

**Evaluation von Cystatin C und Neutrophilengelatinase-
assoziiertes Lipocalin als diagnostische Biomarker beim
akuten Nierenversagen bei Patienten mit Transkatheter-
Aortenklappenimplantation**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von John, Emanuel
aus Lindau

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Kerckhoff Herzforschungsinstitut

Bad Nauheim

Gutachter/in: Prof. Dr. Christoph Liebetrau

Gutachter/in: Prof. Dr. Samuel Tobias Sossalla

Tag der Disputation: 18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die Aortenklappenstenose	1
1.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz und Transkatheteraortenklappenersatz	2
1.3 Indikationsstellung in unserer Studienkohorte	4
1.4 Transkatheter Aortenklappenimplantation	5
1.5 Komplikationen des Transkatheteraortenklappenersatzes	7
1.6 Transkatheter Aortenklappenimplantation und akute Nierenschädigung	8
1.7 Das akute Nierenversagen	9
1.8.1 Nierenfunktionsparameter - Kreatinin	13
1.8.2 Nierenfunktionsparameter – Cystatin C	15
1.8.3 Nierenfunktionsparameter - Neutrophilengelatine-assoziertes Lipocalin	16
1.9 Zielsetzung	18
2. Methoden	19
2.1 Patienten	19
2.2 Studienablauf	19
2.3 Endpunkte	20
2.4 Laborchemische Messungen	20
2.5 Statistische Analysen	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Studienteilnehmer	23
3.2 Der Einfluss des akuten Nierenversagens auf die Mortalität	24
3.3 Die Biomarker	26
4. Diskussion	30
4.1 Die Mortalität nach TAVI und die aktuelle Entwicklung in der Therapie der Aortenklappenstenose	30
4.2 Das akute Nierenversagen nach TAVI	31
4.3 Einfluss des akuten Nierenversagens auf die Mortalität	31
4.4 Cystatin C	32
4.5 Neutrophilengelatine-assoziertes Lipocalin	35
4.6 Stand der Therapieoptionen bei ANV nach TAVI	37
4.7 Fazit	38
5. Zusammenfassung/Abstract	39
5.1 Zusammenfassung	39
5.2 Abstract	41
6. Literaturverzeichnis	43

1. Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

Die degenerative Aortenklappenstenose (AS) weist unter den erworbenen Klappenvitien die höchste Prävalenz auf (Lindroos M. et al., 1993). Sie manifestiert sich meist als kalzifizierende AS im Verlauf einer Aortenklappensklerose. Dabei kommt es im Verlauf von Jahren zunächst zu einer Verdickung, dann zu einer Verkalkung der Klappensegel und letztendlich zu einer zunehmenden Stenosierung der Aortenklappe. Die Prävalenz der Aortenklappensklerose ist hoch und steigt mit zunehmendem Alter. Sie liegt in der Altersgruppe der 65 – 74-Jährigen bei 20% und in der Altersgruppe der 75 – 84-Jährigen bei 35% (Stewart B.F. et al., 1997). Auch die Prävalenz der AS steigt mit zunehmendem Alter. Sie liegt in der Gruppe der über 75-Jährigen bei 2 – 5% und das Risiko an einer AS zu erkranken verdoppelt sich im Alter alle 10 Jahre (Lindroos M. et al., 1993; Stewart B.F. et al., 1997). Besonders häufig und relativ früh manifestiert sich die AS bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen. Obwohl die Aortenklappe nur bei <1% der Normalbevölkerung bikuspid angelegt ist, konnte bei 49% der Patienten, die einen Aortenklappenersatz (AKE) erhielten, eine bikuspidale Aortenklappe nachgewiesen werden. Außerdem war bei AKE-Patienten das Durchschnittsalter in der Gruppe mit bikuspiden Aortenklappen deutlich niedriger als in der Gruppe mit trikuspiden Aortenklappen (67 Jahre im Vergleich zu 74 Jahren) (Roberts W.C. et al., 2005).

Eine medikamentöse Therapie mit Einfluss auf die Progredienz der AS gibt es derzeit nicht. Der lange vermutete protektive Effekt von Statinen wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie mit 269 Patienten mit leicht- bis mittelgradiger AS widerlegt (Chan K.L. et al., 2010). Auch scheint eine

medikamentöse Therapie mit β -Blockern, ACE-Hemmern oder Statinen die Prognose von Patienten mit einer bereits fortgeschrittenen, hochgradigen AS nicht zu verbessern (Varadarajan P. et al., 2006).

Dementsprechend eingeschränkt ist die Prognose für Patienten mit hochgradiger AS, die keinen AKE erhalten. Insbesondere bei Auftreten der Kardinalsymptome Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. Die Überlebensrate für Patienten mit hochgradiger AS nach einem, fünf und zehn Jahren liegt bei 62%, 32%, und 18%. Für über 80-jährige Patienten liegt die Fünf- und Zehnjahresüberlebensrate sogar bei lediglich 21% und 7%. Auch die erwartungsgemäß häufigen Komorbiditäten dieser Patienten haben einen Einfluss auf deren Prognose. Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität sind neben hohem Alter eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), chronische Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie (Varadarajan P. et al., 2006).

1.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz und Transkatheter-aortenklappenersatz

Der niedrigen Überlebensrate konservativ behandelter Patienten mit hochgradiger AS stehen die geringe perioperative Letalität und die hohe Erfolgsrate des chirurgischen AKE gegenüber. Deshalb besteht für jüngere (<75 Jahre), symptomatische Patienten mit hochgradiger AS und geringem Risikoprofil (STS/EuroScore II <4%) nach wie vor die Indikation zum elektiven chirurgischen AKE (Vahanian A. et al., 2022). Jedoch steigt aufgrund der demographischen Entwicklung die Zahl der inoperablen Patienten mit hochgradiger AS kontinuierlich an. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, neue,

weniger invasive Therapieansätze zu entwickeln. Bereits in den 1970er Jahren wurde die Ballonvalvuloplastie als alternatives interventionelles Verfahren entwickelt. Da diese die Prognose der AS jedoch langfristig nicht verbessern kann, findet sie heute kaum noch eine Anwendung und ist als palliatives Verfahren anzusehen.

Am Charles Nicolle Hospital der Universität Rouen wurde 2002 erstmals die Transkatheterimplantation einer Aortenklappe durchgeführt (Cribier A. et al., 2002). Aufgrund der guten Ergebnisse dieses neuen Verfahrens stieg die Zahl der mittels Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) therapierten Patienten rasch an. Die Klappensysteme wurden verbessert und auch die Zahl der Zentren, an welchen die TAVI durchgeführt wird, stieg kontinuierlich an.

Die Ergebnisse von drei großen randomisierten Studien, veröffentlicht zu Beginn der 2010er Jahre, verdeutlichen, wie sich die TAVI als Therapieoption für Hochrisiko-Patienten sukzessive etablierte. Im Rahmen des Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) A trial, einer multizentrischen Studie an 358 inoperablen Patienten, konnten die Vorteile der TAVI gegenüber einer konservativen Therapie für Patienten mit hochgradiger AS aufgezeigt werden. Die 1-Jahres-Mortalität konnte in der TAVI-Gruppe um 20 Prozentpunkte gesenkt werden (30,7% in der TAVI-Gruppe gegenüber 50,7% in der konservativen Vergleichsgruppe), die Dyspnoe-Symptomatik in der TAVI-Gruppe war nach 30 Tagen, sechs Monaten und einem Jahr deutlich reduziert und auch das gute echokardiographische Ergebnis zeigte sich im 1-Jahresverlauf konstant (Leon M.B. et al., 2010). In der PARTNER B Studie konnte außerdem an 699 Patienten mit hohem Risiko-Profil die Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen AKE aufgezeigt werden. Die 30-Tage-Mortalität lag in der TAVI-

Gruppe bei 3,4% gegenüber 6,5% in der AKE-Gruppe, die 1-Jahres-Sterblichkeitsrate lag bei 24,2% bzw. 26,8% (Smith C.R. et al., 2011). Adams und Kollegen konnten sogar in einer weiteren randomisierten Studie eine Überlegenheit der TAVI gegenüber dem AKE für Patienten mit hohem Risikoprofil aufzeigen. Für 795 teilnehmende Patienten lag hier die 1-Jahres-Mortalität in der TAVI-Gruppe bei 14,2% im Vergleich zu 19,1% in der AKE-Gruppe (Adams D.H. et al., 2014).

Als im Juni 2011 die ersten Patienten für die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, war der Stand der Forschung somit: dass die TAVI zu einer signifikanten Reduzierung der Mortalität bei inoperablen Patienten mit hochgradiger AS führt und dass die TAVI in Bezug auf die kurz- bis mittelfristige Mortalität für Patienten mit hohem Risikoprofil, verglichen mit dem chirurgischen AKE, gleichwertige bis bessere Ergebnisse erzielt.

1.3 Indikationsstellung in unserer Studienkohorte

Gemäß dem damaligen Stand der Forschung, war in Indikation zur TAVI, in dem Zeitraum des Studieneinschlusses unserer Patienten, noch Hochrisikopatienten vorbehalten. Die Indikation zur TAVI wurde auch damals schon im Heart Team gestellt, welches sich mindestens aus interventionellen Kardiologen und Kardiochirurgen zusammensetzte. Die Indikation bestand bei inoperablen, symptomatischen Patienten mit hochgradiger AS. Die Diagnosekriterien für eine hochgradige AS sind gemäß der alten ESC/EATCS Leitlinie aus dem Jahr 2012 ein Druckgradient >40 mmHg und eine Klappenöffnungsfläche <1 cm². Die Indikationsstellung wurde dabei für Hochrisiko-Patienten mit einem logistischen EuroSCORE $\geq 20\%$ oder einem STS Score $>10\%$ empfohlen. Außerdem konnten

Gebrechlichkeit, eine Porzellanaorta oder thorakale Verwachsungen als Folge einer früheren Bestrahlung oder Bypass-Operation die Indikation zur TAVI auch bei einem logistischen Euroscore <20% und einem STS Score <10% rechtfertigen (Vahanian A. et al., 2012).

1.4 Transkatheter Aortenklappenimplantation

Eine gute Bildgebung zur Prozedurplanung der TAVI ist von essenzieller Bedeutung. Die transösophageale Echokardiographie dient einerseits der Validierung der AS im Sinne der Bestimmung der Aortenöffnungsfläche und andererseits einer Größenbestimmung des Aortenklappenannulus. Eine exaktere Berechnung der Anulusfläche und des Anulusdurchmessers ist mit der CT-Angiographie und Anwendung der 3mensio Software möglich. Da Fehlmessungen zu Klappenembolisationen, paravalvulären Regurgitationen oder Anulusrupturen führen können, ist eine zuverlässige Vermessung entscheidend für den prozeduralen Erfolg. Außerdem ist die CT die Methode der Wahl zur Evaluation möglicher Zugangswege.

Die TAVI kann über verschiedene Zugangswege durchgeführt werden. Die größte prozedurale Erfahrung besteht für den transfemorale und den apikalen Zugang. Zusätzlich zu diesen inzwischen etablierten Zugangswegen wurden noch der direkte aortale Zugang über eine parasternale Minithorakotomie und Zugangswege über die A. subclavia und die A. carotis communis untersucht. Heutzutage werden fast alle TAVIs über den transfemorale Zugangsweg durchgeführt.

Die transfemorale TAVI kann entweder komplett perkutan oder nach chirurgischer Freilegung der A. femoralis erfolgen. Über eine Punktion auf Höhe

des Femurkopfes mit nachfolgender Einführung einer Schleuse wird im ersten Schritt die Aortenklappe retrograd mit einem Draht passiert. Dieser Draht wird anschließend gegen einen besonders steifen Führungsdraht ausgetauscht und über diesen wird eine großkalibrige Schleuse von femoral bis in die Aorta descendens vorgeschoben. Während ein venös eingebrachter temporärer Schrittmacher für eine kurze Phase tachykarder Stimulation mit daraus resultierendem funktionellen Herzstillstand sorgt, kann eine Ballonvalvuloplastie vor der eigentlichen Prothesenimplantation durchgeführt werden. Anschließend erfolgt die Platzierung der Klappenprothese. Selbstexpandierende Prothesen können bei schlagendem Herzen durch schrittweise Freisetzung implantiert werden. Ballonexpandierbare Prothesen werden unter sogenanntem „rapid-pacing“ implantiert.

