höhere Spezifität ($75,8\%$ vs. $49,6\%$) und dabei einen vergleichbar hohen negativ prädiktiven Wert ($93,9\%$ vs. $94,1\%$).

Zusammenfassend konnten wir durch die Modifikation des Mehran Scores hin zum PS-Mehran Score folgende Verbesserungen erreichen:

1. Die Risikokalkulation für das Implant-ANV kann bereits vor der TAVI erfolgen.
2. Wird ein Patient mit hohem Risiko identifiziert, so entwickelt dieser mit höherer Wahrscheinlichkeit tatsächlich ein Implant-ANV (höherer positiv prädiktiver Wert).
3. Insgesamt können mehr Patienten mit niedrigem Risiko identifiziert und korrekt zugeordnet werden (höhere Spezifität und höherer negativ prädiktiver Wert).

Der PS-Mehran Score kann die Risikoprädiktion eines Implant-ANV somit in der klinischen Handhabung und in der Validität im Vergleich zum klassischen Mehran Score verbessern. Die Erhebung der Daten zum Screening-ANV setzt für Patienten keine weiteren (invasiven) Untersuchungen oder Laborabnahmen voraus. Als anamnestisch erhebbarer Parameter kann das Hinzuziehen des Screening-ANV in die Risikoprädiktion des Implant-ANV somit ohne zusätzliche Belastung der Patienten einen hohen prognostischen Mehrwert in der klinischen Behandlung liefern.

Schlussfolgerungen:

Zusammenfassend wurden In dieser Arbeit zentrale Fragestellungen zur Inzidenz, Risikoprädiktion und Früherkennung des Implant-ANV systematisch untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass das Implant-ANV mit einer Inzidenz von 11,2 % eine häufige Komplikation nach TAVI darstellt und eine erhebliche Bedeutung für den klinischen Kurz- und Langzeitverlauf hat.

Beispielsweise war das Implant-ANV mit einer verlängerten Hospitalisierung und einer anhaltenden Verschlechterung der Nierenfunktion nach drei Monaten assoziiert.

Patienten mit Implant-ANV hatten ein mehr als neunfach erhöhtes Mortalitätsrisiko sowohl 30 Tage als auch drei Monate nach TAVI.

Folgende klinische Risikofaktoren waren mit einem Implant-ANV assoziiert: das Alter, eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion, kardiale Vorerkrankungen, Anämie, die Kontrastmittelmenge, der transapikale Zugangsweg und das Auftreten einer Hypotension.

Hervorzuheben ist, dass das Screening-ANV ein erheblicher Risikofaktor für das Implant-ANV ist. So hatten Patienten ein sechsfach erhöhtes Risiko ein Implant-ANV zu entwickeln, wenn sie bereits ein Screening-ANV erlitten hatten.

Der renale Biomarker NGAL im Urin erlaubt eine frühzeitigere Erkennung eines Implant-ANV.

Die zukünftige Verwendung des Biomarkers NGAL in der ANV-Diagnostik könnte eine bedeutende Auswirkung auf die periinterventionelle Versorgung der Patienten haben, da eine frühzeitige Erkennung des Implant-ANV eine schnellere Anpassung der therapeutischen Maßnahmen ermöglicht. Eine frühzeitige Intervention könnte somit dazu beitragen, die klinischen Ergebnisse zu verbessern.

Neben der frühzeitigeren Erkennung des ANV könnte vor allem die präinterventionelle Identifizierung von Risikopatienten die Versorgung und damit das klinische Ergebnis verbessern. Unsere Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit anderen Autoren, dass der Mehran Score auch im TAVI-Setting nützlich ist.

Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass der Mehran Score in seiner klinischen Anwendbarkeit und Validität durch zwei Änderungen deutlich verbessert werden kann:

1. Das Berechnen des Mehran Scores ohne Berücksichtigung des Kontrastmittelvolumens ändert die Validität nicht und erlaubt bereits die präprozedurale Kalkulation des Scores.
2. Das Hinzufügen des Parameters Screening-ANV kann die Trennschärfe der Risikokalkulation nochmals erhöhen.

Der durch diese Modifikationen entwickelte neue Score erlaubt einerseits die Risikokalkulation bereits vor Durchführung der TAVI, außerdem erhöht er die Trennschärfe im Vergleich zum klassischen Mehran Score deutlich.

Als anamnestisch erhebbarer Parameter kann das Hinzuziehen des Screening-ANV in die Risikoprädiktion des Implant-ANV somit ohne zusätzliche Belastung der Patienten einen hohen prognostischen Mehrwert in der klinischen Behandlung liefern.

Die präinterventionelle Identifikation von Hochrisikopatienten könnte das klinische Management erheblich verbessern und gleichzeitig eine genauere Differenzierung von Risikokollektiven für zukünftige Studien an Hochrisikopatienten ermöglichen. Dadurch wäre es möglich, geeignete Patientengruppen klarer zu identifizieren und gezielte Therapien sowie Interventionen zu entwickeln.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbas, S., Qayum, I., Wahid, R., Salman, F., Khan, H., Hassan, F., Babar, A., & Inayat, A. (2021). Acute Kidney Injury in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cureus*, 13(5). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.15154>
- Abdel-Kader, K., & Palevsky, P. M. (2009). Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, 25(3), 331. <https://doi.org/10.1016/J.CGER.2009.04.001>
- Abellás-Sequeiros, R. A., Raposeiras-Roubín, S., Abu-Assi, E., González-Salvado, V., Iglesias-Álvarez, D., Redondo-Diéguéz, A., González-Ferreiro, R., Ocaranza-Sánchez, R., Peña-Gil, C., García-Acuña, J. M., & González-Juanatey, J. R. (2016). Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *Journal of Cardiology*, 67(3), 262–267. <https://doi.org/10.1016/J.JJCC.2015.05.007>
- Achenbach, S., Delgado, V., Hausleiter, J., Schoenhagen, P., Min, J. K., & Leipsic, J. A. (2012). SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 6(6), 366–380. <https://doi.org/10.1016/J.JCCT.2012.11.002>
- Adams, D. H., Popma, J. J., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Coselli, J. S., Deeb, G. M., Gleason, T. G., Buchbinder, M., Hermiller, J., Kleiman, N. S., Chetcuti, S., Heiser, J., Merhi, W., Zorn, G., Tadros, P., Robinson, N., Petrossian, G., Hughes, G. C., Harrison, J. K., ... Oh, J. K. (2014). Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England Journal of Medicine*, 370(19), 1790–1798. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1400590>
- Ali, N., Patel, P. A., & Lindsay, S. J. (2018). Recent developments and controversies in transcatheter aortic valve implantation. *European Journal of Heart Failure*, 20(4), 642–650. <https://doi.org/10.1002/EJHF.1141>
- Aluru, J. S., Barsouk, A., Saginala, K., Rawla, P., & Barsouk, A. (2022). Valvular Heart Disease Epidemiology. *Medical Sciences*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/MEDSCI10020032>
- Alzu'bi, H., Rmilah, A. A., Haq, I. U., Kheiri, B., Al-Abdouh, A., Hasan, B., Elsekaily, O., Jaber, S., Qaisi, I., Yagmour, A., Dajani, H., Ahmed, A., Ahmed Elhag, Kashani, K., & Deshmukh, A. (2022). Effect of TAVR Approach and Other Baseline Factors on the Incidence of Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Interventional Cardiology*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3380605>