Bei der TAVI über den transapikalen Zugangsweg erfolgt zunächst eine anterolaterale Minithorakotomie im fünften oder sechsten Interkostalraum. Nach der Anlage von Tabaksbeutelnähten erfolgt die apikale Punktion. Anschließend wird ein arterieller Führungsdraht eingebracht und danach eine Schleuse antegrad über den linken Ventrikel in die Aorta ascendens vorgeschoben. Im nächsten Schritt wird analog zur transfemorale TAVI eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Anschließend wird die Klappenprothese unter Durchleuchtung positioniert und die Implantation, abhängig vom Prothesentyp, entweder durch schrittweise Freisetzung oder unter tachykarder Stimulation und Ballonexpandierung durchgeführt (Möllmann H. et al. 2013).

Aufgrund der geringeren Invasivität, ist der transfemorale Zugang die erste Wahl. Der transapikale Zugang wird gewählt, wenn zum Beispiel aufgrund von

Stenosen der Iliakalarterien der Gefäßdurchmesser zu gering für die Schleusensysteme ist.

1.5 Komplikationen des Transkatheteraortenklappenersatzes

Die Mortalitätsraten nach TAVI variierten in den ersten Jahren noch stark. In den randomisierten Studien, die zur Etablierung der TAVI als Therapieoption für Hochrisikopatienten beitrugen, ergab sich schon ein einheitlicheres Bild: So lag die 30-Tages-Mortalität hier bei 3,4% - 5% und die 1-Jahres-Mortalität bei 14,2%-30% (Adams D.H. et al., 2014; Leon M.B. et al., 2010; Smith C.R. et al., 2011). Die erste größere Metaanalyse von TAVI-Studien zeigt vermutlich ein repräsentatives Bild für das Mortalitätsrisiko von Hochrisiko-Patienten in der Etablierungsphase der TAVI. Diese basiert auf den Daten von 49 Studien mit insgesamt 16.063 Patienten. Die 30-Tage-Mortalität lag demnach bei 8,1% und die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei 20,8 (Khatri P.J. et al., 2013). Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch eine weitere Metaanalyse von TAVI-Studien aus dem Jahr 2014. Die 1-Jahres-Mortalität lag hier bei 21,6% (Giordana F. et al., 2014). Während die TAVI inzwischen auch als Therapieoption für Patienten mit einem geringen OP Risiko evaluiert wurde, zeigte sich erwartungsgemäß auch die Mortalität rückläufig. In einer Metaanalyse randomisierter Studien, welche für Patienten mit geringem OP Risiko das Outcome nach einer TAVI mit dem chirurgischen AKE verglichen, lag die 30-Tages-Mortalität in der TAVI Gruppe bei 1,8% und die 1-Jahres-Mortalität bei 8,6% (Rawasia W.F. et al., 2020).

Die Bandbreite an möglichen Komplikationen nach TAVI ist dabei groß. In der oben genannten Metaanalyse waren die häufigsten Komplikationen Herzschrittmacherimplantationen aufgrund von Arrhythmien (13,1%), vaskuläre

Komplikationen (10,4%), dialysepflichtiges Nierenversagen (4,9%) und Apoplex (2,9%). Eine paravalvuläre Regurgitation trat in 4,5% der Fälle auf. Klappenembolisationen (1,3%), Myokardinfarkte (1,1%) und Obstruktionen der Koronararterien (0,8%) traten deutlich seltener auf. Der Umstieg zu einer offenen chirurgischen OP mit Sternotomie wurde in 1,2% der Fälle notwendig (Khatri P.J. et al., 2013).

Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in 4,9% der Fälle verdeutlicht bereits welchen Einfluss ein akutes Nierenversagen (ANV) nach TAVI auf die Prognose der Patienten hat. Dabei variierte die Häufigkeit des ANV in den unterschiedlichen Studien teils noch sehr stark und lag bei 8%-38% (Arsalan M. et al., 2016; Gargiulo G. et al., 2015; Giordana F. et al., 2014; Takagi H. et al., 2013).

1.6 Transkatheter Aortenklappenimplantation und akute Nierenschädigung

Die Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer TAVI ist nicht nur aufgrund ihrer Häufigkeit von großer Relevanz, denn das postinterventionelle ANV gilt als starker Prädiktor der kurz- und mittelfristigen Mortalität. So verfünffachte ein ANV nach TAVI das Risiko der Krankenhausmortalität (OR 5,09) und verdreifachte das Risiko der 1-Jahres-Mortalität (OR 3,27) (Gargiulo G. et al., 2015). Ein ANV höheren Grades verschlechtert die Prognose dabei erwartungsgemäß noch deutlicher. So lag in einer weiteren Studie bei ANV Grad ≥ 2 die OR für die 30-Tages-Mortalität sogar bei 18 und bei ANV Grad 3 für die 1-Jahres-Mortalität bei 6,8 (Giordana F. et al., 2014).

Ursächlich für die Entstehung eines ANV nach TAVI können verschiedene Faktoren sein. Als eine Ursache werden die kurzen Phasen tachykarder

Schrittmacherstimulation und die damit einhergehende systemische Hypotension vermutet. Auch der Zusammenhang zwischen der Verwendung von Kontrastmitteln und der Entstehung des ANV als sogenannte Kontrastmittelneuropathie ist in der interventionellen Kardiologie bekannt. Außerdem könnten durch Schleusen- und Klappensysteme gelöste Verkalkungen zu Embolisationen und tubulärer Ischämie führen. Ferner besteht ein Zusammenhang zwischen der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Entstehung des postinterventionellen ANV. Somit ist die Transfusion von EKs einer der wichtigsten Prädiktoren des ANV nach einer TAVI. Weitere Prädiktoren sind die arterielle Hypertonie und die COPD (Bagur R. et al., 2010; Nuis R.-J. M. et al, 2011).

1.7 Das akute Nierenversagen

Das ANV ist eine sehr heterogene Erkrankung. Deshalb gab es lange keine einheitliche Klassifikation und eine Vielzahl an Termini zur Beschreibung des ANV. Trotz der abweichenden Bedeutung wird der Begriff „ANV“ in der deutschsprachigen Literatur weitestgehend synonym mit dem englischen Ausdruck „acute kidney injury/impairment“ (AKI) verwendet (Bienholz A. et al., 2016). Die „Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO)“-Leitlinie unterteilt das ANV dabei anhand von Anstieg des Serumkreatinins und anhand der Urinausscheidung in die RIFLE Kriterien (s. Tabelle 1): Risk (Risiko), Injury (Schädigung), Failure (Versagen), Loss (Verlust) und End-Stage Renal Disease (terminales Nierenversagen) (KDIGO Acute Kidney injury Work Group, 2012). Somit umfasst das ANV symptomlose Verläufe mit lediglich geringem Anstieg der

Nierenretentionsparameter bis hin zu lebensbedrohlichen Verläufen, die eine Nierenersatztherapie notwendig machen.

Tabelle 1: Die RIFLE-Kriterien des akuten Nierenversagens

	Serumkreatinin/GFR	Urinausscheidung
Risk	Kreatininanstieg um 50% oder GFR-Abfall von > 25%	Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für > 6 h
Injury	Kreatininanstieg um 100% oder GFR-Abfall von > 50%	Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für > 12 h
Failure	Kreatininanstieg um 200% oder GFR-Abfall von > 75%	Urinausscheidung < 0,3 ml/kg/h für > 24 h oder Anurie > 12h
Loss	Persistierendes Nierenversagen = kompletter Verlust der Nierenfunktion für > 4 Wochen	
ESKD	terminales Nierenversagen = kompletter Verlust der Nierenfunktion für > 3 Monate	

Um die Ergebnisse von klinischen TAVI-Studien besser vergleichen zu können, formulierte das Valve Academic Research Consortium (VARC) standardisierte Kriterien für klinische Endpunkte. Nach dem VARC-2 consensus document wird das ANV nach den AKI Network (AKIN)-Kriterien eingeteilt (s. Tabelle 2) und bis zu sieben Tage nach einer TAVI als postinterventionelles ANV

Tabelle 2: Die AKIN-Klassifikation (VARC 2) der akuten Nierenschädigung

<p>Grad 1</p> <p>Kreatininanstieg um 50 – 99% oder um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ mmol/l) oder Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für > 6 h</p> <p>Grad 2</p> <p>Kreatininanstieg um 100 – 199% oder Urinausscheidung < 0,5 ml/kg/h für > 12 h</p> <p>Grad 3</p> <p>Kreatininanstieg um $\geq 200\%$ oder ein Kreatinin von ≥ 4 mg/dl (≥ 354 mmol/l) mit einem akuten Anstieg von mindestens 0,5 mg/dl (44 mmol/l) oder Urinausscheidung < 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 h oder Anurie ≥ 12h oder sobald eine Nierenersatztherapie notwendig wird</p>

Der jeweilige Kreatininanstieg muss innerhalb von 48 h auftreten.

diagnostiziert (Kappetein A.P. et al., 2012).

Dabei orientiert sich die AKIN-Klassifikation an den RIFLE-Kriterien und nimmt nur geringe Modifikationen vor. Grad 1 – 3 der AKIN-Klassifikation entsprechen den RIFLE-Kriterien R, I und F. Grad 1 der AKIN-Klassifikation wird jedoch, im Gegensatz zu dem Kriterium R, bereits bei einem Kreatininanstieg von $\geq 0,3$ mg/dl erreicht, selbst wenn dies nicht einem Kreatininanstieg von 50% entspricht. Außerdem legt die AKIN-Klassifikation einen Zeitrahmen von 48 h für den jeweiligen Kreatininanstieg fest und klassifiziert das ANV als Grad 3, sobald eine Nierenersatztherapie notwendig wird. Diese Unterschiede zwischen den RIFLE-Kriterien und der AKIN-Klassifikation betreffen jedoch nur eine begrenzte Anzahl von Patienten. Bagshaw S. et al. verglichen die RIFLE und AKIN Kriterien auf Grundlage der Daten von 120.123 schwerkranken Patienten und fanden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sensitivität und Vorhersagekraft der beiden Klassifikationen. Nach den RIFLE-Kriterien erfüllten 36,1% der Patienten innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme auf die Intensivstation die ANV-Kriterien, nach der AKIN-Klassifikation dagegen 37,1%. Das Risiko für die Krankenhaussterblichkeit verdreifachte sich für Patienten welche die ANV-Kriterien erfüllten (OR für RIFLE-Kriterien 3,29 gegenüber OR für AKIN-Kriterien 3,13) (Bagshaw S. et al., 2008). Somit müssen die unterschiedlichen Definitionen der Kriterien des ANV beim Vergleich von Studien, die sich entweder der RIFLE-Kriterien oder der AKIN-Kriterien bedienen zwar berücksichtigt werden, machen dies jedoch nicht grundsätzlich unmöglich.

Die Festlegung auf einheitliche Kriterien zur Definition des ANV vereinfachte die Untersuchung der Epidemiologie des ANV. In einer Studie von Uchino S. et al. erfüllten 18% von 20 126 Patienten, die sich für mindestens 24

Stunden in stationärer Behandlung befanden, die RIFLE-Kriterien des ANV. Dabei fanden sich 9,1% in der Risk-Kategorie, 5,2% in der Injury-Kategorie und 3,7% in der Failure-Kategorie wieder (Uchino S. et al., 2006). In der Intensivmedizin tritt das ANV erwartungsgemäß sogar noch häufiger auf. So erfüllten in großen multizentrischen Studien 17,5 – 18,1% der Patienten, die sich in intensivmedizinischer Behandlung befanden, Grad I der AKIN-Kriterien, 2,4 – 10,1% Grad II und 2 – 8,9% Grad III. In der Summe konnte somit bei 22 – 37% der Patienten ein ANV gemäß der AKIN-Kriterien festgestellt werden (Bagshaw S. et al., 2008; Thakar C. et al., 2009).

Populationsbasierte Studien zur Inzidenz des ANV gibt es bisher nur wenige. Ali et al. untersuchten in der bisher größten populationsbasierten Studie anhand der RIFLE-Kriterien die Inzidenz des ANV im schottischen Grampian. Basierend auf einer Population von 523 390 ermittelten sie eine jährliche Inzidenz 2147 pro Million Einwohner oder 0,21%. Jedoch bedurften nur 9,5% der Patienten mit ANV einer intensivmedizinischen Behandlung (Ali T. et al., 2007). Das ANV ist somit auch außerhalb der Intensivmedizin von großer epidemiologischer Bedeutung.

Doch das ANV ist nicht nur aufgrund seiner Inzidenz von großer Bedeutung. Die hohe Relevanz für die Intensivmedizin ergibt sich vielmehr aus der hohen mit dem ANV assoziierten Mortalität. So konnten zum Beispiel Uchino et al. einen nahezu linearen Anstieg der Krankenhaussterblichkeit in Abhängigkeit des Schweregrads des ANV anhand der RIFLE-Kriterien aufzeigen. Die Sterblichkeit lag bei normaler Nierenfunktion bei 4,4% und stieg mit den RIFLE-Kriterien Risk auf 15,1%, Injury auf 29,2% und Failure auf 41,1% (Uchino S. et al., 2006). Ferner ist inzwischen gut belegt, dass „die Patienten an ANV

sterben und nicht einfach nur mit ANV“ (Singbartl K. et al., 2012, *Kidney International* 81 S. 819). Egal ob nach den RIFLE- oder den AKIN-Kriterien klassifiziert, vervielfacht sich die Mortalität bei ANV deutlich (OR für die RIFLE-Kriterien Risk 2,1 - 2,5, Injury 3,3 – 5,4, Failure 3,9 – 10,1; OR für die AKIN-Klassifikation Grad I 2,2 – 2,5, Grad II 4,2 – 6,1, Grad III 5,2 – 8,6) (Bagshaw S. et al., 2008; Thakar C. et al., 2009; Uchino S. et al., 2006).

Neben der Krankenhaussterblichkeit ist auch die Langzeit-Mortalität nach ANV erhöht. In einer Meta-Analyse zeigten Coca und Kollegen, dass sich das relative Risiko für die Langzeit-Mortalität nach ANV mehr als verdoppelt (RR 2,59). Und auch das relative Risiko für das Auftreten einer Myokardischämie verdoppelt sich (RR 2,05) (Coca S. et al., 2009).

1.8.1 Nierenfunktionsparameter - Kreatinin

Wie bereits den Klassifikationen des ANV zu entnehmen ist, basiert die Diagnostik einer Nierenfunktionseinschränkung hauptsächlich auf der Bestimmung des Serumkreatinins.

Kreatinin ist ein Polypeptid und Stoffwechselprodukt. Es entsteht in einer spontanen, irreversiblen Reaktion aus Kreatin oder Phosphokreatin im Muskelgewebe. Die Bildung erfolgt relativ konstant. Circa 2% des gesamten Körperkreatins werden täglich in Kreatinin transformiert. Somit korreliert das Serumkreatinin direkt mit der Muskelmasse und die tägliche Bildung des Kreatinins bleibt relativ konstant, solange die Muskelmasse konstant bleibt (Spencer K., 1986).

Nach der Bildung diffundiert Kreatinin in den Blutkreislauf und wird renal frei filtriert, bei sehr hohen Plasmawerten zunehmend auch tubulär aktiv

sezerniert. Somit weist das Kreatinin einige Eigenschaften auf, welche eine Abschätzung der Nierenfunktion über den Plasmaspiegel ermöglichen: Es wird konstant gebildet und komplett renal eliminiert. Mit Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) steigt somit das Serumkreatinin und dieses eignet sich als guter Biomarker für die Nierenfunktion (Moran S.M. et al., 1985; Perrone R.D. et al., 1992; Spencer K., 1986).

Jedoch weist Kreatinin auch einige limitierende Faktoren in seiner Eigenschaft als Nierenfunktionsmarker auf. So ist seine Konzentration zum Beispiel abhängig von der Muskelmasse. Alter, Geschlecht und Änderungen des Muskelmetabolismus, aufgrund von Krankheit oder Änderungen der Ernährung, wirken sich somit direkt auf die Bildung von Kreatinin aus (Perrone R.D. et al., 1992). Des Weiteren führt eine akute Verschlechterung der GFR zunächst nur zu einem langsamen Anstieg des Serumkreatininspiegels. Zu erklären ist dies mit der, durch das ANV bedingten, Zunahme des Verteilungsvolumens (Moran S.M. et al., 1985). Prinzipiell zeigt sich ein Anstieg des Serumkreatinins erst ab einer Einschränkung der GFR von über 50%. Eine beginnende Niereninsuffizienz kann somit bei normwertigen Kreatininwerten nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem führt die vermehrte tubuläre Sekretion von Kreatinin bei ansteigenden Serumwerten als Folge einer Glomerulopathie zu einer Überschätzung der GFR (Perrone R.D. et al., 1992; Shemesh O. et al., 1985). Somit weist Kreatinin Schwächen sowohl bei der Detektion einer beginnenden Niereninsuffizienz, als auch beim Nachweis eines ANV auf.

1.8.2 Nierenfunktionsparameter – Cystatin C

Cystatin C ist ein nicht glykosyliertes Polypeptid aus der Cystatin Familie der Cysteinproteinase Inhibitoren. Es wird in nahezu allen kernhaltigen Zellen in einer konstanten Rate gebildet (Barrett A.J. et al., 1984). Cystatin C wird renal eliminiert. Es wird in den Glomeruli frei filtriert, in geringen Maßen auch tubulär sezerniert und sodann in den Tubuli reabsorbiert und abgebaut.

Inflammatorische Prozesse scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Cystatin C Bildung zu haben (Abrahamson M. et al., 1990) oder den Cystatin C Spiegel im Serum signifikant zu erhöhen (Grubb A. et al., 2011). Aufgrund des geringen Molekulargewichts von 13kD und der konstanten Bildungsrate von Cystatin C wird davon ausgegangen, dass der Serumspiegel des Cystatin C fast ausschließlich von der GFR abhängt (Kyhse-Anderson J. et al., 1994; Newman D.J. et al., 1995).

Die gute Funktion von Cystatin C als Marker der GFR ist im Allgemeinen anerkannt. Zahlreiche Studien konnten eine Überlegenheit von Cystatin C gegenüber Kreatinin bei der Berechnung der GFR nachweisen. Mit Hilfe des Serum Cystatin C lässt sich die GFR genauer berechnen und diese Methode ist sensitiver für geringgradige Veränderungen der GFR (Dharnidharka V.R. et al., 2002; Kyhse-Anderson J. et al., 1994; Newman D.J. et al., 1995).

Auch für kardiochirurgische Patient konnte eine größere Genauigkeit bei der Berechnung der GFR basierend auf dem Serum Cystatin C im Vergleich zu Serumkreatinin aufgezeigt werden (Bronden B. et al., 2011). Außerdem könnte Cystatin C bei der präoperativen Risikostratifizierung und der postoperativen Diagnose bei AKI nach TAVI hilfreich sein (Johansson M. et al., 2014).

1.8.3 Nierenfunktionsparameter - Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocalin

Neben den aufgeführten Nierenfunktionsparametern sind Biomarker von Interesse, die nicht lediglich einen Aufschluss über die Nierenfunktion geben, sondern vielmehr eine tatsächliche Nierenschädigung anzeigen können. Deshalb wurde und wird nach einem Biomarker gesucht, der eine akute Nierenschädigung nachweist, z.B. der Rolle der Troponine in der Diagnostik der akuten Myokardschädigung entsprechend. Als vielversprechendster Marker kann diesbezüglich momentan das Neutrophilengelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL) gelten (Devarajan P., 2010).

Humanes NGAL, mit einem Molekulargewicht von 25kD, gebunden an Matrix Metalloproteinase-9 wurde erstmals in neutrophilen Granulozyten nachgewiesen (Kjeldsen L. et al., 1993). Siderophonen, kleine Eisen bindende Moleküle, sind die wichtigsten Liganden von NGAL. Über die Komplexbildung mit Siderophonen spielt NGAL eine wichtige Rolle bei verschiedenen Prozessen: So bindet NGAL Siderophonen, welche von Bakterien zur Eisengewinnung synthetisiert werden, verhindert dadurch die Eisenbindung und wirkt somit bakteriostatisch. Außerdem vermittelt NGAL einen Eisentransport von extrazellulär nach intrazellulär und bindet hier an eukaryote Siderophonen. Diese wiederum scheinen eine entscheidende Rolle für die Zellproliferation und Zelldifferenzierung verschiedener Epithelienzellen zu spielen und NGAL somit die Rolle eines Wachstumsfaktors zu übernehmen (Schmidt-Ott K.M. et al., 2007).

NGAL wird nur in sehr geringer Rate in verschiedenen Epithelien gebildet. Bei epithelialen Schädigungen der Nieren, des Kolons, der Leber und der Lunge

wird es jedoch vermehrt gebildet. Bei der akuten Nierenschädigung spielt NGAL sodann, über oben aufgeführte Mechanismen, eine nephroprotektive Rolle.

In Tierversuchen zeigte sich NGAL als eines der am meisten hochregulierten Gene im Rahmen eines ANV. Folglich ist NGAL im Tierversuch eines der am meisten synthetisierten Proteine in der Niere nach ischämischer oder nephrotoxischer ANV. Mehrere Studien konnten im Tierversuch ein Anstieg des NGAL im Urin unmittelbar nach einer Nierenschädigung nachweisen (Devarajan P., 2010).

NGAL wurde auch in mehreren prospektiven klinischen Studien als prognostischer Nierenmarker untersucht. Eine der vielversprechendsten Studien untersuchte NGAL im Urin und Serum bei Kindern nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen. Bei 28% der Kinder trat gemäß dem Serumkreatinin nach ein-drei Tagen ein ANV auf. Das NGAL dagegen stieg in der ANV-Gruppe im Urin von 1,6 µg/L präoperativ auf 147 µg/L zwei Stunden postoperativ und im Serum von 3,2 µg/L präoperativ auf 61 µg/L zwei Stunden postoperativ während es in der Gruppe ohne ANV kaum anstieg. In dieser Studie war der NGAL Spiegel im Urin und Blut zwei Stunden postoperativ sensitiv, spezifisch und prädiktiv für ein ANV (Mishra J. et al., 2005).

Auch für erwachsene Patienten in der Kardiologie/Herzchirurgie konnten postoperativ signifikant höhere NGAL Spiegel nachgewiesen werden, wenn diese ein ANV entwickelten (Liebetrau C. et al., 2013; Wagener G. et al., 2006). NGAL scheint somit ein vielversprechender Biomarker, der eine tatsächliche Nierenschädigung anzeigen kann.

1.9 Zielsetzung

Ein ANV geht mit einer Verschlechterung der Prognose für Hochrisiko-TAVI-Patienten einher. Kreatinin hat diagnostische Schwächen im Hinblick auf die Detektion des ANV, insbesondere in den ersten Stunden nach der Nierenschädigung. Ziel dieser Arbeit ist es Cystatin C und NGAL als Biomarker des ANV für TAVI-Patienten zu evaluieren und den Einfluss eines ANV auf die Prognose der Patienten zu untersuchen.

2. Methoden

2.1 Patienten

Einschlusskriterium für die Studienteilnahme war eine elektive TAVI. Sämtliche Patientin, die zwischen Juni 2011 und Mai 2015 an der Kerckhoffklinik Bad Nauheim eine TAVI erhielten, wurden spätestens am Vortag des Eingriffs in einem persönlichen Gespräch über den Ablauf der Studie und deren Ziele informiert. Patienten, die der Studienteilnahme zustimmten, wurden nach schriftlicher Dokumentation der Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Einziges Ausschlusskriterium war die fehlende Einwilligung.

Mit dem Studieneinschluss wurden die klinischen Daten der Patienten erfasst. Unter anderem wurden Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Vorerkrankungen, kardiale Interventionen in der Vorgeschichte und das NYHA Stadium der Patienten in unserer Datenbank dokumentiert. Vor dem Eingriff erhielten sämtliche Patienten eine Echokardiographie, Koronar- und CT-angiographie.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Justus Liebig Universität Gießen genehmigt (AZ 199/15).

2.2 Studienablauf

Um Cystatin C und NGAL als Biomarker zu untersuchen erfolgten vor dem Eingriff sowie 4, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI venöse Blutentnahmen.

Die TAVI erfolgte dabei, wie zuvor beschrieben, entweder über den transfemorale oder den transapikale Zugang sowohl mit selbst- als auch ballonexpandierenden Prothesen.

Zu Erfassung des postinterventionellen Verlaufes erfolgten 12 Monate nach der TAVI telefonische Interviews mit den Patienten, ihren Angehörigen oder deren Hausärzten.