- Andreucci, M., Faga, T., Pisani, A., Sabbatini, M., & Michael, A. (2014). Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/362725>
- Aronow, W. S., Ahn, C., Kronzon, I., & Goldman, M. E. (2001). Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *The American Journal of Cardiology*, 88(6), 693–695. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01821-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01821-5)
- Arrotti, S., Sgura, F. A., Monopoli, D. E., Siena, V., Leo, G., Morgante, V., Cataldo, P., Magnavacchi, P., Gabbieri, D., Guiducci, V., Benatti, G., Vignali, L., Boriani, G., & Rossi, R. (2023). The Importance of Mehran Score to Predict Acute Kidney Injury in Patients with TAVI: A Large Multicenter Cohort Study. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/jcdd10060228>
- Arsalan, M., Gaede, L., Renker, M., Linden, A. Van, Blumenstein, J., Möllmann, H., Lackner, K., Filardo, G., Hamm, C., Kim, W. K., Walther, T., & Liebetrau, C. (2018). Prediction of Acute Kidney Injury after TAVI by New Biomarkers. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 66(S 01), DGTHG-V68. <https://doi.org/10.1055/S-0038-1627865>
- Arsalan, M., Ungchusri, E., Farkas, R., Johnson, M., Kim, R. J., Filardo, G., Pollock, B. D., Szerlip, M., Mack, M. J., & Holper, E. M. (2018). Novel renal biomarker evaluation for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 31(2), 171–176. <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.1416235>
- Arthur, J. M., Hill, E. G., Alge, J. L., Lewis, E. C., Neely, B. A., Janech, M. G., Tumlin, J. A., Chawla, L. S., & Shaw, A. D. (2014). Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney International*, 85(2), 431–438. <https://doi.org/10.1038/KI.2013.333>
- Attard, S., Buttigieg, J., Galea, S., Minto, M., Farrugia, E., & Cassar, A. (2018). The incidence, predictors, and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Nephrology*, 90(6), 373–379. <https://doi.org/10.5414/CN109544>
- Avi, R., Hadhani, T., Anuel, M., Ascu, P., Oseph, J., & Onventre, V. B. (1996). Acute Renal Failure. *New England Journal of Medicine*, 334(22), 1448–1460. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605303342207>
- Barbash, I. M., Ben-Dor, I., Dvir, D., Maluenda, G., Xue, Z., Torguson, R., Satler, L. F., Pichard, A. D., & Waksman, R. (2012). Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *American Heart Journal*, 163(6), 1031–1036. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.01.009>

- Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1303.
<https://doi.org/10.1002/CPHY.C110041>
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D. R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Roffi, M., ... Brecker, S. J. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38(36), 2739–2786.
<https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHX391>
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Edvardsen, T., Goldstein, S., Lancellotti, P., LeFevre, M., Miller, F., & Otto, C. M. (2017). Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(4), 372–392. <https://doi.org/10.1016/J.ECHO.2017.02.009>
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., & Palevsky, P. (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care (London, England)*, 8(4).
<https://doi.org/10.1186/CC2872>
- Ben-Dor, I., Pichard, A. D., Satler, L. F., Goldstein, S. A., Syed, A. I., Gaglia, M. A., Weissman, G., Maluenda, G., Gonzalez, M. A., Wakabayashi, K., Collins, S. D., Torguson, R., Okubagzi, P., Xue, Z., Kent, K. M., Lindsay, J., & Waksman, R. (2010). Complications and Outcome of Balloon Aortic Valvuloplasty in High-Risk or Inoperable Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3(11), 1150–1156.
<https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2010.08.014>
- Blanco, A., Rahim, F., Nguyen, M., Quach, S., Guduru, S., Makadia, S., & Abusaada, K. (2021). Performance of a pre-procedural Mehran score to predict acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 26(1), 23–29.
<https://doi.org/10.1111/NEP.13769>
- Butala, A. D., Nanayakkara, S., Navani, R. V., Palmer, S., Noaman, S., Haji, K., Htun, N. M., Walton, A. S., & Stub, D. (2024). Acute Kidney Injury Following Transcatheter Aortic Valve Implantation-A Contemporary Perspective of Incidence, Predictors, and Outcomes. *Heart, Lung & Circulation*. <https://doi.org/10.1016/J.HLC.2023.11.018>
- Carabello, B. A., & Paulus, W. J. (2009). Aortic stenosis. *The Lancet*, 373(9667), 956–966.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60211-7)

- Carroll, J. D., Mack, M. J., Vemulapalli, S., Herrmann, H. C., Gleason, T. G., Hanzel, G., Deeb, G. M., Thourani, V. H., Cohen, D. J., Desai, N., Kirtane, A. J., Fitzgerald, S., Michaels, J., Krohn, C., Masoudi, F. A., Brindis, R. G., & Bavaria, J. E. (2021). STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*, 111(2), 701–722.
<https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2020.09.002>
- Chandrasekhar, J., Sartori, S., Mehran, R., Aquino, M., Vogel, B., Asgar, A. W., Webb, J. G., Tchetché, D., Dumonteil, N., Colombo, A., Windecker, S., Claessen, B. E., ten Berg, J. M., Hildick-Smith, D., Wijngaard, P., Lefèvre, T., Deliargyris, E. N., Hengstenberg, C., Anthopoulos, P., & Dargas, G. D. (2021). Incidence, predictors, and outcomes associated with acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the BRAVO-3 randomized trial. *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 110(5), 649–657. <https://doi.org/10.1007/S00392-020-01787-7>
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., & Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106(24), 3006–3008.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8>
- Daghem, M., Weidinger, F., & Achenbach, S. (2023). Computed tomography to guide transcatheter aortic valve implantation. *Herz*, 48(5), 359–365.
<https://doi.org/10.1007/S00059-023-05203-4>
- Deeb, G. M., Reardon, M. J., Chetcuti, S., Patel, H. J., Grossman, P. M., Yakubov, S. J., Kleiman, N. S., Coselli, J. S., Gleason, T. G., Lee, J. S., Hermiller, J. B., Heiser, J., Merhi, W., Zorn, G. L., Tadros, P., Robinson, N., Petrossian, G., Hughes, G. C., Harrison, J. K., ... Popma, J. J. (2016). 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(22), 2565–2574.
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2016.03.506>
- Doguet, F., Godin, M., Lebreton, G., Eltchaninoff, H., Cribier, A., Bessou, J. P., & Litzler, P. Y. (2010). Aortic valve replacement after percutaneous valvuloplasty--an approach in otherwise inoperable patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 38(4), 394–399.
<https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2010.02.016>
- Dweck, M. R., Boon, N. A., & Newby, D. E. (2012). Calcific aortic stenosis: A disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(19), 1854–1863. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2012.02.093>