2.3 Endpunkte

Primärer Endpunkt dieser Arbeit ist das Auftreten des ANV. Die Definition und Stadieneinteilung des ANV erfolgt dabei gemäß dem VARC-2 Konsensus Dokument nach den AKIN Kriterien. Sekundärer Endpunkt ist die 30-Tages- sowie die 1-Jahres-Mortalität.

2.4 Laborchemische Messungen

Die venösen Blutproben wurden unmittelbar nach der Abnahme zentrifugiert, abpipettiert und bei -80°C bis zur Messung eingefroren. Die eingefrorenen Proben wurden erstmals zur Bestimmung der Cystatin C und NGAL Spiegel aufgetaut. Die Messung sämtlicher Proben erfolgte in einem Auftrag.

Die Messung des Cystatin C Spiegels erfolgte an einem ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) mit dem particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) und mit ARCHITECT cystatin C latex-enhanced Reagenzien. Die Detektionsgrenze dieses Assays liegt bei 0,05mg/L. Der Variationskoeffizient beträgt 5,0% bei Konzentrationen von 1,0 mg/L. Laut Herstellerangaben liegt der Normwert dieses Assays für 50-jährige Patienten bei 0,40-0,99 mg/L.

Die NGAL Messung erfolgte an einem ARCHITECT i2000CR analyzer mit einem chemiluminescent microparticle immunoassay. Die Detektionsgrenze

dieses Assays liegt bei 0,7-1,0 ng/ml und NGAL Konzentrationen bis 1500 ng/ml können gemessen werden. Der Variationskoeffizient beträgt 10%.

2.5 Statistische Analysen

Patienten, welche gemäß der AKIN Klassifikation ein ANV entwickelten, wurden entsprechend der ANV-Gruppe zugeordnet. Die restlichen Patienten bildeten die Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit und die Mittelwerte, inklusive der Standardabweichung, von Vorerkrankungen und demographischen Faktoren und deren p-Wert wurden mit Hilfe von Chi-Quadrat-Test und Wilcoxon-Test berechnet. Die Mittelwerte von NGAL und Cystatin C Konzentrationen zu allen bestimmten Zeitpunkten wurden für die ANV- sowie die Kontrollgruppe berechnet. Die Unterschiede der NGAL und Cystatin C Konzentrationen der ANV-Gruppe und der Kontrollgruppe wurden mit Hilfe von linearen gemischten Modellen verglichen, nachdem diese bezüglich ihrer Baseline NGAL/Cystatin C Werte und ihres Mortalitätsrisikos (berechnet mit dem STS Rechner) korrigiert wurden.

Zur Mehrebenenanalyse wurden zwei eigenständige lineare Random-Intercept-Modelle erstellt um den Einfluss der postoperativen NGAL und Cystatin C Werte bezüglich des ANV zu ermitteln. Dabei waren der maximale postoperativ bestimmte Wert (je nach Modell NGAL oder Cystatin C), der Zeitpunkt des maximalen postoperativen Wertes (4, 24, 48 oder 72 h postoperativ) und das mit STS berechnete Mortalitätsrisiko die unabhängigen Variablen und die maximale relative Änderung des Serumcreatinins die abhängige Variable. Der maximale NGAL/Cystatin C Wert und der STS Score wurden anhand kubischer Splines Funktionen errechnet.

Auf ähnliche Weise wurde der Einfluss der NGAL und Cystatin C Werte auf ein frühes postoperatives ANV (innerhalb von 72 h) untersucht. Zur Regressionsanalyse wurden zwei eigenständige logistische Regressionsmodelle mit dem frühen postoperativen Nierenversagen als abhängiger Variabler erstellt. Der maximale postoperative NGAL/Cystatin C Wert, der Zeitpunkt des maximalen postoperativen Wertes (4, 24, 48 oder 72 h postoperativ) und der STS-Score waren die unabhängigen Variablen. Der maximale NGAL/Cystatin C Wert und der STS-Score wurden erneut anhand kubischer Splines Funktionen errechnet.

Der Effekt des ANV auf die 30-Tages- und die 1-Jahres-Mortalität wurde mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse und dem Cox'schen Regressionsmodell ermittelt, jeweils nach dem STS-Score korrigiert.

Sämtliche Analysen wurden mit der SAS Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer

Tabelle 3: Die erhobenen Merkmale der 483 Studienteilnehmer

Präoperativer Status	Kontrollgruppe n=373 (77.2%)	ANV-Gruppe n=110 (22.8%)	p
Demographische Eigenschaften			
Alter, in Jahren, Mittelwert (SD)	82.0(5.8)	84.0(5.2)	<.01
Frauenanteil	192 (51.5%)	63 (57.3%)	0.28
Body Mass Index, kg/m ² , Mittelwert (SD)	27.7(5.2)	27.7(5.3)	0.82
Risikofaktoren			
Diabetes Mellitus	122 (32.7%)	40 (36.4%)	0.48
Serumkreatinin, mg/dL, Mittelwert (SD)	1.2 (0.5)	1.3 (0.7)	0.04
eGFR, mL/min/1.73 m ² , Mittelwert (SD)	65.9 (27.2)	57.8 (26.5)	<.01
COPD	79 (21.2%)	22 (20.0%)	0.79
Koronare Herzkrankheit	235 (63.3%)	72 (65.5%)	0.64
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	85 (22.8%)	29 (26.4%)	0.44
Arterielle Hypertonie	359 (96.3%)	105 (95.5%)	0.71
Mortalitätsrisiko nach STS Rechner, %, Mittelwert (SD)	6.4 (4.2)	8.1 (5.7)	<.001
Interventionen in der Vorgeschichte			
Z.n. PCI	149 (40.0%)	46 (41.8%)	0.73
Z.n. ACVB	77 (20.6%)	14 (12.7%)	0.06
Z.n. Aortenklapenersatz	10 (2.7%)	1 (0.9%)	0.27
Päoperativer kardialer Status			
NYHA			0.17
1	3 (0.8%)	1 (0.9%)	
2	36 (9.7%)	4 (3.6%)	
3	287 (76.9%)	94 (85.5%)	
4	47 (12.6%)	11 (10.0%)	
Z.n. Myokardinfarkt	69 (18.5%)	22 (20.0%)	0.72
Z.n. Apoplex	55 (14.8%)	16 (14.6%)	0.96
Vorhofflimmern päoperativ	53 (14.2%)	19 (17.3%)	0.43
Kardiale Dekompensation	129 (34.6%)	39 (35.5%)	0.87
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %, Mittelwert (SD)	54.0 (13.3)	54.7 (12.7)	0.83
Ergebnisse:			
ANV postoperativ			<.0001
Kein	373 (100%)	0 (0.0%)	
Grad 1	N/A	52 (47.3%)	
Grad 2	N/A	27 (24.5%)	
Grad 3	N/A	31 (28.2%)	
Maximaler relativer Kreatininanstieg, Mittelwert (SD)	1.1 (0.2)	1.9 (0.7)	<.0001
Maximaler NGAL Konzentrationsanstieg, Mittelwert (SD)	+52 (72)	+129 (122)	<.0001
Maximaler Cystatin C Konzentrationsanstieg, Mittelwert (SD)	+0.2 (0.4)	+0.6 (0.5)	<.0001

Zwischen Juni 2011 und Mai 2015 wurden 483 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 83,0 Jahren (IQR 79,3 – 86,2). 52,8% der Patienten waren weiblich und der mittlere STS-Score lag bei $7,0 \pm 4,7$. 110 (22,8%) dieser Patienten entwickelten ein ANV gemäß der AKIN Klassifikation. Dabei trat in 52 Fällen (47,3%) ein ANV Stadium 1, in 27 Fällen (24,5%) ein ANV Stadium 2 und in 31 Fällen (28,2%) ein ANV Stadium 3 auf. Die Patienten in der ANV-Gruppe waren älter ($84,0 \pm 5,2$ vs. $82,0 \pm 5,8$; $p < 0,01$), hatten präoperativ eine schlechtere Nierenfunktion mit niedrigerer GFR ($58 \pm 27 \text{ ml/min/1,73m}^2$ vs. $66 \pm 27 \text{ ml/min/1,73m}^2$; $p < 0,01$) und höheren Kreatinin Konzentrationen ($1.33 \pm 0.69 \text{ mg/dL}$ vs. $1.16 \pm 0.51 \text{ mg/dL}$; $p = 0.04$) und hatten einen höheren STS-Score ($8,1 \pm 5,7\%$ vs. $6,4 \pm 4,2\%$; $p < 0,001$). Bezüglich aller weiteren untersuchten Merkmale (Geschlecht, NYHA Stadium, kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiovaskuläre Interventionen in der Vorgeschichte) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 3).

3.2 Der Einfluss des akuten Nierenversagens auf die Mortalität

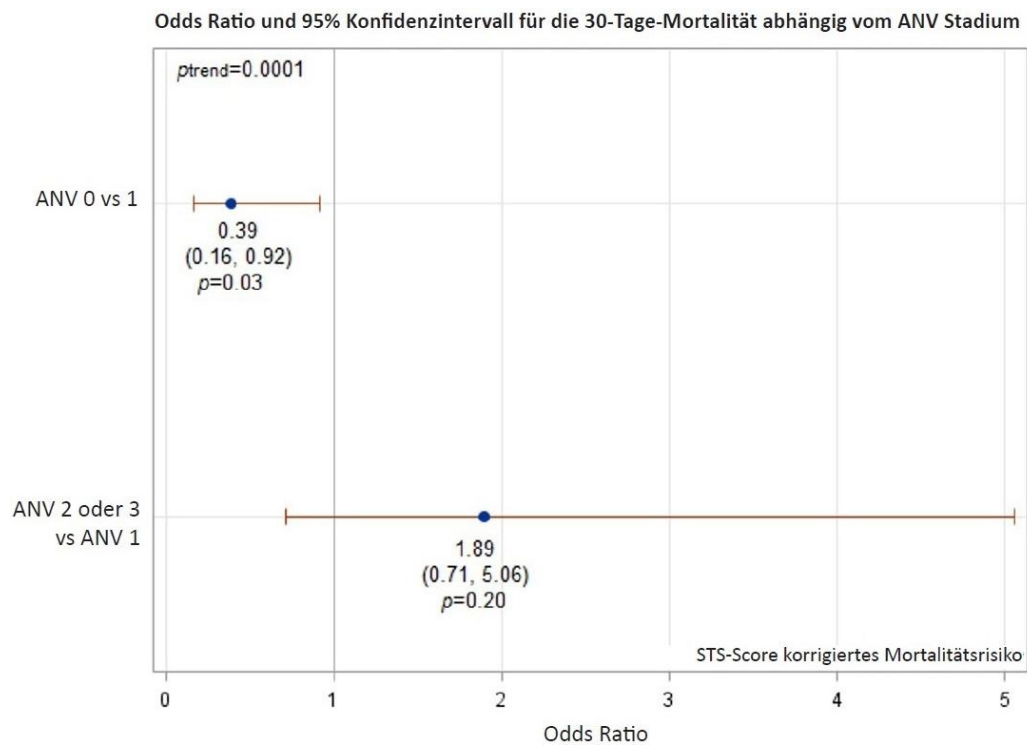
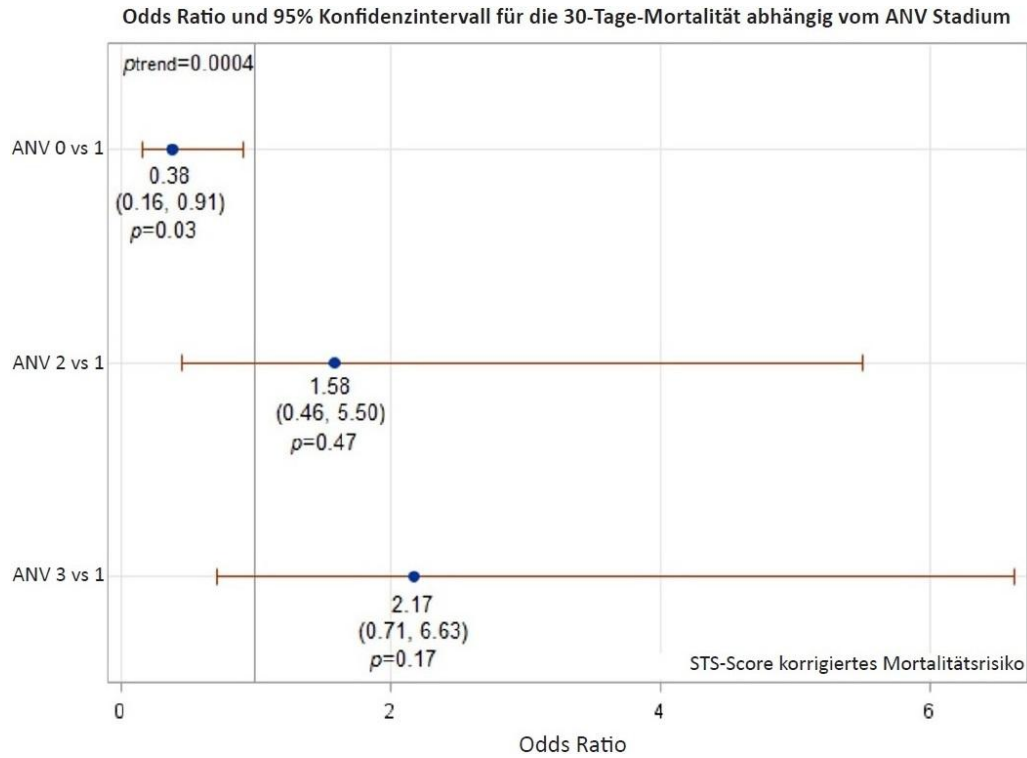
Tabelle 4: Mortalitätsrisiko