- Elhmidi, Y., Bleiziffer, S., Deutsch, M. A., Krane, M., Mazzitelli, D., Lange, R., & Piazza, N. (2014). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Incidence, predictors and impact on mortality. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 107(2), 133–139. <https://doi.org/10.1016/J.ACVD.2014.01.002>
- Elhmidi, Y., Bleiziffer, S., Piazza, N., Hutter, A., Opitz, A., Hettich, I., Kornek, M., Ruge, H., Brockmann, G., Mazzitelli, D., & Lange, R. (2011). Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal*, 161(4), 735–739. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2011.01.009>
- Eveborn, G. W., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P., & Rasmussen, K. (2013). The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart (British Cardiac Society)*, 99(6), 396–400. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302265>
- Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. aG-DRG-Version 2022 und Pflegeerlöskatalog. (2022). <https://www.g-drg.de/Aktuelles/Drg-Fallpauschalen-Katalog-2022-Und-Pflegeerloeskatalog-2022> (Letzter Zugriff Am 31.03.2025).
- Federico, G., Meister, M., Mathow, D., Heine, G. H., Moldenhauer, G., Popovic, Z. V., Nordström, V., Kopp-Schneider, A., Hielscher, T., Nelson, P. J., Schaefer, F., Porubsky, S., Fliser, D., Arnold, B., & Gröne, H. J. (2016). Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight*, 1(1). <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.84916>
- Friedl, A., Stoesz, S. P., Buckley, P., & Gould, M. N. (1999). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochemical Journal*, 31(7), 433–441. <https://doi.org/10.1023/A:1003708808934>
- Gargiulo, G., Capodanno, D., Sannino, A., Perrino, C., Capranzano, P., Stabile, E., Trimarco, B., Tamburino, C., & Esposito, G. (2015). Moderate and severe preoperative chronic kidney disease worsen clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation meta-analysis of 4992 patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 8(2). <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002220>
- Gargiulo, G., Sannino, A., Capodanno, D., Perrino, C., Capranzano, P., Barbanti, M., Stabile, E., Trimarco, B., Tamburino, C., & Esposito, G. (2015). Impact of postoperative acute kidney injury on clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of 5,971 patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 86(3), 518–527. <https://doi.org/10.1002/ccd.25867>
- Gebauer, K., Diller, G. P., Kaleschke, G., Kerckhoff, G., Malyar, N., Meyborg, M., Reinecke, H., & Baumgartner, H. (2012). The risk of acute kidney injury and its impact on 30-day and long-term mortality after transcatheter aortic valve

- implantation. *International Journal of Nephrology*, 2012.
<https://doi.org/10.1155/2012/483748>
- Généreux, P., Kodali, S. K., Green, P., Paradis, J. M., Daneault, B., Rene, G., Hueter, I., Georges, I., Kirtane, A., Hahn, R. T., Smith, C., Leon, M. B., & Williams, M. R. (2013). Incidence and effect of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement using the new valve academic research consortium criteria. *The American Journal of Cardiology*, 111(1), 100–105.
<https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2012.08.057>
- Généreux, P., Piazza, N., Alu, M. C., Nazif, T., Hahn, R. T., Pibarot, P., Bax, J. J., Leipsic, J. A., Blanke, P., Blackstone, E. H., Finn, M. T., Kapadia, S., Linke, A., Mack, M. J., Makkar, R., Mehran, R., Popma, J. J., Reardon, M., Rodes-Cabau, J., ... Leon, M. B. (2021). Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(21), 2717–2746. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.038>
- Geng, J., Qiu, Y., Qin, Z., & Su, B. (2021). The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 105.
<https://doi.org/10.1186/S12967-021-02776-8>
- Giordana, F., D'Ascenzo, F., Nijhoff, F., Moretti, C., D'Amico, M., Biondi Zoccai, G., Sinning, J. M., Nickenig, G., Van Mieghem, N. M., Chieffo, A., Dumonteil, N., Tchetché, D., Barbash, I. M., Waksman, R., D'Onofrio, A., Lefevre, T., Pilgrim, T., Amabile, N., Codner, P., ... Gaita, F. (2014). Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *The American Journal of Cardiology*, 114(9), 1447–1455. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2014.07.081>
- Gleason, T. G., Reardon, M. J., Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Lee, J. S., Kleiman, N. S., Chetcuti, S., Hermiller, J. B., Heiser, J., Merhi, W., Zorn, G. L., Tadros, P., Robinson, N., Petrossian, G., Hughes, G. C., Harrison, J. K., Conte, J. V., Mumtaz, M., ... Adams, D. H. (2018). 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(22), 2687–2696.
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.08.2146>
- Gonzalez, S. R., Cortês, A. L., Silva, R. C. da, Lowe, J., Prieto, M. C., & Silva Lara, L. da. (2019). Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacology & Therapeutics*, 200, 1–12.
<https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2019.04.001>
- Gul, I., Zungur, M., Tastan, A., Okur, F. F., Damar, E., Uyar, S., Sahin, V., & Tavli, T. (2015). The importance of contrast volume/glomerular filtration rate ratio in contrast-induced

- nephropathy patients after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiorenal Medicine*, 5(1), 31–39. <https://doi.org/10.1159/000369943>
- Guo, R., Xie, M., Yim, W. Y., Wu, W., Jiang, W., Wang, Y., & Hu, X. (2021). Dose approach matter? A meta-analysis of outcomes following transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve replacement. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12872-021-02158-4>
- Gupta, R. K., & Bang, T. J. (2010). Prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) in interventional radiology practice. *Seminars in Interventional Radiology*, 27(4), 348–359. <https://doi.org/10.1055/S-0030-1267860/ID/24/BIB>
- Guzzetti, E., Poulin, A., Annabi, M. S., Zhang, B., Kalavrouziotis, D., Couture, C., Dagenais, F., Pibarot, P., & Clavel, M. A. (2020). Transvalvular Flow, Sex, and Survival After Valve Replacement Surgery in Patients With Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(16), 1897–1909. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.02.065>
- Haase-Fielitz, A., Altendeitering, F., Iwers, R., Sliziuk, V., Barabasch, S., Bannehr, M., Hähnel, V., Neuss, M., Haase, M., Apfelbacher, C., & Butter, C. (2020). Acute kidney injury may impede results after transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Kidney Journal*, 14(1), 261–268. <https://doi.org/10.1093/CKJ/SFAA179>
- Hall, I. E., Coca, S. G., Perazella, M. A., Eko, U. U., Luciano, R. L., Peter, P. R., Han, W. K., & Parikh, C. R. (2011). Risk of poor outcomes with novel and traditional biomarkers at clinical AKI diagnosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(12), 2740–2749. <https://doi.org/10.2215/CJN.04960511>
- Harken, D. E., Soroff, H. S., Taylor, W. J., Lefemine, A. A., Gupta, S. K., & Lunzer, S. (1960). PARTIAL AND COMPLETE PROSTHESES IN AORTIC INSUFFICIENCY. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 40(6), 744–762. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)32572-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)32572-3)
- Hildebrandt, H. A., Mahabadi, A. A., Totzeck, M., János, R. A., Lind, A. Y., Rassaf, T., & Kahlert, P. (2017). Imaging for planning of transcatheter aortic valve implantation. *Herz*, 42(6), 554–563. <https://doi.org/10.1007/S00059-017-4587-9>
- Ho, J., Tangri, N., Komenda, P., Kaushal, A., Sood, M., Brar, R., Gill, K., Walker, S., Macdonald, K., Hiebert, B. M., Arora, R. C., & Rigatto, C. (2015). Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 66(6), 993–1005. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2015.06.018>
- Ichimura, T., Bonventre, J. V., Bailly, V., Wei, H., Hession, C. A., Cate, R. L., & Sanicola, M. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion

- molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(7), 4135–4142.
<https://doi.org/10.1074/JBC.273.7.4135>
- Jäckel, M., Keller, S., Prager, E. P., Staudacher, D. L., Schlett, C., Zehender, M., Bamberg, F., Bode, C., von Zur Mühlen, C., & Stachon, P. (2023). The impact of transcatheter aortic valve implantation planning and procedure on acute and chronic renal failure. *Cardiology Journal*, 30(2), 247–255.
<https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0057>
- Jochheim, D., Schneider, V. S., Schwarz, F., Kupatt, C., Lange, P., Reiser, M., Massberg, S., Gutiérrez-Chico, J. L., Mehilli, J., & Becker, H. C. (2014). Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation. *Clinical Radiology*, 69(10), 1034–1038.
<https://doi.org/10.1016/J.CRAD.2014.05.106>
- Joseph, J., Naqvi, S. Y., Giri, J., & Goldberg, S. (2017). Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *The American Journal of Medicine*, 130(3), 253–263.
<https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2016.10.005>
- Julien, H. M., Stebbins, A., Vemulapalli, S., Nathan, A. S., Eneanya, N. D., Groeneveld, P., Fiorilli, P. N., Herrmann, H. C., Szeto, W. Y., Desai, N. D., Anwaruddin, S., Vora, A., Shah, B., Ng, V. G., Kumbhani, D. J., & Giri, J. (2021). Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry-Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 14(4), E010032.
<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010032>
- Kappetein, A. P., Head, S. J., Gèneux, P., Piazza, N., Van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., Brott, T. G., Cohen, D. J., Cutlip, D. E., Van Es, G. A., Hahn, R. T., Kirtane, A. J., Krucoff, M. W., Kodali, S., Mack, M. J., Mehran, R., Rodés-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J. G., ... Leon, M. B. (2013). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(1), 6–23. <https://doi.org/10.1016/J.JTCVS.2012.09.002>
- Khwaja, A. (2012). KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, 120(4), c179–c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- 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. (2020). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk - Long-term follow-up.

- Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(3), 433–438.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy264>
- Kodali, S. K., Williams, M. R., Smith, C. R., Svensson, L. G., Webb, J. G., Makkar, R. R., Fontana, G. P., Dewey, T. M., Thourani, V. H., Pichard, A. D., Fischbein, M., Szeto, W. Y., Lim, S., Greason, K. L., Teirstein, P. S., Malaisrie, S. C., Douglas, P. S., Hahn, R. T., Whisenant, B., ... Leon, M. B. (2012). Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England Journal of Medicine*, 366(18), 1686–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1200384>
- Kong, W. Y., Yong, G., & Irish, A. (2012). Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 17(5), 445–451. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1797.2012.01593.X>
- Kumar, N., & Garg, N. (2019). Acute kidney injury after aortic valve replacement in a nationally representative cohort in the USA. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(2), 295–300. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy097>
- Kumar, N., Khera, R., Fonarow, G. C., & Bhatt, D. L. (2018). Comparison of Outcomes of Transfemoral Versus Transapical Approach for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*, 122(9), 1520–1526.
<https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2018.07.025>
- Leon, M. B., Piazza, N., Nikolsky, E., Blackstone, E. H., Cutlip, D. E., Kappetein, A. P., Krucoff, M. W., Mack, M., Mehran, R., Miller, C., Morel, M. A., Petersen, J., Popma, J. J., Takkenberg, J. J. M., Vahanian, A., Van Es, G. A., Vranckx, P., Webb, J. G., Windecker, S., & Serruys, P. W. (2011). Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *European Heart Journal*, 32(2), 205–217.
<https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHQ406>
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Brown, D. L., Block, P. C., Guyton, R. A., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., Douglas, P. S., Petersen, J. L., Akin, J. J., ... Pocock, S. (2010). Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*, 363(17), 1597–1607.
https://doi.org/10.1056/NEJMOA1008232/SUPPL_FILE/NEJMOA1008232_DISCLOSURES.PDF
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y., Castro, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Lente, F. Van, Greene, T., & Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604–612.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

- Li, Q., Huang, Y., Shang, W., Zhang, Y., Liu, Y., & Xu, G. (2020). The Predictive Value of Urinary Kidney Injury Molecular 1 for the Diagnosis of Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis. *Journal of Interventional Cardiology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4982987>
- Liao, Y. B., Deng, X. X., Meng, Y., Zhao, Z. G., Xiong, T. Y., Meng, X. J., Zuo, Z. L., Li, Y. J., Cao, J. Y., Xu, Y. N., Chen, M., & Feng, Y. (2017). Predictors and outcome of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*, 12(17), 2067–2074. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-15-00254>
- Lin, J., Chen, J., Wu, D., Li, X., Guo, X., Shi, S., & Lin, K. (2022). Biomarkers for the early prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in adults: A systematic review and meta-analysis. *Angiology*, 73(3), 207–217. https://doi.org/10.1177/00033197211039921/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_00033197211039921-FIG2.JPEG
- Liu, Y., Tan, N., Huo, Y., Chen, S. Q., Liu, J., Wang, Y., Li, L., Tao, J. H., Su, X., Zhang, L., Li, Q. X., Zhang, J. Y., Guo, Y. S., Du, Z. M., Zhou, Y. P., Fang, Z. F., Xu, G. M., Liang, Y., Tao, L., ... Chen, J. Y. (2023). Simplified Rapid Hydration Prevents Contrast-Associated Acute Kidney Injury Among CKD Patients Undergoing Coronary Angiography. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 16(12), 1503–1513. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2023.03.025>
- Loizzi, F., Burattini, O., Cafaro, A., Spione, F., Salemme, L., Cioppa, A., Fimiani, L., Rimmaudo, F., Pignatelli, A., Palmitessa, C., Mancini, G., Pucciarelli, A., Bortone, A. S., Contegiacomo, G., Tesorio, T., & Iacovelli, F. (2023). Early acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: predictive value of currently available risk scores. *Hellenic Journal of Cardiology : HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese*, 70, 19–27. <https://doi.org/10.1016/J.HJC.2022.12.007>
- Lüders, F., Kaier, K., Kaleschke, G., Gebauer, K., Meyborg, M., Malyar, N. M., Freisinger, E., Baumgartner, H., Reinecke, H., & Reinöhl, J. (2017). Association of CKD with Outcomes Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(5), 718–726. <https://doi.org/10.2215/CJN.10471016>
- Ma, M., Gao, W. dong, Gu, Y. F., Wang, Y. S., Zhu, Y., & He, Y. (2019). Clinical effects of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 14(1), 161–175. <https://doi.org/10.1007/S11739-018-1935-6>
- Mach, M., Hasan, W., Andreas, M., Winkler, B., Weiss, G., Adlbrecht, C., Delle-Karth, G., & Grabenwöger, M. (2020). Evaluating the Association between Contrast Medium