Ergebnisse:	Kontrollgruppe	ANV-Gruppe	<i>p</i>
30-Tages-Mortalität (n=34/482, 7.1%)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	
Nicht korrigiert	REF	7.5 (3.6, 15.7)	<.0001
STS-Score korrigiertes Mortalitätsrisiko	REF	7.1 (3.4, 15.2)	<.0001
1-Jahres-Mortalität (n=89/471, 18.9%)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	
Nicht korrigiert	REF	3.6 (2.4, 5.5)	<.0001
STS-Score korrigiertes Mortalitätsrisiko	REF	3.3 (2.1, 5.0)	<.0001

Die 30-Tages-Mortalität aller Patienten lag bei 7,1% (n=34/482). Nach Korrektur

für den STS-Score ergab sich für die ANV-Gruppe ein 7,1-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) (s. Tabelle 4).

Graphik 1: Das ANV als Prognosefaktor des Mortalitätsrisikos nach TAVI



Die 1-Jahres-Mortalität betrug 18,9% (n=89/471) und das STS-Score korrigierte Mortalitätsrisiko war für die ANV-Gruppe um das 3,3-fache erhöht (p<0,0001). Ein ANV höheren Grades scheint tendenziell mit einem höheren Mortalitätsrisiko einherzugehen. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant (Graphik 1).

3.3 Die Biomarker

Tabelle 5: Biomarkerkonzentrationen und Konzentrationsunterschiede im postoperativen Verlauf

Biomarker	Prä-OP	4 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP	72 h post-OP
NGAL (mg/dL)					
Nicht korrigiert					
Kontrollgruppe, Mittelwert±SD	151±74	150±85	170±95	176±95	176±85
ANV-Gruppe, Mittelwert±SD	172±81	188±110	216±125	250±130	230±99
Konzentrationsunterschiede* (95%CI)	14 (-5, 33)	28 (15, 40)	41 (21, 60)	64 (41, 86)	68 (51, 86)
<i>p</i> -Wert	0.15	.0001	<.0001	<.0001	<.0001
Cystatin C (mg/L)					
Nicht korrigiert					
Kontrollgruppe, Mittelwert±SD	1.7±0.6	1.6±0.6	1.6±0.6	1.7±0.6	1.7±0.6
ANV-Gruppe, Mittelwert±SD	1.8±0.6	1.7±0.6	1.8±0.6	2.0±0.7	2.2±0.7
Konzentrationsunterschiede* (95% CI)	.04 (.03, .05)	.07 (.01, .13)	.24 (.16, .32)	.37 (.27, .46)	.58 (.47, .69)
<i>p</i> -Wert	<.0001	0.03	<.0001	<.0001	<.0001

*Im Vergleich zur präoperativen Konzentration, für STS Score korrigiert.

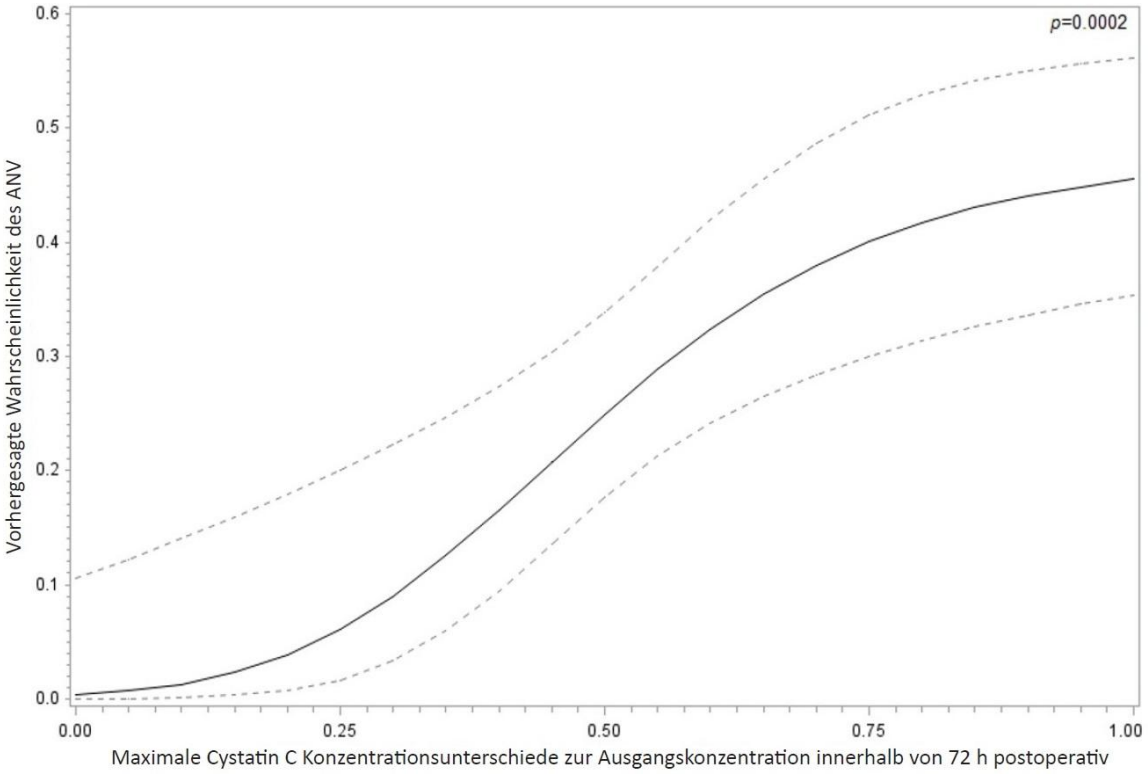
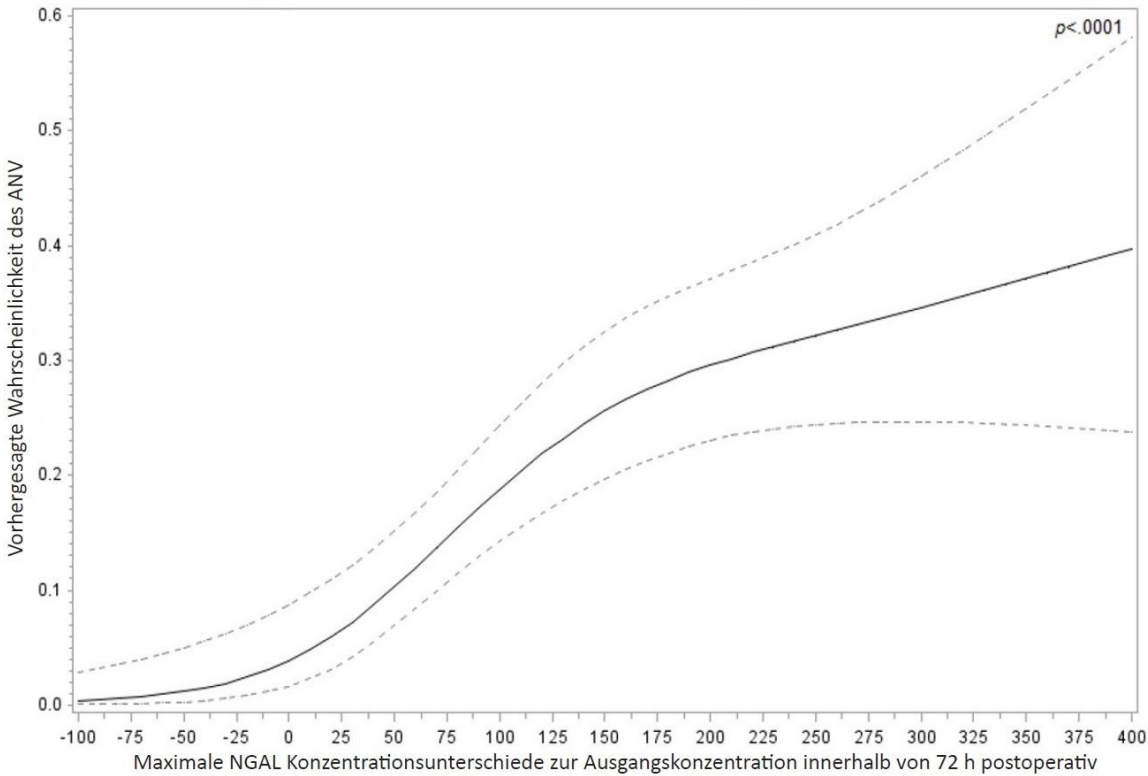
Sowohl die NGAL als auch die Cystatin C Konzentrationen zeigten sich unmittelbar postoperativ (4h) zunächst leicht rückläufig und stiegen im weiteren Verlauf in beiden Gruppen an (Tabelle 5). Die Level der NGAL und Cystatin C Konzentrationen waren in der ANV-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Dabei zeigten sich signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen dem

maximalen postoperativen Wert und der Baseline-Konzentration von Kreatinin, NGAL und Cystatin C zwischen der ANV-Gruppe und der Kontrollgruppe: Kreatinin $1,94 \pm 0,67$ mg/dL vs. $1,08 \pm 0,24$ mg/dL ($p < 0.0001$), NGAL 129 ± 122 ng/mL vs. 52 ± 72 ng/mL ($p < 0.0001$) und Cystatin C $0,58 \pm 0,53$ mg/L vs. $0,15 \pm 0,39$ mg/L ($p < 0.0001$).