- Dosage and Acute Kidney Injury in Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Different Predictive Models. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 1–12.
<https://doi.org/10.3390/jcm9113476>
- Mack, M. J., Leon, M. B., Smith, C. R., Miller, D. C., Moses, J. W., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Douglas, P. S., Anderson, W. N., Blackstone, E. H., Kodali, S. K., Makkar, R. R., Fontana, G. P., Kapadia, S., Bavaria, J., Hahn, R. T., Thourani, V. H., Babaliaros, V., Pichard, A., ... Akin, J. (2015). 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 385(9986), 2477–2484. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60308-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60308-7)
- Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., Kapadia, S. R., Malaisrie, S. C., Cohen, D. J., Pibarot, P., Leipsic, J., Hahn, R. T., Blanke, P., Williams, M. R., McCabe, J. M., Brown, D. L., Babaliaros, V., Goldman, S., Szeto, W. Y., ... Smith, C. R. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*, 380(18), 1695–1705. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1814052>
- Makkar, R. R., Fontana, G. P., Jilaihaw, H., Kapadia, S., Pichard, A. D., Douglas, P. S., Thourani, V. H., Babaliaros, V. C., Webb, J. G., Herrmann, H. C., Bavaria, J. E., Kodali, S., Brown, D. L., Bowers, B., Dewey, T. M., Svensson, L. G., Tuzcu, M., Moses, J. W., Williams, M. R., ... Leon, M. B. (2012). Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 366(18), 1696–1704. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1202277>
- Mariathas, M., Rawlins, J., & Curzen, N. (2017). Transcatheter aortic valve implantation: where are we now? *Future Cardiology*, 13(6), 551–566. <https://doi.org/10.2217/FCA-2017-0056>
- Mehran, R., Aymong, E. D., Nikolsky, E., Lasic, Z., Iakovou, I., Fahy, M., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Moses, J. W., Stone, G. W., Leon, M. B., & Dangas, G. (2004a). A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(7), 1393–1399. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.068>
- Mehran, R., Aymong, E. D., Nikolsky, E., Lasic, Z., Iakovou, I., Fahy, M., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Moses, J. W., Stone, G. W., Leon, M. B., & Dangas, G. (2004b). A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(7), 1393–1399.
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2004.06.068>

- Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., Levin, A., Bagga, A., Bakkaloglu, A., Bonventre, J. V., Burdmann, E. A., Chen, Y., Devarajan, P., D'Intini, V., Dobb, G., Durbin, C. G., Eckardt, K. U., Guerin, C., Herget-Rosenthal, S., ... Webb, S. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care (London, England)*, 11(2). <https://doi.org/10.1186/CC5713>
- Mina, G. S., Gill, P., Soliman, D., Reddy, P., & Dominic, P. (2017). Diabetes mellitus is associated with increased acute kidney injury and 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. *Clinical Cardiology*, 40(9), 726–731. <https://doi.org/10.1002/clc.22723>
- Mittal, T. K., & Marcus, N. (2021). Imaging diagnosis of aortic stenosis. *Clinical Radiology*, 76(1), 3–14. <https://doi.org/10.1016/J.CRAD.2020.04.008>
- Nguyen, M., Hasan, S. M., Quach, S., Guduru, S., Rahim, F., Albaeni, A., & Abusaada, K. (2020). Comparison of the Performance of the NCDR CathPCI Score and Mehran Score to Predict Acute Kidney Injury Post-Percutaneous Coronary Intervention. *HCA Healthcare Journal of Medicine*, 1(5), 305. <https://doi.org/10.36518/2689-0216.1110>
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368(9540), 1005–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
- Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. (1968). *World Health Organization Technical Report Series*, 405, 5–37.
- Osnabrugge, R. L. J., Mylotte, D., Head, S. J., Van Mieghem, N. M., Nkomo, V. T., Lereun, C. M., Bogers, A. J. J. C., Piazza, N., & Kappetein, A. P. (2013). Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(11), 1002–1012. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2013.05.015>
- Otto, C. M., Kuusisto, J., Reichenbach, D. D., Gown, A. M., & O'Brien, K. D. (1994). Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis: Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 90(2), 844–853. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.2.844>
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., Thompson, A., & Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on

- Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(4), 450–500. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2020.11.035>
- Özdemir, E., Akçay, F. A., Esen, S., Emren, S. V., Karaca, M., Nazlı, C., & Kırış, T. (2024). Predictive Value of the Modified Mehran Score for Contrast-Induced Nephropathy After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Angiology*, 75(3). <https://doi.org/10.1177/00033197231151269>
- Paragas, N., Kulkarni, R., Werth, M., Schmidt-Ott, K. M., Forster, C., Deng, R., Zhang, Q., Singer, E., Klose, A. D., Shen, T. H., Francis, K. P., Ray, S., Vijayakumar, S., Seward, S., Bovino, M. E., Xu, K., Takabe, Y., Amaral, F. E., Mohan, S., ... Barasch, J. (2014). α -Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(7), 2963–2976. <https://doi.org/10.1172/JCI71630>
- Parikh, C. R., Coca, S. G., Thiessen-Philbrook, H., Shlipak, M. G., Koyner, J. L., Wang, Z., Edelstein, C. L., Devarajan, P., Patel, U. D., Zappitelli, M., Krawczeski, C. D., Passik, C. S., Swaminathan, M., & Garg, A. X. (2011). Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 22(9), 1748–1757. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121302>
- Parikh, C. R., Thiessen-Philbrook, H., Garg, A. X., Kadiyala, D., Shlipak, M. G., Koyner, J. L., Edelstein, C. L., Devarajan, P., Patel, U. D., Zappitelli, M., Krawczeski, C. D., Passik, C. S., & Coca, S. G. (2013). Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(7), 1079–1088. <https://doi.org/10.2215/CJN.10971012>
- Perrin, N., Bonnet, G., Leroux, L., Ibrahim, R., Modine, T., & Ben Ali, W. (2021). Transcatheter Aortic Valve Implantation: All Transfemoral? Update on Peripheral Vascular Access and Closure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.747583>
- Petersen, J. K., Østergaard, L., Carlson, N., Bager, L. G. V., Strange, J. E., Schou, M., Køber, L., & Fosbøl, E. L. (2024). Impact of Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Nationwide Study. *Journal of the American Heart Association*, 13(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031019>
- Pieter Kappetein, A., Head, S. J., G  n  reux, P., Piazza, N., Van Mieghem, N. M., Blackstone, E. H., Brott, T. G., Cohen, D. J., Cutlip, D. E., Van Es, G. A., Hahn, R. T., Kirtane, A. J., Krucoff, M. W., Kodali, S., Mack, M. J., Mehran, R., Rod  s-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J. G., ... Leon, M. B. (2012). Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in*

- Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, 8(7), 782–795. <https://doi.org/10.4244/EIJV8I7A121>
- Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J., Mumtaz, M., Gada, H., O'Hair, D., Bajwa, T., Heiser, J. C., Merhi, W., Kleiman, N. S., Askew, J., Sorajja, P., Rovin, J., Chetcuti, S. J., Adams, D. H., Teirstein, P. S., Zorn, G. L., Forrest, J. K., Tchétché, D., ... Reardon, M. J. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*, 380(18), 1706–1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1816885>
- Qian, G., Liu, C. F., Guo, J., Dong, W., Wang, J., & Chen, Y. (2019). Prevention of contrast-induced nephropathy by adequate hydration combined with isosorbide dinitrate for patients with renal insufficiency and congestive heart failure. *Clinical Cardiology*, 42(1), 21–25. <https://doi.org/10.1002/CLC.23023>
- Rosa, V. E. E., Campos, C. M., Bacelar, A., Abizaid, A. A. C., Mangione, J. A., Lemos, P. A., Esteves, V., Caramori, P., Sampaio, R. O., Tarasoutchi, F., Mehran, R., & Brito, F. S. (2021). Performance of Prediction Models for Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiorenal Medicine*, 11(4), 166–173. <https://doi.org/10.1159/000517058>
- Roscigno, G., Quintavalle, C., Biondi-Zoccai, G., De Micco, F., Frati, G., Affinito, A., Nuzzo, S., Condorelli, G., & Briguori, C. (2021). Urinary Dickkopf-3 and Contrast-Associated Kidney Damage. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(21), 2667–2676. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2021.03.330>
- Sa, Y. K., Choi, I. J., Chang, K., Hwang, B. H., Chung, W. B., Lee, K. Y., Choo, E. H., Kim, C. J., Park, M. W., Choi, Y. S., Park, C. S., Yoo, K. D., Jeon, D. S., Oak, M. H., Lee, J., & Kang, D. (2024). Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valve in Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Nation-Wide Study. *American Journal of Cardiology*, 213, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.12.007>
- Schnerer, M., & Wahlers, T. (2015). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Thoracic Disease*, 7(9), 1527–1535. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2015.06.14>
- Schneider, C., Brumberg, A., Roller, F. C., Rixe, J., Roth, P., & Krombach, G. A. (2018). Multimodality imaging evaluation before transcatheter aortic valve implantation: incidence of contrast medium-induced acute kidney injury, risk factors and prognosis. *Clinical Radiology*, 73(5), 502.e1-502.e8. <https://doi.org/10.1016/J.CRAD.2017.11.024>
- Schunk, S. J., Zarbock, A., Meersch, M., Küllmar, M., Kellum, J. A., Schmit, D., Wagner, M., Triem, S., Wagenpfeil, S., Gröne, H. J., Schäfers, H. J., Fliser, D., Speer, T., & Zewinger, S. (2019). Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and

- subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *The Lancet*, 394(10197), 488–496.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30769-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30769-X)
- Seibert, F. S., Heringhaus, A., Pagonas, N., Rohn, B., Bauer, F., Trappe, H. J., Landmesser, U., Babel, N., & Westhoff, T. H. (2021). Dickkopf-3 in the prediction of contrast media induced acute kidney injury. *Journal of Nephrology*, 34(3), 821.
<https://doi.org/10.1007/S40620-020-00910-1>
- Shah, K., Chaker, Z., Busu, T., Shah, R., Osman, M., Alqahtani, F., & Alkhouli, M. (2019). Meta-Analysis Comparing Renal Outcomes after Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Journal of Interventional Cardiology*, 2019.
<https://doi.org/10.1155/2019/3537256>
- Shao, X., Tian, L., Xu, W., Zhang, Z., Wang, C., Qi, C., Ni, Z., & Mou, S. (2014). Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PloS One*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0084131>
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V. H., Corso, P., Pichard, A. D., Bavaria, J. E., Herrmann, H. C., ... Pocock, S. J. (2011). Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*, 364(23), 2187–2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1103510>
- Søndergaard, L., Ihlemann, N., Capodanno, D., Jørgensen, T. H., Nissen, H., Kjeldsen, B. J., Chang, Y., Steinbrüchel, D. A., Olsen, P. S., Petronio, A. S., & Thyregod, H. G. H. (2019). Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(5), 546–553. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.10.083>
- Stevens, P. E., & Levin, A. (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 158(11), 825–830.
https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007/SUPPL_FILE/AIME201306040-00007_SUPPLEMENT.PDF
- Stille, K., Kribben, A., & Herget-Rosenthal, S. (2022). Incidence, severity, risk factors and outcomes of acute kidney injury in older adults: systematic review and meta-analysis. *Journal of Nephrology*, 35(9), 2237–2250. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01381-2>
- Strauch, J. T., Scherner, M. P., Haldenwang, P. L., Pfister, R., Kuhn, E. W., Madershahian, N., Rahmanian, P., Wippermann, J., & Wahlers, T. (2010). Minimally invasive transapical aortic valve implantation and the risk of acute kidney injury. *The Annals of*

- Thoracic Surgery*, 89(2), 465–470.
<https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2009.09.090>
- Tandar, A., Sharma, V., Ibrahim, M., Jones, T., Morgan, D., Montzingo, C., Lee, J., Birgenheier, N., Silverton, N., Abraham, A., Welt, F. G. P., & Glotzbach, J. P. (2021). Preventing or minimizing acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Invasive Cardiology*, 33(1), E32–E39.
- Tashiro, T., Pislaru, S. V., Blustin, J. M., Nkomo, V. T., Abel, M. D., Scott, C. G., & Pellikka, P. A. (2014). Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: A reappraisal in contemporary practice. *European Heart Journal*, 35(35), 2372–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu044>
- Thourani, V. H., Kodali, S., Makkar, R. R., Herrmann, H. C., Williams, M., Babaliaros, V., Smalling, R., Lim, S., Malaisrie, S. C., Kapadia, S., Szeto, W. Y., Greason, K. L., Kereiakes, D., Ailawadi, G., Whisenant, B. K., Devireddy, C., Leipsic, J., Hahn, R. T., Pibarot, P., ... Leon, M. B. (2016). Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet (London, England)*, 387(10034), 2218–2225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30073-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30073-3)
- Tsampasian, V., Grafton-Clarke, C., Gracia Ramos, A. E., Asimakopoulos, G., Garg, P., Prasad, S., Ring, L., McCann, G. P., Rudd, J., Dweck, M. R., & Vassiliou, V. S. (2022). Management of asymptomatic severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 9(1). <https://doi.org/10.1136/OPENHRT-2022-001982>
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., ... Wojakowski, W. (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Revista Espanola de Cardiologia (English Ed.)*, 75(6), 524.
<https://doi.org/10.1016/J.REC.2022.05.006>
- Vaidya, V. S., Ozer, J. S., Dieterle, F., Collings, F. B., Ramirez, V., Troth, S., Muniappa, N., Thudium, D., Gerhold, D., Holder, D. J., Bobadilla, N. A., Marrer, E., Perentes, E., Cordier, A., Vonderscher, J., Maurer, G., Goering, P. L., Sistare, F. D., & Bonventre, J. V. (2010). Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nature Biotechnology*, 28(5), 478–485. <https://doi.org/10.1038/NBT.1623>