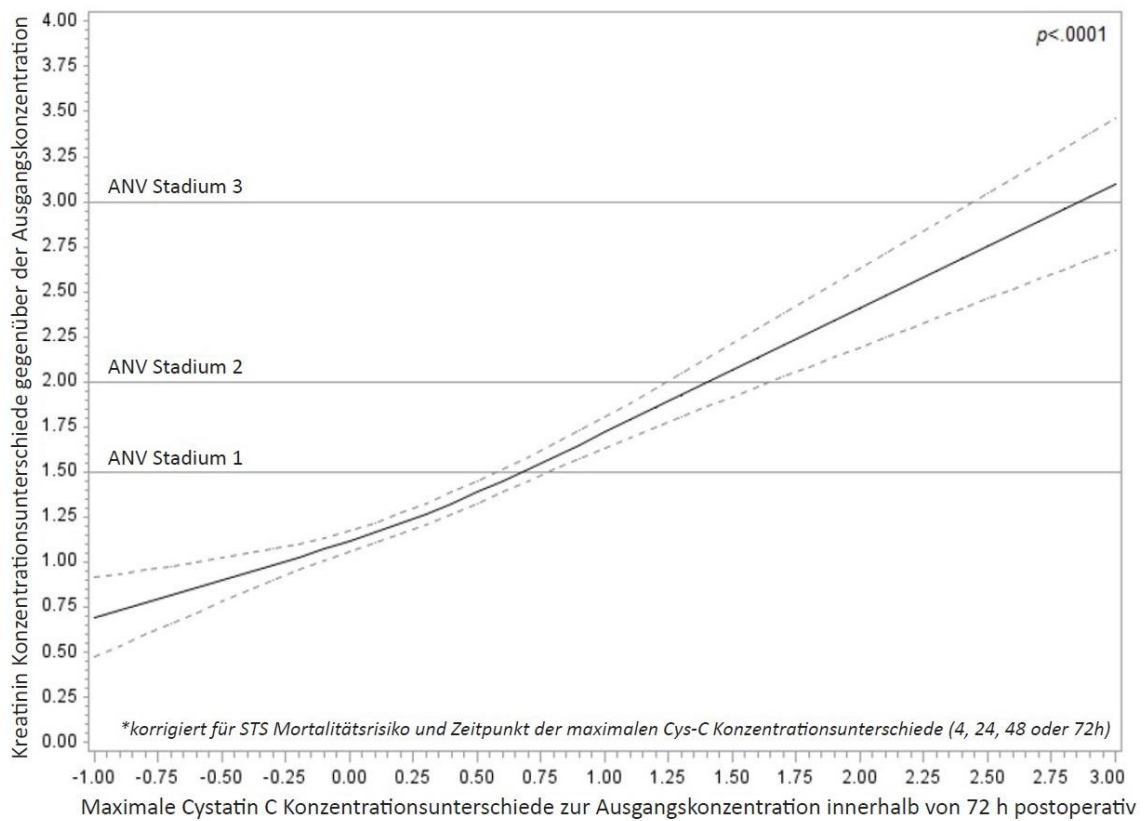
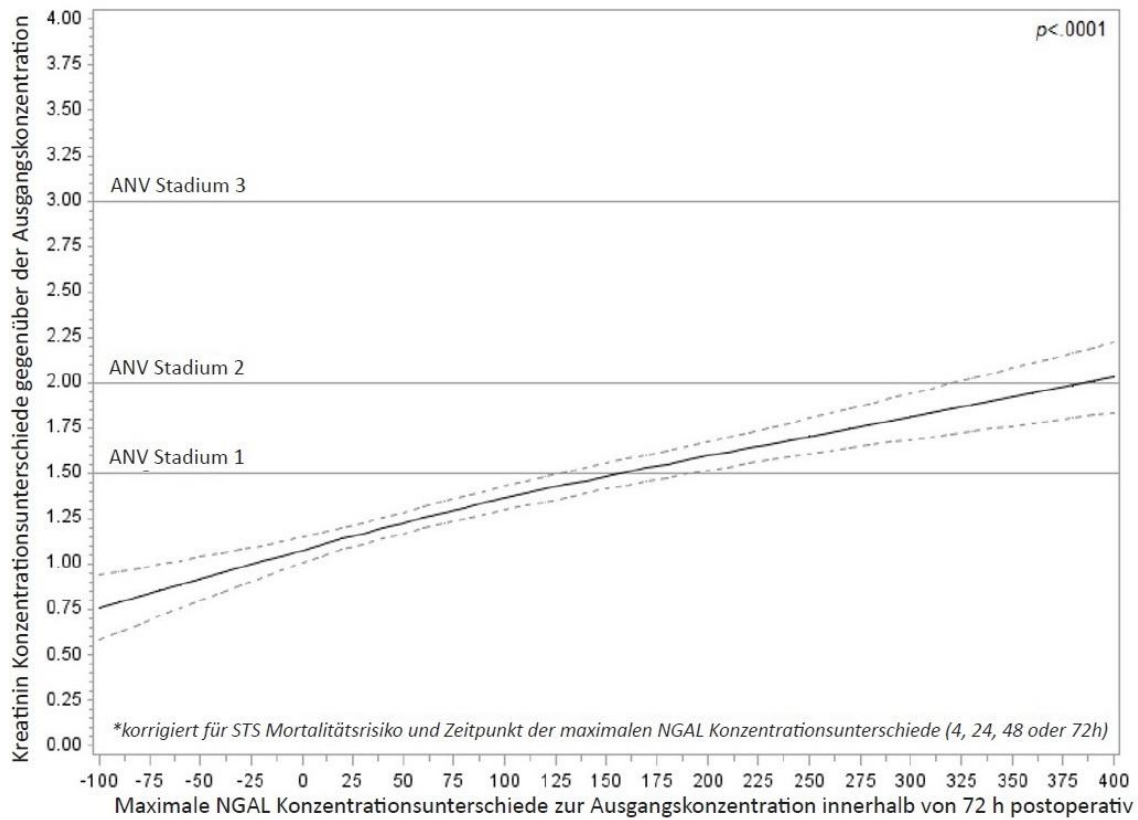
Die, anhand von STS, korrigierten Unterschiede der Cystatin C Baseline Konzentrationen zwischen der ANV- und der Kontrollgruppe waren signifikant ($p < 0,0001$). Die entsprechend korrigierten NGAL-Baselinekonzentrationen erreichten keine Signifikanz ($p = 0,15$) (Tabelle 5).

Die maximalen NGAL und Cystatin C Konzentrationsunterschiede innerhalb der ersten 72 h postoperativ, verglichen mit der Ausgangskonzentration, korrelierten deutlich mit dem ANV ($p < 0,0001$) (Graphik 2). Dabei scheinen sich die Cystatin C Konzentrationsunterschiede besser zur Differenzierung zwischen den ANV Stadien zu eignen, da sich anhand ihrer auch ein ANV Stadium 3 abbilden lies. Dies war bezüglich der NGAL-Konzentrationsunterschiede nicht möglich (Graphik 3).

Graphik 2: ANV Risiko in Abhängigkeit der Konzentrationsunterschiede



Graphik 3: ANV Stadien und NGAL/Cystatin C Konzentrationsunterschiede



4. Diskussion

4.1 Die Mortalität nach TAVI und die aktuelle Entwicklung in der Therapie der Aortenklappenstenose

Sowohl die 30-Tages-Mortalität (7%) als auch die 1-Jahres-Mortalität (19%) in unserer Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen mehrerer Studien aus der Zeit, als sich die Indikation für die TAVI noch auf Hochrisiko Patienten beschränkte (Giordana F. et al., 2014; Khatri P.J. et al., 2013).

In der Zwischenzeit konnten jedoch auch für Patienten mit einem mittleren OP-Risiko für die TAVI geringe Komplikationsraten und vergleichbar gute Ergebnisse wie für den chirurgischen AKE nachgewiesen werden (Leon M.B. et al., 2016) und für Patienten mit einem geringen OP-Risiko konnten signifikant geringere Komplikationsraten für die TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE aufgezeigt werden (Mack M. et al., 2019). Diese Entwicklung wird auch in der aktuellen ESC/EACTS Leitlinie berücksichtigt. Nach dieser wird der chirurgische AKE in erster Linie nur noch für jüngere Patienten (<75 Jahre) mit einem geringen OP-Risiko (STS/EuroScore II <4%) empfohlen und für Patienten ab dem 75. Lebensjahr prinzipiell die Indikation zur TAVI gestellt (Vahanian A. et al., 2022).

Dementsprechend stieg die Zahl der durchgeführten TAVI Prozeduren deutlich an. 2018 wurden in Deutschland mehr als doppelt so viele transvaskuläre TAVIs (19.317 Patienten) als chirurgische AKEs (8.369 Patienten) durchgeführt. Die Krankenhausmortalität lag dabei für die transvaskuläre TAVI nur noch bei 2,5% gegenüber 3,1% für den chirurgischen AKE (Möllmann H. et al., 2019). In Zusammenschau dieser Ergebnisse sowie der Ergebnisse neuerer randomisierter Studien zur TAVI bei Patienten mit einem geringen OP-Risiko (Mack M. et al., 2019; Popma J. et al., 2019), wird der chirurgische AKE in der

Zukunft nur noch in Sonderfällen indiziert sein wie z.B. bei morphologischen oder anatomischen Besonderheiten, bei Endokarditis oder der Notwendigkeit einer über die Aortenklappe hinausgehenden operativen Versorgung (aortokoronarer Bypass, Aortenbogenprothese).

4.2 Das akute Nierenversagen nach TAVI

Die Inzidenz des ANV in den Jahren als die TAVI noch vornehmlich Hochrisiko-Patienten vorbehalten war, variierte stark zwischen 8%-38% (Arsalan M. et al., 2016; Giordana F. et al., 2014). Dies ist teilweise durch unterschiedliche Definitionen des ANV bedingt. In unserer Studie trat in 22,8% der Fälle eine ANV auf, definiert nach den VARC-2 Kriterien. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Meneguz-Mereno et al. mit einer Inzidenz des ANV von 23,6% (Meneguz-Mereno R.A. et al., 2017). In einer Metaanalyse von 18 Studien aus den Jahren 2011 und 2012 mit Daten von 4.583 Patienten lag die Inzidenz des ANV bei 22% definiert nach den VARC-1 Kriterien (Takagi H. et al., 2013). Dabei ist zu beachten, dass nach VARC-2 ein ANV bis 7 Tage postinterventionell als ANV in Folge einer TAVI klassifiziert wird, während dieser Zeitraum nach VARC-1 auf 72h begrenzt war.

Insgesamt bilden die vorliegenden Daten somit, im Vergleich zu anderen Studien, die Inzidenz des ANV für Hochrisiko-Patienten gut ab und eignen sich aufgrund dessen gut Cystatin C und NGAL als Biomarker des ANV zu untersuchen.

4.3 Einfluss des akuten Nierenversagens auf die Mortalität

Die Ergebnisse der Arbeit bestätigen die zahlreicher anderer Studien. So hat das ANV einen großen Einfluss sowohl auf die 30-Tages-Mortalität als auch auf die

1-Jahres-Mortalität. Die Metaanalyse von Gargiulo et al. zeigte einen mortalitätsbestimmenden Einfluss des postinterventiellen ANV nach TAVI mit einer OR von 5,09 und eine OR von 3,27 für die 1-Jahres-Mortalität (Gargiulo G. et al., 2015). Diese Zahlen sind vergleichbar mit den ermittelten OR für die 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität (OR 7,1 bzw. 3,3) in dieser Arbeit.

Dabei konnte mehrfach aufgezeigt werden, dass ein höhergradiges ANV die Prognose noch deutlicher verschlechtert. Eine Metaanalyse von Giordana et al. ergab eine OR von 18 für das ANV Stadium ≥ 2 nach TAVI bezüglich der 30-Tages-Mortalität (Giordana F. et al., 2014). Auch unsere Daten können eine derartige Tendenz aufzeigen. Ein ANV Stadium 3 verdoppelt das Mortalitätsrisiko gegenüber dem ANV Stadium 1 (OR 2,17). Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant (s. Graphik 1).

Dass das ANV einen deutlich größeren Einfluss auf die 30-Tages-Mortalität als auf die 1-Jahres-Mortalität hat, ist nicht weiter verwunderlich. Dass ein ANV jedoch auch die 1-Jahres-Mortalität deutlich erhöht, unterstreicht die große Relevanz einer postinterventionellen Nierenfunktionsverschlechterung und verdeutlicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen und akkuraten Diagnose selbiger.

4.4 Cystatin C

Das Serumkreatinin ist der etablierte Biomarker zur Berechnung der GFR und somit zur Kontrolle der Nierenfunktion. Bereits vor dem Eingriff war die GFR in der ANV-Gruppe niedriger (58 mL/min/1,73m² gegenüber 66 mL/min/1,73m² in der Kontrollgruppe).

Jedoch ist der Kreatininspiegel, wie bereits erläutert, auch von zahlreichen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Muskelmasse abhängig. Dies könnte insbesondere für Hochrisikopatienten mit einer AS zu einer Überschätzung der Nierenfunktion führen. Schließlich lag das mittlere Alter in der ANV-Gruppe bei 84 Jahren und aufgrund der geringeren Belastbarkeit bei einer symptomatischen AS ist auch von einer geringeren Muskelmasse auszugehen.

Da der Plasmaspiegel des Cystatin C von diesen Faktoren unabhängig ist, könnte dieser auch besser zur Berechnung der GFR von Patienten mit AS geeignet sein. Bronden et al. konnten für kardiochirurgische Patienten zeigen, dass die Cystatin C Clearance deutlich stärker mit der Iohexol Clearance korreliert als die Kreatininclearance und somit Cystatin C ein genauere Biomarker der Nierenfunktion ist. Wobei die Iohexol Clearance als eine der Referenzmethoden zur Bestimmung der GFR gilt (Bronden B. et al., 2011).

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist es plausibel, dass Johansson et al. in einer Evaluation des Cystatin C als Nierenfunktionsmarker bei ANV nach TAVI anhand des Cystatin C Spiegels eine deutlich schlechtere Ausgangs-GFR ($45 \text{ mL/min/1,73m}^2$) als auf Grundlage des Kreatininspiegels ($67 \text{ mL/min/1,73m}^2$) errechneten. Diese Sensitivitätssteigerung führt dazu, dass mehr Patienten mit der Cystatin C basierten GFR-Berechnung mit einem ANV erkannt werden als Patienten mit einer kreatininbasierten GFR-Berechnung (39% vs. 33%) (Johansson M. et al., 2014). Die Überlegenheit des Cystatin C bei der Berechnung der GFR in Punkto Genauigkeit und Sensitivität für Verschlechterungen der Nierenfunktion wurde bereits mehrfach aufgezeigt (Dharnidharka V.R. et al., 2002; Kyhse-Anderson J. et al., 1994; Newman D.J. et al., 1995) und könnte für TAVI Patienten von besonders großer Bedeutung sein.

Dies verdeutlicht auch eine aktuelle Veröffentlichung, welche die Überlegenheit der Cystatin C basierten GFR-Berechnung bezüglich ihres prognostischen Werts gegenüber der kreatinibasierten GFR-Berechnung für TAVI Patienten aufzeigen konnte (Kure Y. et al., 2023)

Neben der Baseline-GFR und dem Serumkreatinin war in der vorliegenden Arbeit auch der Absolutwert des Cystatin C in der ANV-Gruppe präinterventionell höher als in der Kontrollgruppe (1,8 mg/L gegenüber 1,7 mg/L), wobei dieser Unterschied klinisch keine große Rolle spielt. Cystatin C könnte bei kardialen Eingriffen auch eine Rolle als prognostischer Biomarker bezüglich der Mortalität spielen wie bei einer Evaluation des Markers bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz und MitraClip Prozedur aufgezeigt werden konnte. Die Cystatin C Ausgangskonzentration war bei den innerhalb eines Jahres nach MitraClip-Prozedur Verstorbenen größer als die der Überlebenden (1,7mg/L gegenüber 2,4mg/L) (Dörr O. et al., 2018).

Vier Stunden nach der TAVI-Prozedur zeigten sich die Cystatin C Spiegel in unseren Messungen sowohl in der ANV-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe zunächst leicht rückläufig. In der Kontrollgruppe erreichte der Mittelwert der Cystatin C Spiegel im Verlauf wieder den Ausgangswert während er in der ANV-Gruppe deutlich anstieg (Tabelle 5). Eine Dynamik die so auch von Johansson et al. beschrieben wurde (Johansson M. et al., 2014). Und auch bei einer Evaluation des Cystatin C als Nierenfunktionsmarker in der Kinderherzchirurgie zeigte sich eine vergleichbare Dynamik. Auch hier waren die Cystatin C Spiegel in beiden Gruppen 2h postoperativ zunächst deutlich rückläufig, stiegen bis 6h postoperativ wieder an und die Mittelwerte der Cystatin C Spiegel beider Gruppen zeigten eine deutliche Differenz (Cantinotti M. et al., 2017). Ursache für die

postoperativ zunächst rückläufigen Cystatin C Spiegel dürfte am ehesten eine Verdünnung im Rahmen der perioperativen Volumentherapie sein (Broden B. et al., 2011).

Im Gegensatz zu NGAL korrelieren die maximalen Cystatin C Konzentrationsunterschiede gut mit allen ANV Stadien. Insbesondere das ANV Stadium III ließ sich mit Cystatin C abbilden während dies auf Grundlage der maximalen NGAL Konzentrationsunterschiede nicht möglich war (Graphik 3).

Cystatin C gibt die Dynamik eines ANV gut wieder und eignet sich gut als Nierenfunktionsmarker für TAVI-Patienten. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit denen anderer Studien.

4.5 Neutrophilengelatinase-assoziiertes Lipocalin

Die NGAL-Konzentrationen zeigen in unseren Messungen in der ANV-Gruppe eine deutliche Dynamik. Im Gegensatz zum Cystatin C stieg die NGAL Konzentration bereits 4h postoperativ signifikant an und zeigte sich auch im weiteren Verlauf ansteigend (Tabelle 5).

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit zahlreichen Studien die NGAL als Marker einer Nierenfunktionsschädigung untersuchten. Sowohl in der Kinderherzchirurgie als auch für adulte kardiochirurgische Patienten konnte ein Anstieg der NGAL Spiegel im Serum als auch im Urin in Zusammenhang mit einem ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden (Mishra J. et al., 2005; Wagener G. et al., 2006).

In einer bisher einzigen weiteren Studie, in welcher NGAL als Marker einer Nierenschädigung nach TAVI untersucht wurde, ergab sich im Gegensatz zu unseren Ergebnissen keine signifikante Differenz der NGAL-Werte zwischen der

ANV-Gruppe und der Kontrollgruppe (Arsalan M. et al., 2018). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit erfolgte die NGAL Messung jedoch aus Urinproben. Ein weiterer Grund dafür könnte die geringe untersuchte Probandenzahl von 66 Patienten sein. Wovon sich 17 Patienten in der ANV-Gruppe wiederfinden. Jedoch könnte NGAL bei kardial erkrankten Patienten auch nicht ausreichend spezifisch für eine Nierenschädigung sein. So scheint NGAL auch eine Rolle in der Pathophysiologie unterschiedlicher kardialer Erkrankungen zu spielen. Erhöhte NGAL-Konzentrationen konnten bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Zudem wird NGAL bei myokardialer Ischämie und Myokarditis, aber auch beim Vorliegen von arteriosklerotischen Plaques vermehrt gebildet (Cruz N.D. et al., 2012). Dies könnte die Wertigkeit von NGAL als Marker einer Nierenschädigung bei kardial erkrankten Patienten schmälern.

NGAL könnte jedoch trotz eingeschränkter diagnostischer Genauigkeit im ANV eine prognostische Wertigkeit haben. Dörr und Kollegen konnten bei Mitra-Clip-Patienten eine Aussagekraft präinterventioneller erhöhter NGAL-Konzentrationen bezüglich der 1-Jahres-Mortalität aufzeigen (Dörr O. et al., 2018). Nach der ersten vielversprechenden Veröffentlichung von Mishra et al. muss inzwischen jedoch festgestellt werden, dass sich die zunächst hohen Erwartungen in NGAL, als ein früh positiver Marker einer akuten Nierenschädigung, nur teilweise erfüllen (Mishra J. et al., 2005). Die Ergebnisse zahlreicher Studien in den unterschiedlichsten klinischen Settings waren teils zu heterogen und es gibt einen großen Graubereich einer NGAL Konzentration zwischen 100-150 ng/mL, in der ein beginnendes ANV weder sicher ausgeschlossen noch nachgewiesen werden kann (Haase-Fielitz A. et al., 2014).

Somit hat sich auch die ebenfalls formulierte Hoffnung, auf einen mit den Troponinen in der Infarktdiagnostik vergleichbaren Marker für das ANV, nicht erfüllt. Relativierend muss jedoch auch erwähnt werden, dass bisher für das ANV keine vergleichbare Therapie wie eine Revaskularisation bei einem Myokardinfarkt vorliegt.

4.6 Stand der Therapieoptionen bei ANV nach TAVI

Versuche mit dem RenalGuard System mit forcierter Diurese unter gleichzeitiger, der Ausscheidung angepasster, Volumentherapie lieferten zwar auch für TAVI-Patienten schon vielversprechende Ergebnisse, stellen jedoch letztendlich nur eine Optimierung der bereits etablierten Therapieoptionen dar (Barbanti M. et al., 2015). Präoperative ischämische Präkonditionierung durch Phasen kurzzeitiger Anlage einer Blutsperre an der oberen Extremität könnte einen protektiven Nutzen für Hochrisikopatienten in Bezug auf die Entwicklung eines ANV haben, benötigt jedoch weitere Untersuchungen (Zarbock A. et al., 2015).

So lange keine Therapieoptionen zur Vermeidung einer irreversiblen Nierenschädigung zur Verfügung stehen, gilt es insbesondere bei Hochrisikopatienten alle kontrollierbaren Risikofaktoren zu minimieren: Reduzierung der Kontrastmittelmenge und Reduzierung intraoperativer Hypotonie-Phasen so weit wie möglich. Abgesehen davon kann das Risiko eines ANV reduziert werden, wenn Patienten postoperativ bereits bei dem Verdacht auf ein beginnendes ANV bestmöglich gemäß der aktuellen KDIGO Leitlinie therapiert werden (Meersch M. et al., 2017). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass sowohl Cystatin C als auch NGAL bei einer derartigen Risikostratifizierung hilfreich sein könnten. Bis zur Implementierung einer Standardvorgehensweise,

zur Abschätzung des Risikos eines postoperativen ANV anhand von Biomarkern, werden jedoch weitere Untersuchungen benötigt.

4.7 Fazit

Die TAVI hat sich in der Therapie einer symptomatischen AS etabliert. Dabei ist das ANV eine der häufigsten Komplikationen und erhöht das Mortalitätsrisiko. Deshalb ist eine möglichst frühzeitige, optimalerweise bereits präoperative, Identifizierung von Patientin mit erhöhtem Risiko für ein ANV von enormer Bedeutung.

Wir konnten aufzeigen, dass die Cystatin C und NGAL-Konzentrationen bei Patienten, die ein ANV entwickeln, bereits präoperativ im Mittel höher liegen als in der Kontrollgruppe. Die Cystatin C und NGAL-Konzentrationen steigen im ANV kontinuierlich an und eine Nierenfunktionsverschlechterung lässt sich somit anhand ihrer für TAVI Patienten gut darstellen. Dabei eignet sich Cystatin C besser als NGAL um die Dynamik eines ANV wiederzugeben, da es eine Differenzierung zwischen den ANV Stadien ermöglicht. Cystatin C kann somit eine entscheidende Rolle bei der frühzeitigen Diagnose eines ANV sowie bei dessen Verlaufskontrolle spielen.

5. Zusammenfassung/Abstract

5.1 Zusammenfassung

Die degenerative Aortenklappenstenose (AS) verläuft chronisch-progredient und ist bei älteren Patienten das Herzklappenitium mit der höchsten Prävalenz (Lindroos M. et al., 1993; Stewart B.F. et al., 1997). Aufgrund der demographischen Entwicklung nehmen ihre Inzidenz und die Komorbiditäten der Patienten zu. Für multimorbide Patienten ist der chirurgische Aortenklappenersatz mit einem hohen OP-Risiko verbunden (Adams D.H. et al., 2014). Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) wurde primär für Patienten mit einem sehr hohem OP-Risiko entwickelt, konnte sich aber im letzten Jahrzehnt als Standardverfahren auch bei Patientin mit mittlerem OP-Risiko durchsetzen (Baumgartner H. et al. 2017).

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine der häufigsten Komplikationen nach einer TAVI. Dabei ist es nicht nur aufgrund seiner Häufigkeit von entscheidender Bedeutung. Vielmehr erhöht ein ANV nach TAVI das Mortalitätsrisiko massiv (Gargiulo G. et al., 2015). Eine möglichst frühzeitige Identifizierung der Patienten, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines ANV, ist deshalb von großer klinischer Bedeutung.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion findet, neben der Diuresemenge, momentan vor Allem das Serumkreatinin als Biomarker Anwendung. Aufgrund seiner Abhängigkeit von der Muskelmasse und seinem zunächst nur langsamen Anstieg im ANV, weist das Serumkreatinin jedoch auch einige Schwächen in seiner Funktion als Marker der Nierenfunktion auf. Ziel dieser Arbeit war es deshalb die Biomarker Cystatin C und NGAL als Marker der Nierenfunktion und bezüglich ihres prognostischen Wertes bei TAVI Patienten zu evaluieren.

Hierzu wurden 483 TAVI-Patienten in die Studie eingeschlossen. Einziges Ausschlusskriterium war eine fehlende Einwilligung. Blutentnahmen erfolgten präoperativ zur Bestimmung der Baselinewerte sowie 4h, 24h, 48h und 72h postoperativ. Die Blutproben wurden umgehend verarbeitet und bei -80°C eingefroren. Die Klassifikation des ANV erfolgte gemäß den VARC-2-Kriterien.