- Valappil, S. P., Kunjukrishnapillai, S., Iype, M., Koshy, A. G., Viswanathan, S., Gupta, P. N., Velayudhan, R. V., & Ali, F. M. (2018). Predictors of contrast induced nephropathy and the applicability of the Mehran risk score in high risk patients undergoing coronary angioplasty-A study from a tertiary care center in South India. *Indian Heart Journal*, 70(3), 399–404. <https://doi.org/10.1016/J.IHJ.2017.08.018>
- Van Linden, A., Kempfert, J., Rastan, A. J., Holzhey, D., Blumenstein, J., Schuler, G., Mohr, F. W., & Walther, T. (2011). Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 39(6), 835–843. <https://doi.org/10.1016/J.EJCTS.2010.11.034>
- van Mourik, M. S., van Kesteren, F., Planken, R. N., Stoker, J., Wiegerinck, E. M. A., Piek, J. J., Tijssen, J. G., Koopman, M. G., Henriques, J. P. S., Baan, J., & Vis, M. M. (2018). Short versus conventional hydration for prevention of kidney injury during pre-TAVI computed tomography angiography. *Netherlands Heart Journal: Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 26(9), 425–432. <https://doi.org/10.1007/S12471-018-1133-1>
- Vermi, A. C., Costopoulos, C., Latib, A., Piraino, D., Maisano, F., Naim, C., Naganuma, T., Figini, F., Chieffo, A., Ceriotti, F., Montorfano, M., & Colombo, A. (2014). Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Acute Kidney Injury after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Hellenic Journal of Cardiology) HJC • 77 Hellenic J Cardiol*, 55, 77–79.
- Wang, J., Liu, S., Han, X., Chen, Y., Chen, H., Dong, S., & Song, B. (2022). Impact of Chronic Kidney Disease on the Prognosis of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Aortic Stenosis: A Meta-Analysis of 133624 Patients. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 28(2), 83–95. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.21-00187>
- Wang, J., Yu, W., Zhou, Y., Yang, Y., Li, C., Liu, N., Hou, X., & Wang, L. (2017). 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. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(3), 816–826. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.12.021>
- Wang, K., Duan, C. yang, Wu, J., Liu, Y., Bei, W. jie, Chen, J. yan, He, P. cheng, Liu, Y. hui, & Tan, N. (2016). Predictive Value of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Cardiac Catheterization: A Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(8), 1033.e19-1033.e29. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2015.09.011>

- Wessely, M., Rau, S., Lange, P., Kehl, K., Renz, V., Schönermarck, U., Steinbeck, G., Fischereder, M., & Boekstegers, P. (2012). Chronic kidney disease is not associated with a higher risk for mortality or acute kidney injury in transcatheter aortic valve implantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27(9), 3502–3508. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFS102>
- Witberg, G., Steinmetz, T., Landes, U., Pistiner Hanit, R., Green, H., Goldman, S., Vaknin-Assa, H., Codner, P., Perl, L., Rozen-Zvi, B., & Kornowski, R. (2021). Change in Kidney Function and 2-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Network Open*, 4(3). <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.3296>
- Xing, H., Jiang, Z., Wu, Y., Ou, S., Qin, J., Xue, L., & Wu, W. (2023). The role of urinary Dickkopf-3 in the prediction of acute kidney injury: a systematic review meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 55(12), 3175–3188. <https://doi.org/10.1007/S11255-023-03593-2>
- Yadgir, S., Johnson, C. O., Aboyans, V., Adebayo, O. M., Adedoyin, R. A., Afarideh, M., Alahdab, F., Alashi, A., Alipour, V., Arabloo, J., Azari, S., Barthelemy, C. M., Benziger, C. P., Berman, A. E., Bijani, A., Carrero, J. J., Carvalho, F., Daryani, A., Durães, A. R., ... Roth, G. A. (2020). Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation*, 141(21), 1670–1680. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391>
- Yamamoto, M., Hayashida, K., Mouillet, G., Chevalier, B., Meguro, K., Watanabe, Y., Dubois-Rande, J. L., Morice, M. C., Lefèvre, T., & Teiger, E. (2013). Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 6(5), 479–486. <https://doi.org/10.1016/J.JCIN.2013.02.007>
- Zaleska-Kociecka, M., Dabrowski, M., & Stepinska, J. (2019). Acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement in the elderly: outcomes and risk management. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 195–201. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149916>
- Zewinger, S., Rauen, T., Rudnicki, M., Federico, G., Wagner, M., Triem, S., Schunk, S. J., Petrakis, I., Schmit, D., Wagenpfeil, S., Heine, G. H., Mayer, G., Floege, J., Fliser, D., Gröne, H. J., & Speer, T. (2018). Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 29(11), 2722–2733. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018040405>
- Zhou, F., Luo, Q., Wang, L., & Han, L. (2016). Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney

injury: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 49(3), 746–755.
<https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZV199>

Zungur, M., Gul, I., Tastan, A., Damar, E., & Tavli, T. (2016). Predictive Value of the Mehran Score for Contrast-Induced Nephropathy after Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Aortic Stenosis. *Cardiorenal Medicine*, 6(4), 279–288.
<https://doi.org/10.1159/000443936>

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Überblick über die Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose, adaptiert nach Baumgartner, Hung et al., 2017	3
Tabelle 2 Definition und Stadieneinteilung des ANV gemäß den KDIGO Kriterien nach Khwaja, 2012.....	12
Tabelle 3 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Datenanalyse des TAVI-Registers der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf	21
Tabelle 4 Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung anhand des TAVI-Registers erhobene und analysierte Parameter	22
Tabelle 5 Einschluss- und Ausschlusskriterien der prospektiven Patientenerhebung in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf	24
Tabelle 6 Im Rahmen der prospektiven Datenerhebung erhobene und analysierte Parameter	25
Tabelle 7 Epidemiologische Daten der 986 Patienten der Gesamtstichprobe	38
Tabelle 8 Epidemiologische Daten der 256 Patienten der Screening-Stichprobe	39
Tabelle 9 Epidemiologische Daten der 61 Patienten der Screening-BM-Stichprobe	40
Tabelle 10 Epidemiologische Daten der 41 Patienten der TAVI-BM-Stichprobe	41
Tabelle 11 Vergleich des klinischen Outcomes nach TAVI im Kurz- und Langzeitverlauf zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV	44
Tabelle 12 Eigenschaften der Patienten in Abhängigkeit von der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 986).....	48
Tabelle 13 Inzidenz des Screening-ANV und seine Rolle als Risikofaktor für das Implant-ANV (n = 256).....	51
Tabelle 14 Univariate Regressionsanalyse der Assoziation renaler Biomarker bei Aufnahme zur TAVI zum Implant-ANV	53
Tabelle 15 Univariate Regressionsanalyse zur Assoziation renaler Biomarker vor und nach Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings mit dem Auftreten eines Implant-ANV	55
Tabelle 16 Assoziation von NGAL 24 Stunden nach TAVI zum Implant-ANV in der univariaten Regressionsanalyse.....	58
Tabelle 17 AUC der Vorhersage des Implant-ANV durch NGAL 24 Stunden nach TAVI ..	58

Tabelle 18 Assoziation von KIM-1 24 Stunden nach TAVI zum Implant-ANV in der univariaten Regressionsanalyse.....	60
Tabelle 19 AUC der Vorhersage des Implant-ANV durch KIM-1 24 Stunden nach TAVI ..	61
Tabelle 20 Assoziation von DKK3 24 Stunden nach TAVI zum Implant-ANV in der univariaten Regressionsanalyse.....	62
Tabelle 21 AUC der Vorhersage des Implant-ANV durch DKK3 24 Stunden nach TAVI..	63
Tabelle 22 Punktesumme des Mehran Scores in Abhängigkeit der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 980).....	65
Tabelle 23 Kalibrierung des Mehran Scores für die Vorhersage des Implant-ANV.....	65
Tabelle 24 Diskriminierungsfähigkeit des Mehran Scores in Bezug auf das Implant-ANV	66
Tabelle 25 Grenzwert und Testgütekriterien des Mehran Scores in der Vorhersage des Implant-ANV	67
Tabelle 26 Punktesumme des P-Mehran Scores in Abhängigkeit der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 980).....	69
Tabelle 27 Kalibrierung des P-Mehran Scores für die Vorhersage des Implant-ANV	70
Tabelle 28 Diskriminierungsfähigkeit des P-Mehran Scores in Bezug auf das Implant-ANV	70
Tabelle 29 Vergleich der AUC der ROC-Kurven des P-Mehran Scores und des Mehran Scores hinsichtlich der Vorhersage des Implant-ANV	72
Tabelle 30 Grenzwert und Testgütekriterien des P-Mehran Scores und des Mehran Scores in der Vorhersage des Implant-ANV	72
Tabelle 31 Multivariates Regressionsmodell zur Vorhersage des Implant-ANV mit den Variablen P-Mehran Score und Screening-ANV	73
Tabelle 32 Punktesumme des PS-Mehran Scores in Abhängigkeit der Entwicklung eines Implant-ANV (n = 256).....	74
Tabelle 33 Kalibrierung des PS-Mehran Scores für die Vorhersage des Implant-ANV.....	75
Tabelle 34 Diskriminierungsfähigkeit des PS-Mehran Scores in Bezug auf das Implant-ANV	76
Tabelle 35 Vergleich der AUC der ROC-Kurven des PS-Mehran Scores und des Mehran Scores hinsichtlich der Vorhersage des Implant-ANV	77
Tabelle 36 Grenzwert und Testgütekriterien des PS-Mehran Scores und des Mehran Scores im Rahmen der Screening-Stichprobe für die Vorhersage des Implant-ANV	78

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Behandlungsindikationen von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose gemäß der Leitlinie der European Society of Cardiology und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery, adaptiert nach Vahanian et al., 2022.....	5
Abb. 2 Zusammensetzung und Berechnung des Mehran Scores	16
Abb. 3 CONSORT-Diagramm der anhand des TAVI-Registers erhobenen Daten	22
Abb. 4 CONSORT-Diagramm der prospektiv erhobenen Daten	25
Abb. 5 Übersicht über die prospektiv erhobenen Laborparameter im Rahmen des TAVI-Screenings und der TAVI	28
Abb. 6 Überblick über die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten sowie die aus den Stichproben abgeleiteten Fragestellungen	30
Abb. 7 Inzidenz des Implant-ANV (%) in Abhängigkeit der eGFR (ml/min/1,73 m ²) bei Aufnahme zur TAVI	43
Abb. 8 Das Implant-ANV als Risikofaktor für die entsprechenden Endpunkte im Kurz- und Langzeitverlauf nach TAVI	45
Abb. 9 Urinkonzentrationen der Biomarker bei Aufnahme zur TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV	52
Abb. 10 Konzentrationen der Biomarker bei Aufnahme zum TAVI-Screening im Vergleich zwischen Patienten mit Implant-ANV und ohne Implant-ANV	54
Abb. 11 Konzentrationen der Biomarker 24 h nach erster Kontrastmittelbelastung im Rahmen des TAVI-Screenings im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV	55
Abb. 12 NGAL 24 Stunden nach TAVI und Veränderung der NGAL-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV	57
Abb. 13 ROC-Kurven zur Vorhersage eines Implant-ANV durch den Anstieg von NGAL im Urin und durch den Anstieg des Serumkreatinins innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI.....	59
Abb. 14 KIM-1 24 Stunden nach TAVI und Veränderung der KIM-1-Konzentration innerhalb der ersten 24 Stunden nach TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Implant-ANV	60
Abb. 15 DKK3 24 Stunden nach TAVI und der Anstieg von DKK3 innerhalb von 24 Stunden nach TAVI im Vergleich zwischen Patienten mit Implant-ANV und ohne Implant-ANV	62
Abb. 16 Inzidenz des Implant-ANV abhängig von der Risikogruppe des Mehran Scores.	64

Abb. 17 ROC-Kurve der Vorhersage des Implant-ANV durch den Mehran Score	66
Abb. 18 Inzidenz des Implant-ANV abhängig von der Risikogruppe des P-Mehran Scores	68
Abb. 19 ROC-Kurve der Vorhersage des Implant-ANV durch den P-Mehran Score und den Mehran Score	71
Abb. 20 Die Inzidenz des Implant-ANV abhängig von der Risikogruppe des PS-Mehran Scores	74
Abb. 21 ROC-Kurve der Vorhersage des Implant-ANV durch den PS-Mehran Score und den Mehran Score	76

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ralf Westenfeld, meinem Doktorvater, sowie Herrn Prof. Dr. med. Johannes Stegbauer, meinem Co-Betreuer, für die Möglichkeit, diese Arbeit durchführen zu dürfen, und für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung sowie die wertvolle Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Ein herzliches Dankeschön richte ich auch an meine Familie, die mir mit einem stets offenen Ohr, Rückhalt und großartiger Unterstützung zur Seite stand.