110 Patienten (22,8%) entwickelten postoperativ ein ANV. 52 (47,3%) davon eine ANV Stadium I, 27 (24,5%) ein ANV Stadium II und 31 (28,2%) ein ANV Stadium III. Dabei zeigten sich signifikante maximale Konzentrationsunterschiede für Kreatinin, NGAL und Cystatin C zwischen der ANV-Gruppe und der Kontrollgruppe: Kreatinin 1.94 ± 0.67 mg/dL vs. 1.08 ± 0.24 mg/dL ($p < 0.0001$), NGAL 129 ± 122 ng/mL vs. 52 ± 72 ng/mL ($p < 0.0001$) und Cystatin C 0.58 ± 0.53 mg/L vs. 0.15 ± 0.39 mg/L ($p < 0.0001$).

Somit geben sowohl Cystatin C als auch NGAL die Dynamik eines ANV gut wieder. Dabei scheinen sich die Cystatin C Konzentrationsunterschiede besser zur Differenzierung zwischen den ANV Stadien zu eignen, da sich anhand ihrer auch ein ANV Stadium 3 abbilden lies. Das Risiko für die 30-Tages-Mortalität versiebenfachte sich durch ein ANV (OR 7,5; $p < 0,0001$) und das Risiko für die 1-Jahres-Mortalität verdreifachte sich (HR 3,3; $p < 0,0001$).

Wir konnten somit aufzeigen, dass ein ANV nach TAVI das Mortalitätsrisiko massiv erhöht. Cystatin C und NGAL könnten eine wichtige Rolle bei der frühen Diagnose und der Verlaufskontrolle eines ANV spielen. Verglichen mit NGAL könnte sich Cystatin C dabei besser eignen, da sich auf Grundlage seiner Konzentrationsunterschiede die ANV Stadien besser abbilden lassen.

5.2 Abstract

Degenerative aortic valve stenosis (AS) is chronic and progressive and has the highest prevalence in elderly patients. (Lindroos M. et al., 1993; Stewart B.F. et al., 1997). Due to the demographic trend, its incidence and the comorbidities of the patients are increasing. For patients with multimorbidity, surgical aortic valve replacement is associated with a high surgical risk (Adams D.H. et al., 2014). Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) was primarily developed for patients with a very high surgical risk, but in the last decade, it has also become the standard procedure for patients with moderate surgical risk (Baumgartner H. et al. 2017).

Acute kidney injury (AKI) is one of the most common complications after TAVI. It is not only of crucial importance because of its high frequency. Rather, the risk of mortality from AKI after TAVI increases massively. (Gargiulo G. et al., 2015). Identifying patients at risk of developing AKI as early as possible is therefore of great clinical importance.

In addition to the volume of diuresis, serum creatinine is currently used as a biomarker for the assessment of kidney function. However, due to its dependence on muscle mass and its initially slow rise in AKI, serum creatinine also has some limitations in its function as a marker of renal function. The aim of this work was therefore to evaluate the biomarkers cystatin C and NGAL as markers of renal function and their prognostic value in TAVI patients.

For this purpose, 483 TAVI patients were included in the study. The only exclusion criterion was the lack of informed consent. Blood samples were taken preoperatively to determine baseline values and at 4hrs, 24hrs, 48hrs and 72hrs

postoperatively. The blood samples were immediately processed and frozen at -80°C. The classification of the AKI was done according to the VARC-2 criteria.

110 patients (22.8%) developed AKI postoperatively. 52 (47.3%) of them had AKI stage I, 27 (24.5%) AKI stage II and 31 (28.2%) AKI stage III. There were significant maximum concentration differences for creatinine, NGAL and cystatin C between the AKI group and the control group: Creatinine 1.94 ± 0.67 mg/dL vs. 1.08 ± 0.24 mg/dL ($p < 0.0001$), NGAL 129 ± 122 ng/mL vs. 52 ± 72 ng/mL ($p < 0.0001$) and cystatin C 0.58 ± 0.53 mg/L vs. 0.15 ± 0.39 mg/L ($p < 0.0001$).

Thus, both cystatin C and NGAL reflect the dynamics of an AKI well. Cystatin C concentration differences seem to be better suited for differentiating between AKI stages, as they can also be used to represent AKI stage 3. The risk for 30-day mortality increased by seven times due to AKI (OR 7.5; $p < 0.0001$) and the risk for 1-year mortality tripled (HR 3.3; $p < 0.0001$).

We could thus show that AKI after TAVI massively increases the risk of mortality. Cystatin C and NGAL could play an important role in the early diagnosis and follow-up of AKI. Compared to NGAL, cystatin C might be more suitable, as its concentration differences allow a better mapping of AKI stages.

6. Literaturverzeichnis

- Abrahamson M., Olafsson I., Grubb A. et al. (1990) Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem. J.* 268:287-294
- Adams D.H., Popma J.J., Oh J.K. et al. (2014) Transcatheter Aortic-Valve Replacement with Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med* 370:1790-8
- Ali T., Khan I., Macleod A. et al. (2007) Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol* 18:1292-1298
- Arsalan M., Squiers J.J., Holper E.M. et al. (2016) Prognostic Usefulness of Acute Kidney Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J of Cardiol* 117:1327-31
- Arsalan M., Ungchusri E., Holper E.M. et al. (2018) Novel renal biomarker evaluation for early detection of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *PROC (BAYL UNIV MED CENT)* 31:171-176
- Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. (2008) A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23:1569-1574
- Bagur R., Webb J.G., Rodes-Cabau J. et al. (2010) Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 31:865-874
- Barbanti M., Gulino S., Tamburino C. et al. (2015) Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement The PROTECT-TAVI Trial (PROphylactic effect of furoseMide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydraTion in Transcatheter Aortic Valve Implantation). *JACC: Cardiovas Interv* Vol 8, No 12: 1595-604
- Barrett A.J., Davies M.E., Grubb A. (1984) The place of human α -trace (Cystatin C) amongst the cysteine proteinase Inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 120:631-636
- Baumgartner H., Falk V., Zamorano J.L. et al. (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791
- Bienholz A., Kribben A. (2016) Akutes Nierenversagen ein klinisches Syndrom. *Intensinst* 57:983-993
- Bronden B., Eyjolfsson A., Bjursten H. et al. (2011) Evaluation of cystatin C with iohexol clearance in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:196-202
- Cantinotti M., Giordano R., Clerico A. et al. (2017) Diagnostic accuracy and prognostic valued of plasmatic Cystatin-C in children undergoing pediatric cardiac surgery. *Clinica Chimica Acta* 471:113–118

Chan K.L., Teo K., Tam J. et al. (2010) Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis. *Circulation* 121:306-314

Coca S.G., Yusuf B., Parikh C.R. et al. (2009) Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systemic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney* 53:961-973

Criebier A., Eltchaninoff H., Leon M.B. et al. (2002) Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. First Human Case Description. *Circulation* 106:3006-3008

Cruz D.N., Gaião S., Devarajan P. et al. (2012) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 50(9): 1533–1545

Devarajan P. (2010) Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 15:419-28

Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40:221-226

Dörr O., Walther C., Nef H. et al. (2018) Evaluation of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of Mortality in Patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip). *Clinical Cardiology* 41:1474-1479

Gargiulo G., Sannina A., Esposito G. et al. (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: 518-27

Giordana F., D'Ascenzo F., Gaita F. et al. (2014) Meta-Analysis of Predictors of All-Cause Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 114:1447-1455

Grubb A., Björk J., Lindström V. et al. (2011) Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scan J Clin and Lab Invest* 71:145-9

Haase-Fielitz A., Haase M. und Devarajan P. (2014) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 51(03):335–351

Johansson M., Nozohoor S., Sjögren J. et al. (2014) Acute Kidney Injury Assessed by Cystatin C After Transcatheter Aortic Valve Implantation and Late Renal Dysfunction. *J Cardiothoracic and Vascular Anesth* 28:960-5

Kappetein A.P., Head S.J., Leon M.B. et al. (2012) Updated standardized endpoints for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 60:1438-54

KDIGO Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2:1-138

Khatri P.J., Webb J.G., Ko D.T. et al. (2013) Adverse Effects Associated With Transcatheter Aortic Valve Implantation. A Meta-Analysis of Contemporary Studies. *Ann Intern Med* 158:35-46

Kjeldsen L., Johnsen A.H., Borregaard N. et al. (1993) Isolation an Primary Structure of NGAL, a Novel Protein Associated with Human Neutrophil Gelatinase. *J Biol Chem* 268:10425-10432

Kure Y., Okai T., Fukuda D. et al. (2023) Impact of Cystatin C-derived glomerular filtration rate in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Front. Cardiovasc. Med.* 10:1035736

Kyhse-Anderson J., Schmidt C., Grubb A. et al. (1994) Serum Cystatin C, Determined by a Rapid, Automated Particle-Enhanced Turbidimetric Method, Is a Better Marker than Serum Creatinine for Glomerulus Filtration Rate. *Clin. Chem.* 40:1921-26

Leon M.B., Smith C.R., Pocock S. et al. (2010) Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 363:1597-1607

Leon M.B., Smith C.R., Webb J.G. et al. (2016) Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 374:1609-20

Liebetrau C., Dörr O., Weber M. et al. (2013) Neutrophil gelatinase-associated lipoclain (NGAL) for the erly detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest* 73:392-399

Lindroos M., Kupari M., Heikkilä J., Tilvis R. (1993) Prevalence of Aortic Valve Abnormalities in the Elderly: An Echocardiographic Study of a Random Population Sample. *J Am Coll Cardiol* 21:1220-1225

Mack M., Leon M., Smith C.R. et al. (2019) Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 380:1695-1705

Meneguz-Moreno R.A., Io Ramos A., Sousa J.E. et al. (2017) Prognostic Value of Renal Function in Patients With Aortic Stenosis Treated With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 89:452-459

Meersch M., Schmidt C., Zarbock A. et al. (2017) Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43:1551–1561

Mishra J., Dent C., Devarajan P. et al. (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipoclain (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365:1231

Möllmann H., Kim W.-K., Walther T., Hamm C. (2013) Transkatheterklappenersatz (TAVI). *Internist* 54:1469-1483

Möllmann H., Husser O., Gaede L. et al., (2019) Lower mortality in all-comers aortic stenosis population treated with TAVI in comparison to SAVR. *Clin Res Cardiol* 109:611-15

Moran S.M., Myers B.D. (1985) Course of acute renal failure studied by a model of creatinin kinetics. *Kidney International* 27:928-937

Newman D.J., Thakkar H., Price C.P. et al. (1995) Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney International* 47:312-318

Nuis R.-J.M., Van Mieghem N.M., de Jaegere P.P.T. et al. (2011) Frequency, Determinants, and Prognostic Effects of Acute Kidney Injury and Red Blood Cell Transfusion in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 77:881-889

Perrone D.P., Madias N.E., Levey A.S. (1992) Serum creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. *Clin Chem* 38:1933-1953

Popma J., Deeb G., Reardon M.J. et al. (2019) Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 380:1706-15

Rawasia W.F., Usman M.S., Alkhouli M. et al. (2020) Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Surgical-Risk Patients: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials and Propensity-Matched Studies. *Cardiovas Revasc Med* 21(5): 612-618

Roberts W.C., Ko J.M. (2005) Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation* 111:920-925

Shemesh O., Golbetz H., Myers B.D. et al. (1985) Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney International* 28:830-838

Singbartl K., Kellum J.A. (2012) AKI in the ICU: definition, epidemiology, Risk stratification, and outcomes. *Kidney International* 81: 819-825

Smith C.R., Leon M.B., Pocock S.J. et al. (2011) Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 364:2187-98

Spencer K. (1986) Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 23(Pt 1):1-25

Stewart B.F., Siscovick D., Otto C.M. et al. (1997) Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 29:630-634

Takagi H., Niwa M., Umemoto T. et al. (2013) Incidence, predictors, and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: A summary of contemporary studies using Valve Academic Research Consortium definitions. *Int J Cardiol* 168(2):1631-5

Thakar C.V., Christianson A., Render M.L. et al. (2009) Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration study. *Crit Care Med* 37:2552-2558

Uchino S., Bellomo R., Ronco C. et al. (2006) An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 34:1913-17

Vahanian A., Alfieri O., Zembala M. et al. (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EATCS). *Eur Heart J* 33:2451-2496

Vahanian A., Beyersdorfer F., Wojakowski W. et al (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 43:561-632

Varadarajan P., Kapoor N., Pai R.G. et al. (2006) Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg* 82:2111-2115

Wagener G., Jan M., Lee H.T. et al. (2006) Association between Increases in Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipoclain and Acute Renal Dysfunction after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 105:485-91

Zarbock A., Schmidt C., Meersch M. et al. (2015) Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 313(21):2133-2141

Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift