

Antonia Katharina Hildegard Brumberg

MULTIMODALE BILDGEBENDE DIAGNOSTIK VOR
KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ:
ENTWICKLUNG DER NIERENFUNKTION IN BEZUG
AUF BEKANNTE RISIKOFAKTOREN

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

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



edition linguistische
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**MULTIMODALE BILDGEBENDE DIAGNOSTIK VOR
KATHETERGESTÜTZTEM AORTENKLAPPENERSATZ:**

ENTWICKLUNG DER NIERENFUNKTION IN BEZUG
AUF BEKANNTE RISIKOFAKTOREN

INAUGURALDISSERTATION

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

vorgelegt von

Antonia Katharina Hildegard Brumberg

aus Nürnberg

Gießen 2017

Aus dem medizinischen Zentrum für Radiologie
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Gießen

Klinikdirektorin: Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach

Gutachter: Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach

Gutachter: PD Dr. med. Dursun Gündüz

Betreuer: Dr. med. Christian Schneider

Tag der Disputation: 14.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Transkatheter-Aortenklappenimplantation	1
1.1.1	Indikation	2
1.1.2	Methodik	2
1.1.3	Bildgebende Verfahren vor TAVI	3
1.1.4	Röntgen-Kontrastmittel	3
1.2	Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen	4
1.2.1	Definition	4
1.2.2	Inzidenz	5
1.2.3	Prognose	6
1.2.4	Pathophysiologie	7
1.2.4.1	Veränderungen der Hämodynamik	7
1.2.4.2	Tubuläre Zell-Toxizität	7
1.2.4.3	Anstieg freier Radikale	8
1.2.5	Risikofaktoren	8
1.2.6	Prävention	10
1.3	Chronische Niereninsuffizienz	11
1.3.1	Definition	11
1.3.2	Prävalenz	12
1.3.3	Prognose	13
1.3.4	Ätiologie	14
1.4	Fragestellung	16
2	Patienten und Methoden	17
2.1	Patientenkollektiv	17
2.2	Datenerfassung	17
2.3	Analysedesign	18
2.3.1	Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	18
2.3.2	Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung	19
2.3.3	Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive	19
2.4	Patienten- und prozedurbezogene Variablen	20
2.5	Statistische Datenanalyse	21
3	Ergebnisse	24
3.1	Analyse Akutes Nierenversagen	25

3.1.1	Inzidenzen.....	25
3.1.2	Verteilung der Risikofaktoren.....	27
3.1.3	Regressionsanalyse.....	28
3.1.3.1	Modell 1a: Ohne Wechselwirkungen.....	28
3.1.3.2	Modell 1b: Mit Wechselwirkungen.....	30
3.1.3.2.1	GFRprä und Gesamt-KM.....	30
3.1.3.2.2	Gesamt-KM und TAVI.....	31
3.1.3.2.3	Zeitraum und Diabetes mellitus.....	32
3.1.3.2.4	Zeitraum und TAVI.....	33
3.1.3.3	Modell 2a: Ohne Wechselwirkungen.....	34
3.1.3.4	Modell 2b: Mit Wechselwirkungen.....	35
3.1.3.4.1	KM-Zeit-Quotient und Diabetes mellitus.....	35
3.1.3.4.2	KM-Zeit-Quotient und TAVI.....	36
3.2	Analyse Anhaltende Nierenfunktionsänderung.....	37
3.2.1	Inzidenzen.....	37
3.2.2	Verteilung der Risikofaktoren.....	38
3.2.3	Regressionsanalyse.....	40
3.2.3.1	Modell 3a und 3b: Mit und ohne Wechselwirkungen.....	40
3.2.3.2	Modell 4a und 4b: Mit und ohne Wechselwirkungen.....	42
3.3	Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive.....	43
4	Diskussion.....	45
4.1	Bewertung der Ergebnisse im Kontext bisheriger Studien.....	45
4.1.1	Analyse Akutes Nierenversagen.....	45
4.1.2	Analyse Anhaltende Nierenfunktionsänderung.....	47
4.1.3	Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive.....	49
4.2	Beurteilung der Nierenfunktionsbestimmung.....	50
4.2.1	Physiologische Kreatinin-Schwankungen.....	50
4.2.2	Bestimmung der GFR anhand des Kreatinin-Werts.....	50
4.2.3	Verwendung der MDRD-Formel.....	52
4.3	Limitationen.....	52
4.4	Abschlussbetrachtung.....	57
5	Zusammenfassung.....	59
6	Summary.....	61
	Abkürzungsverzeichnis.....	I
	Tabellenverzeichnis.....	II

Abbildungsverzeichnis	III
Literaturverzeichnis.....	V
Publikationsverzeichnis.....	XVI
Ehrenwörtliche Erklärung.....	XVII
Danksagung	XVIII

1 Einleitung

Patienten, die als Alternative zu einem operativen Aortenklappenersatz eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) bekommen oder für diesen Eingriff evaluiert werden, erhalten unter Umständen mehrfach intravenös und/oder intraarteriell jodhaltige Kontrastmittel (KM). Da jodhaltige KM insbesondere bei Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren und wiederholten Gaben potentiell nephrotoxisch sind, muss bei diesen Patienten die Gefahr eines Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens (KI-ANV) mit möglicherweise anhaltender Verschlechterung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden. Die Inzidenz und Risikofaktoren einer akuten Nierenschädigung nach TAVI wurden in mehreren Studien untersucht, auch zum Teil in Hinblick auf den Einfluss jodhaltiger KM. Jedoch wurde der Einfluss der wiederholten KM-Expositionen im Zusammenhang mit der Vordiagnostik bisher nicht analysiert. Die vorliegende Arbeit evaluiert die Inzidenz des KI-ANV und der Änderung des Stadiums der chronischen Niereninsuffizienz nach TAVI-Evaluation und ggf. Implantation im Hinblick auf bekannte Risikofaktoren. Sie schließt auch diejenigen Patienten ein, welche im Rahmen der Vordiagnostik zwar potentiell schädlichen KM-Untersuchungen unterzogen werden, aus verschiedenen Gründen letztendlich jedoch keinen perkutanen Aortenklappenersatz bekommen.

In den nachstehenden Abschnitten folgen grundlegende Ausführungen zur TAVI, zum KI-ANV und zur chronischen Niereninsuffizienz (syn. chronisches Nierenversagen, CNV), soweit sie im Kontext dieser Arbeit von Bedeutung sind.

1.1 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Durch den Anstieg der Lebenserwartung stellen degenerativ-kalzifizierende Herzklappenfehler vor allem in Europa und Nordamerika zunehmend häufige Krankheitsbilder dar. Insbesondere ist die Aortenklappe betroffen - die Prävalenz der Aortenklappenstenose in der Bevölkerung über 75 Jahren liegt zwischen 4 und 5% [1, 2]. Ohne Therapie kann eine symptomatische Aortenklappenstenose zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität und zum Tod führen. Medikamentös wird lediglich eine symptomatische Verbesserung erzielt und die Möglichkeit der kathetergestützten Weitung der Aortenklappe, die perkutane Ballonvalvuloplastie, geht mit einem hohen Restenosierungsrisiko einher [3, 4]. Aus diesen Gründen ist der Ersatz der Aortenklappe Goldstandard in der Therapie der Aortenklappenstenose [5-7]. Neben dem chirurgisch-operativen Eingriff gibt es seit einigen Jahren die Möglichkeit, mit Hilfe eines minimal-invasiven, kathetergestützten Verfahrens den Aortenklappenersatz am Herzen durchzuführen.

1.1.1 Indikation

Die erste Durchführung der TAVI an einem Menschen wurde 2002 beschrieben [8]. Seitdem hat das Verfahren insbesondere bei Patienten, die als inoperabel oder Hochrisikopatienten gelten, zunehmend an Bedeutung gewonnen [7, 9]. Als Hochrisikopatienten für einen chirurgischen Klappenersatz werden beispielsweise Menschen mit einem Alter von über 80 Jahren, Patienten mit einer symptomatischen, schweren Aortenklappenstenose, mit bestimmten Komorbiditäten oder einem gewissen Wert des EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) bzw. STS-Score (*Society of Thoracic Surgeons*) bezeichnet [5]. Da der chirurgische Klappenersatz mit einem kurzzeitigen Herzstillstand bei externer Versorgung über die Herz-Lungen-Maschine einhergeht, stellt er eine enorme Belastung für das hämodynamische Gleichgewicht dar. Vorerkrankungen wie beispielsweise eine globale Herzinsuffizienz oder ein CNV können sich hierbei negativ auswirken. Nach neuesten Richtlinien wird für Patienten mit unklarem Operationsrisiko die Vorstellung in einer interdisziplinären Konferenz empfohlen, in dem Kardiologen und Herzchirurgen gemeinsam mit Radiologen, Anästhesisten und ggf. Neurologen individuell die Wahl der Intervention besprechen und treffen. Für Patienten mit niedrigem und mittlerem Operationsrisiko ist unverändert der chirurgische Herzklappenersatz die Therapie der ersten Wahl [7].

1.1.2 Methodik

Die TAVI kann im Gegensatz zum chirurgischen Klappenersatz am schlagenden Herzen ohne Sternotomie und ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden. Die neue Herzklappe wird - in eine Stent-Gefäßprothese integriert - über einen Führungsdraht bis in das Herz vorgeschoben und auf Höhe der nativen Aortenklappe entfaltet, nachdem diese über eine Ballonvalvuloplastie aufgeweitet und in die Wand des Aortenbulbus gedrückt worden ist. Der bevorzugte und bei den meisten Prozeduren angewandte Zugangsweg zum Herzen verläuft retrograd über die Femoralarterie [10, 11]. Bei Femoralgefäßen, die aufgrund ihrer Größe oder starken degenerativen Veränderungen nicht passierbar sind, stellt die transapikale Implantation eine erfolgversprechende Alternative dar. Hierzu wird die Herzspitze linksseitig mit Hilfe einer Minithorakotomie freigelegt und der Katheter antegrad bis in die aufsteigende Aorta ascendens vorgebracht [12, 13]. Weitere, in der klinischen Praxis seltener angewandte Zugangswege stellen die Arteria subclavia [14] und der transaortale Zugang dar [5]. Als Ergebnis zahlreicher Weiterentwicklungen und Modifikationen werden heutzutage überwiegend zwei verschiedene Klappensysteme verwendet: die ballonexpandierende Edwards-SAPIENS-Valve (Edwards Lifescience, Inc., Irvine, Kalifornien, USA) im

Rahmen der transfemorale und transapikale Implantation und die selbstexpandierende CoreValve-Prothese (Medtronic, Inc., Minneapolis, USA) ausschließlich für die retrograd transarterielle Implantation [5, 15]. Im Rahmen kathetergestützter Verfahren wird KM in die Blutlaufbahn injiziert, damit anschließend die jeweiligen Gefäße und Strukturen mit Hilfe von Röntgenaufnahmen bestmöglich zur Darstellung gebracht werden. Im Zuge der TAVI ist für die korrekte Platzierung der Herzklappenprothese von besonderer Bedeutung, das Aortenostium und den Aortenbulbus gut darzustellen. Hierfür sind in einigen Fällen wiederholte Aortographien unter KM-Verwendung notwendig [16, 17].

1.1.3 Bildgebende Verfahren vor TAVI

Für eine korrekte Indikationsstellung und die prozedurale Vorbereitung der TAVI werden verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt. Besonders entscheidend sind die Echokardiographie und die Multidetektorcomputertomographie (MDCT), ergänzend kommen in den meisten Fällen eine Koronarangiographie und seltener die Magnetresonanztomographie hinzu [5, 7, 18]. Sowohl die MDCT als auch die Koronarangiographie sind Verfahren, für deren Präzision und Genauigkeit der Einsatz von KM essentiell ist. Die MDCT ist eine Weiterentwicklung der Einzeilen-Spiral-Computertomographie und ermöglicht dreidimensionale Beurteilungen beispielsweise des Aortenbulbus [19]. Des Weiteren können mit Hilfe der MDCT die Aortenklappe, die gesamte thorakale und abdominale Aorta inklusive der supraaortalen Gefäße sowie die Iliakal- und Femoralgefäße zur Darstellung gebracht werden [18]. Die MDCT dient im Rahmen der TAVI-Evaluation daher zusätzlich der Identifizierung von möglichen anatomischen Gefäßanomalien sowie Verkalkungen und spielt prä-interventionell in der Wahl des Zugangswegs und der geeigneten Klappengröße eine bedeutende Rolle [18, 20]. Die röntgenologische Darstellung der Koronararterien, die Koronarangiographie, wird im Zusammenhang mit einer Aortenklappenstenose zur diagnostischen Abklärung durchgeführt. Sie ist bei symptomatischer Aortenklappenstenose für den Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung essentiell [7, 21]. Ergänzend zur MDCT kann die Koronarangiographie außerdem die Beurteilung einer potentiellen Arteriosklerose der Iliakal- und Femoralgefäße ermöglichen [5].

1.1.4 Röntgen-Kontrastmittel

Die in der Regel heutzutage bei der TAVI, MDCT und Koronarangiographie verwendeten KM sind jodhaltige, wasserlösliche KM der Gruppe niedrig-osmolarer KM. Das in Form eines symmetrisch substituierten Trijodbenzolrings enthaltene Jod bewirkt eine

stärkere Absorption der Röntgenstrahlung und es kommt in der Darstellung zu einer verbesserten Kontrastierung zwischen den mit KM perfundierten und den nicht KM-perfundierten Strukturen. Jodhaltige KM lassen sich in ionische und nicht-ionische KM sowie darüber hinaus nach ihrer Osmolarität einteilen. Ionische KM gehen mit einer gegenüber dem Blutplasma erhöhten Osmolarität (ca. 1500 mosm/kg) einher, wodurch es zu einer generalisierten Vasodilatation und Flüssigkeitsverschiebungen kommt. Schmerzen und Hitzewallungen gelten als unerwünschte Folgereaktionen dieser Wirkungen [22, 23]. Bei den nicht-ionischen KM ist die ionisierende Carboxylgruppe durch nicht-dissozierende Hydroxylgruppen ersetzt. Sie haben folglich keine elektrische Ladung und gehen außerdem mit einer in etwa auf die Hälfte reduzierten Osmolarität (ca. 700 mosm/kg) und einer stärkeren Hydrophilie einher [24]. Die nicht-ionischen, niedrig-osmolaren KM werden in Studien und Meta-Analysen als weniger nephrotoxisch und allgemein besser verträglich beschrieben [25-27]. Sie werden deshalb den höher osmolaren KM im klinischen Gebrauch vorgezogen und finden auch in den beschriebenen Prozeduren der vorliegenden Arbeit Anwendung. Neben der Osmolarität ist die Viskosität von KM bedeutsam. Für einen ausreichenden Fluss, insbesondere bei Injektionen über dünnlumige Katheter, sollte die Viskosität möglichst gering sein und die Temperatur der KM aufgrund der temperatur-abhängigen Fließeigenschaft 37°C nicht unterschreiten [23]. Eine dritte Gruppe neben den hoch- und niedrig-osmolaren KM stellen die sog. iso-osmolaren, nicht-ionischen KM dar. Deren, dem Blut annähernd gleiche Osmolarität (ca. 300 mosm/kg) wird durch eine veränderte Molekülstruktur zu Ungunsten der Viskosität erreicht [28].

1.2 Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen

Das KI-ANV, ehemals bezeichnet als Kontrastmittel-induzierte Nephropathie, beschreibt den Zusammenhang zwischen der Gabe jodhaltiger, intravasal applizierter KM und einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion. Obwohl die Nephrotoxizität von KM bereits 1955 durch Alwall et al. beschrieben wurde [29] und seitdem viele Untersuchungen folgten, sind die pathophysiologischen Mechanismen bis heute nicht vollständig geklärt.

1.2.1 Definition

Mit der Herausgabe der offiziellen Leitlinien durch die *Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes* - Initiative (KDIGO) [30] im Jahr 2012 wurde dem Versuch nachgegangen, eine Vereinheitlichung für das bis dahin auf unterschiedliche Weise definierte Krankheitsbild zu schaffen. Unter der Voraussetzung einer vorangegangenen KM-

Exposition und fehlender alternativer Ursachen muss für die Diagnose des KI-ANV eines der drei folgenden Kriterien erfüllt sein [30]:

- Anstieg des Serum-Kreatinins (SKr) $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden
- Anstieg des SKr mindestens 1,5-fach innerhalb von 7 Tagen
- Urinausscheidung $\leq 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 Stunden

Die *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) ergänzt diese Definition durch die Festlegung des vorausgesetzten Zeitintervalls zwischen KM-Exposition und akutem Nierenversagen (ANV) auf einen Zeitraum von maximal drei Tagen [31]. Die aktuelle Definition und Stadieneinteilung des KI-ANV (Tabelle 1) decken sich mit den Kriterien des ANV. Grundlage der KDIGO-Leitlinien stellte die sog. RIFLE-Klassifikation für das ANV aus dem Jahr 2004 dar [32]. Dabei steht das Akronym *RIFLE* für *Risk* (Risiko), *Injury* (Schädigung), *Failure* (Versagen), *Loss* (Verlust) und *End stage renal disease* (Terminales Nierenversagen). Als messbarer Parameter der Nierenfunktion wird im Rahmen der RIFLE-Kriterien die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) herangezogen. Anhand des SKr und der Urinausscheidung als Surrogatparameter für eine veränderte eGFR erfolgt die Zuweisung in die einzelnen Stadien. 2007 modifiziert durch das *Acute Kidney Injury Network* [33], findet sich die RIFLE-Klassifikation in den KDIGO-Leitlinien zum KI-ANV wieder.

Tabelle 1 KI-ANV-Stadien gemäß KDIGO-Leitlinien [30]

Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5- bis 2-facher SKr-Anstieg oder SKr-Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl	< 0,5 ml/kg/h für 6-12h
2	2- bis 3-facher SKr-Anstieg	< 0,5 ml/kg/h für ≥ 12 h
3	3-facher SKr-Anstieg oder SKr-Anstieg auf > 4mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder Abnahme der eGFR auf < 35 ml/min/1,73m ² bei Patienten < 18 Jahre	< 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

1.2.2 Inzidenz

Die Inzidenz des KI-ANV ist aus verschiedenen Gründen schwer bestimmbar. Sie ist von der jeweils verwendeten Definition beeinflusst und vom betrachteten Patientenkollektiv abhängig [28]. Während für gesunde Menschen mit normaler Nierenfunktion zum Teil eine sehr niedrige Inzidenz von weniger als 2% angegeben wird [34], ermittelten

McCullough et al. in der Allgemeinbevölkerung bereits eine Inzidenz von bis zu 15% [35]. Deutlich höhere Inzidenzen werden bei Hochrisikopatienten beschrieben. Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung sowie weiteren Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Anämie oder hämodynamischer Instabilität haben nach KM-Exposition ein KI-ANV-Risiko von bis zu 50% [36-39]. In einer Analyse zu Kontrastmittel-induzierter Nephropathie nach TAVI wurden die Inzidenzen zweier Gruppen mit unterschiedlichen Mengen an appliziertem KM bestimmt. Innerhalb der Patientengruppe, die bis zu 100 ml KM erhalten hatte, lag die Inzidenz bei 41,7%, bei den Patienten mit mehr als 100 ml KM bei 69,2% [40]. Van Linden et al. ermittelten in einer Erhebung zu ANV nach TAVI die KM-Exposition als unabhängigen Risikofaktor für ein ANV, wobei die Inzidenz in diesem Patientenkollektiv bei 16,1% lag [41]. Die Ergebnisse der einzelnen Studien demonstrieren die hohe klinische Relevanz des KI-ANV, insbesondere auch nach TAVI. Die Auflistung der KM-Exposition als dritthäufigste Ursache für das im Krankenhaus erworbene ANV unterstreicht ihre Bedeutung zusätzlich [42].

1.2.3 Prognose

Erhebungen zeigen, dass Patienten mit ANV oder KI-ANV eine längere Krankenhaus-Aufenthaltsrate und höhere Langzeit-Mortalitätsrate aufweisen [43-50]. In einer umfassenden Analyse lag die Krankenhausmortalität bei den Patienten mit KI-ANV bei 34%, ohne KI-ANV betrug sie 7% [47]. Dangas et al. beschrieben ein von 6,9% auf 22,6% erhöhtes 1-Jahres-Mortalitätsrisiko bei Patienten mit KI-ANV [51]. Insbesondere Patienten mit einer vorbestehenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion haben erhöhte Mortalitätsraten [27, 52]. Die Inzidenz der mit dem KI-ANV assoziierten Dialysepflicht ist gering und liegt in vielen Studien bei weniger als 1% [44, 47, 48, 52]. Nichtsdestotrotz ist ein dialysepflichtiges KI-ANV mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden [53] - McCullough et al. ermittelten eine 2-Jahres-Sterblichkeit von bis zu 81,2% [44]. Obwohl das KI-ANV mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert zu sein scheint, kann diese ursächlich nicht unmittelbar mit der KM-Exposition in Zusammenhang gebracht werden. Viele Patienten mit KI-ANV weisen weitere Komorbiditäten wie z.B. ein CNV auf, die das Mortalitätsrisiko dieser Patienten unabhängig von der Entwicklung eines KI-ANV gegenüber gesünderen Individuen erhöhen [54, 55]. In der Konsequenz kann das Auftreten eines KI-ANV weniger als Ursache für eine erhöhte Mortalität, sondern vielmehr als Prädiktor der Sterblichkeit bezeichnet werden [55].

1.2.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des KI-ANV ist trotz jahrzehntelanger Ursachenforschung bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird ein multikausales Zusammenspiel verschiedener Faktoren diskutiert. Dabei stehen hämodynamische Effekte sowie eine direkte Zell-Toxizität und die Freisetzung freier Radikale im Vordergrund.

1.2.4.1 Veränderungen der Hämodynamik

Veränderungen der Hämodynamik nach KM-Exposition können sowohl lokal in der Niere als auch systemisch im Körperkreislauf auftreten. Es wird eine anfängliche, kurz andauernde Vasodilatation mit darauffolgender Vasokonstriktion vor allem des Vas afferens beschrieben [56], wobei grundsätzlich alle Nierengefäße betroffen sein können. Dies hat eine Verminderung des renalen Blutflusses mit konsekutiver Perfusionsminderung und medullärer Ischämie zur Folge [57, 58]. Erklärungen der renalen Minderperfusion setzen an der durch das KM intravasal erhöhten Osmolarität und Viskosität an [59]. Die Ausprägung der hämodynamischen Veränderungen wird als proportional zur Osmolarität des KM angesehen [58]. Zudem besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der generellen Vasokonstriktion und der Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Endothelin, Adenosin und Angiotensin II [23, 59-61]. Die Bedeutung dieser hämodynamischen Veränderungen in der Niere im Hinblick auf die Entwicklung eines KI-ANV ist ungeachtet dessen nicht einheitlich geklärt [62]. Dahingegen besteht allgemeiner, wissenschaftlich begründeter Konsensus bezüglich der systemischen Vasodilatation mit konsekutiv milder und vorübergehender Hypotension als Folge einer KM-Exposition [63]. In Zusammenhang mit der durch die osmotische Diurese bewirkten Hypovolämie muss diese unabhängig von der intra-renalen Hämodynamik als Teilaspekt der KI-ANV-Pathogenese berücksichtigt werden [28, 59].

1.2.4.2 Tubuläre Zell-Toxizität

Renale Minderperfusion mit einhergehender Hypoxie des Nierenmarks wird als Ursache einer Schädigung auf zellulärer Ebene angesehen [64]. Unabhängig von den hämodynamischen Auswirkungen wird eine direkte zelltoxische Wirkung von KM beschrieben - der erste Nachweis gelang Talner et al. 1968 anhand von Tierversuchen [65]. In der Folgezeit wurden Veränderungen an isolierten proximalen Tubulus-Segmenten durch KM-Gabe in vitro beschrieben [66]. Diese beinhalteten eine Abnahme der intrazellulären Kaliumionen- und Adeninukleotid-Konzentrationen sowie die Zunahme der intrazellulären Calciumionen-Konzentration. Unter hypoxischen Bedingungen zeigt sich eine Verstärkung dieser Effekte [66, 67]. Hardiek et al. stellten ei-

nen Einfluss der KM-Exposition auf die mitochondriale Enzymaktivität und das mitochondriale Membranpotential fest [68], darüber hinaus wurde in vivo [69] wie auch in vitro [70] Apoptose-Induktion durch KM beschrieben. Die breit angelegte Ursachenforschung zur Zelltoxizität hinsichtlich des KI-ANV ist offensichtlich. Es herrscht allerdings kein wissenschaftlicher Konsens, dass die beobachteten funktionellen und strukturellen Veränderungen der oben genannten Studien mit einer renalen Dysfunktion und Schädigung korrelieren [71], zumal etablierte Metaboliten der tubulären Nekrose im Urin von Patienten mit KI-ANV fehlen [28, 72].

1.2.4.3 Anstieg freier Radikale

Freie Radikale sind besonders reaktionsfreudige Atome oder Moleküle. Sie spielen in einer Vielzahl von biologischen Prozessen eine wichtige Rolle, können jedoch zugleich - insbesondere in hohen Konzentrationen - Zellschädigungen hervorrufen. In der Regel werden sie zum Großteil durch anti-oxidative Enzyme eliminiert. Studien zeigten eine erhöhte Konzentration freier Radikale bei gleichzeitig zum Teil erniedrigter Aktivität anti-oxidativer Enzyme infolge von KM-Exposition [73-75]. Dieses muss als weiterer Teilaspekt in der Pathophysiologie des KI-ANV berücksichtigt werden, obwohl bislang ungeklärt ist, ob der Anstieg der freien Radikale direkt aus der KM-Exposition resultiert oder eine Folgereaktion der dargestellten hämodynamischen und zelltoxischen Effekte von KM ist [62, 64].

1.2.5 Risikofaktoren

Im Lauf der Jahre wurden verschiedene Variablen evaluiert, welche einen Einfluss auf das Risiko für ein KI-ANV haben bzw. dieses erhöhen. Diese Risikofaktoren lassen sich in zwei Gruppen einteilen: patientenbezogene und prozedurbezogene Risikofaktoren (Tabelle 2).

Der Einfluss einer bestehenden chronischen Niereninsuffizienz ist nahezu unbestritten. Seit einer ersten Darlegung des Zusammenhangs zwischen dem KI-ANV und einer bestehenden Nierenfunktionseinschränkung 1978 [76] bestätigten zahlreiche Studien die erniedrigte eGFR als unabhängigen Risikofaktor [27, 45, 48, 52]. Es wird angenommen, dass ein KI-ANV nur bei bereits bestehendem CNV auftritt. Zuzufolge des *CIN (Contast-Induced Nephropathy)-Consensus-Working-Panels* von 2006 besteht ab einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² ein erhöhtes Risiko für ein KI-ANV [77], andere Gremien empfehlen insbesondere für intravenöse KM-Applikation das Herabsetzen des Richtwerts auf < 45 ml/min/1,73m² [30, 78, 79]. Neben dem CNV gilt ein bestehender Diabetes mellitus als eindeutiger Risikofaktor für die Entwicklung eines KI-ANV [44, 45,

48, 80, 81]. In Bezug auf das häufig assoziierte Auftreten von Diabetes mellitus und CNV liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Während manche Studien für Diabetiker und Nicht-Diabetiker bei bestehender Nierenfunktionseinschränkung das gleiche Risiko angaben [48, 82], beschrieben andere eine erhöhte Inzidenz des KI-ANV speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus und zugrunde liegendem CNV [83]. Als weitere, patientenbezogene Risikofaktoren des KI-ANV gelten Dehydration, hohes Alter, Herzinsuffizienz sowie eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) des Herzens und die Medikation mit nephrotoxischen Substanzen wie beispielsweise nichtsteroidalen Antiphlogistika, Aminoglykosiden oder Cyclosporin [79, 83-85].

Diesen gegenüber stehen die prozedurbezogenen Risikofaktoren, welche überwiegend beeinflussbare Größen darstellen. Etliche Studien ermittelten eine Korrelation zwischen der applizierten KM-Menge und dem Auftreten eines KI-ANV [48, 80, 86, 87]. Dabei ist es gleichzeitig schwierig, eine eindeutige Menge zu bestimmen, ab welcher Patienten ein KI-ANV entwickeln. Die Angaben zu risikoarmen KM-Mengen variieren zwischen 70 und 220 ml [86], obwohl auch die Applikation von 20 bis 30 ml KM bereits ein KI-ANV bedingen kann [85]. Einer Analyse zu KI-ANV nach Koronarangiographie zufolge erhöhte sich das Risiko pro 100 ml KM um 12% [48]. Das *CIN-Consensus-Working-Panel* gab für Risikopatienten ab einer KM-Menge von 100 ml ein größeres KI-ANV-Risiko an [88]. Auch der Zeitraum zwischen verschiedenen KM-Gaben ist von Bedeutung. Für Patienten mit CNV oder Diabetes mellitus ist das Risiko bei wiederholter Exposition innerhalb von 72 Stunden erhöht [85]. Die Empfehlung beinhaltet, einen Abstand von 2 Wochen zwischen einzelnen KM-Untersuchungen einzuhalten, insofern hierzu die Möglichkeit besteht [88]. Auf den Einfluss der Wahl des jeweiligen KM und die Unterschiede verschiedener KM hinsichtlich ihrer Osmolarität und Viskosität wurde bereits in Abschnitt 1.1.4 hingewiesen. Als letzter, prozedurbezogener Risikofaktor soll hier der intra-arterielle Applikationsweg erwähnt werden. Obwohl der unmittelbare Vergleich von intra-arterieller und intravenöser KM-Gabe bislang selten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung war, deuten Studien auf höhere KI-ANV-Inzidenzen nach intra-arterieller KM-Applikation hin [89, 90]. Als Ursachen hierfür sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass bei Interventionen mit intravenöser Applikation, wie beispielsweise der MDCT, grundsätzlich geringere KM-Mengen eingesetzt werden als bei intra-arteriellen Interventionen wie der Koronarangiographie [79]. Außerdem wird das Patientenkollektiv, das einer MDCT unterzogen wird, für hämodynamisch stabiler und für weniger anfällig für Mikroembolisation gehalten als jenes der Koronarangiographie oder perkutanen koronaren Interventionen [79, 89]. Einhellige wissenschaftliche Meinung besteht jedoch nicht. Eine 2013 veröffentlichte Studie mit dem Vergleich nach intravenöser und intra-arterieller Applikation in-

nerhalb desselben Patientenkollektivs ergab nahezu identische KI-ANV-Inzidenzen [90].

Tabelle 2 Risikofaktoren des KI-ANV (modifiziert aus [79])

Patientenbezogen	Prozedurbezogen
Bestehende Niereninsuffizienz	Hohe KM-Menge
Diabetes mellitus	Wiederholte KM-Gaben
Dehydration	Hoch-osmolare KM
Hohes Alter	Intra-arterielle KM-Applikation
Herzinsuffizienz	
Eingeschränkte LVEF	
Nephrotoxische Medikation	

1.2.6 Prävention

Zur Prävention des KI-ANV existieren verschiedene Ansätze, wobei sich grundsätzlich medikamentöse von nicht-medikamentösen Maßnahmen unterscheiden lassen. Aus der Gruppe der nicht-medikamentösen Prävention wurden im Rahmen einer umfangreichen Analyse folgende als diejenigen mit definitiver, klinisch signifikanter Wirksamkeit evaluiert: parenterale periprozedurale Volumengabe, Absetzen potentiell nephrotoxischer Medikamente, Minimierung der applizierten KM-Menge sowie Verwendung niedrig- bzw. iso-osmolarer und nicht-ionischer KM [91]. Die Möglichkeit, mit Hilfe standardisierter prophylaktischer Hämodialyse bzw. Hämofiltration die Ausscheidung des applizierten KM zu beschleunigen, wird nicht als effektives Vorgehen in der KI-ANV-Prävention angesehen [79]. Im Bereich der medikamentösen Prävention wurden viele verschiedene Substanzen getestet, darunter beispielsweise Fenoldopam, Dopamin, Furosemid, Mannitol, Calcium-Antagonisten und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Der empirische Nachweis einer sicheren Wirksamkeit steht für all diese jedoch weiterhin aus [79, 92]. Während insbesondere die vielfach untersuchten Substanzen Theophyllin und Fenoldopam bislang nicht in die offizielle Empfehlung zur Prävention des KI-ANV aufgenommen werden konnten [30, 92], existiert mit N-Acetylcystein (ACC) ein in verschiedener Hinsicht aussichtsreiches Präparat. ACC hat anti-oxidative sowie vasodilatative Effekte und hebt sich durch gute Verfügbarkeit, wenige Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen sowie niedrige Kosten ab [79, 92]. Die Studienlage ist allerdings auch hier nicht eindeutig und ein klarer Vorteil durch präprozedurale Verabrei-

chung von ACC konnte bislang nicht ermittelt werden [79, 93, 94]. Nichtsdestotrotz wurde die orale Gabe von ACC in Folge einer Meta-Analyse als die effektivste medikamentöse Maßnahme in der KI-ANV-Prävention bei Hochrisikopatienten bezeichnet [92] und findet sich für dieses Patientenkollektiv mittlerweile in den Empfehlungen der KDIGO-Leitlinien mit gleichzeitig durchgeführter, intravenöser Hydratierung wieder [30].

1.3 Chronische Niereninsuffizienz

Die Niere ist ein zentrales Organ des menschlichen Organismus. Sie integriert verschiedene Aufgaben, wobei die Elimination von harnpflichtigen Substanzen und die Regulation des Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Base-Haushalts im Vordergrund stehen. Mit der Bildung von Erythropoetin und Calcitriol übernimmt die Niere endokrine Funktionen, sie ist außerdem am Kohlehydratstoffwechsel beteiligt und hat Einfluss auf Blutdruck und Blutvolumen. Akute und insbesondere langfristige Einschränkungen der Nierenfunktion haben weitreichende Folgen für Gesundheit und Lebenserwartung eines Menschen. Da die vorliegende Arbeit neben dem KI-ANV die Inzidenz der CNV-Stadienänderung in Zusammenhang mit KM-Exposition evaluiert, soll im Folgenden auf einzelne Aspekte der chronischen Niereninsuffizienz eingegangen werden.

1.3.1 Definition

Die chronische Niereninsuffizienz ist gemäß aktueller KDIGO-Leitlinie [95] als strukturelle oder funktionelle Auffälligkeit der Niere über mehr als 3 Monate mit Auswirkungen auf die Gesundheit definiert. Als Auffälligkeiten und somit Kriterien zur Diagnosestellung gelten pathologische Befunde im Urnsediment, in der Bildgebung oder Histologie; Elektrolytstörungen oder andere Fehlregulationen aufgrund tubulärer Dysfunktion; eine Albuminurie $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ oder eine $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ [95]. Die Definition berücksichtigt außerdem eine stattgefundene Nierentransplantation.

Die Klassifizierung des CNV erfolgt anhand der Grunderkrankung, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie. Die GFR gibt das Gesamtvolumen des Primärharns an, der von den Nieren in einem festgelegten Zeitraum gefiltert wird. Sie steht somit in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der funktionstüchtigen Nephrone, der funktionellen Untereinheit der Niere. Nachdem die unmittelbare Messung der GFR aufwändig ist, wird sich im praktischen Alltag und im Rahmen epidemiologischer Erhebungen meist auf die empirische Schätzung der GFR mit Hilfe von Formeln berufen. Anhand der auf diese Weise ermittelten eGFR werden fünf Stadien des CNV unterschieden, wobei ab einer $\text{eGFR} < 15 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ per definitionem Stadium 5 vorliegt (Tabelle 3). Dieses Stadium impliziert häufig ein terminales Nierenversagen,

welches als funktionelles Endstadium des CNV eine Nierenersatztherapie durch Dialyse oder Nierentransplantation notwendig macht. Neben der eGFR kann zur präzisen Stadieneinteilung die über den Urin innerhalb von 24 Stunden ausgeschiedene Menge an Albumin berücksichtigt werden. Albumin stellt die Hauptkomponente einer pathologischen Proteinurie der meisten Nierenerkrankungen dar und die Menge des ausgeschiedenen Albumins steht in enger Beziehung zur Wahrscheinlichkeit einer Niereninsuffizienz [95]. Die Albuminurie gilt zudem als äußerst sensitives Frühsymptom renalmikrovaskulärer, glomerulärer Nierenschädigungen, insbesondere bei Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie.

Tabelle 3 CNV-Stadien gemäß KDIGO-Leitlinien [95]

Stadium	eGFR (ml/min/1,73m ²)	Nierenfunktion
G1	≥ 90	normal
G2	60-89	leicht eingeschränkt
G3a	45-59	leicht bis moderat eingeschränkt
G3b	30-44	moderat bis schwer eingeschränkt
G4	15-29	schwer eingeschränkt
G5	< 15	Nierenversagen

Um das Fortschreiten, den sog. Progress, einer bestehenden Niereninsuffizienz bei Betroffenen frühzeitig zu erkennen, wird die Bestimmung der eGFR und der Albuminausscheidung mindestens einmal pro Jahr empfohlen. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Progress und bzw. oder möglichen therapeutischen Konsequenzen sollte eine häufigere Evaluation erfolgen - unter Berücksichtigung, dass gering ausgeprägte Schwankungen der Werte häufig auftreten und diese nicht immer einen Progress implizieren. Die Diagnostik des CNV ist umso genauer, je mehr SKr-Werte bestimmt werden und je länger der Beobachtungszeitraum ist. Ein Progress des CNV ist definiert als der Übertritt in ein höheres CNV-Stadium. Ist der Stadienwechsel von einem mindestens 25%-igen Verlust der eGFR vom Ausgangswert begleitet, wird dieses als sicherer Progress bezeichnet. Ein rascher Progress ist per definitionem eine anhaltende Abnahme der eGFR um 5 ml/min/1,73m² pro Jahr [95].

1.3.2 Prävalenz

Länderspezifische Dialyseregister ermöglichen eine Aussage zur Prävalenz des terminalen Nierenversagens und der Durchführung einer Nierenersatztherapie. In Deutsch-

land wird die Zahl der dialysepflichtigen Menschen auf ca. 80.000 geschätzt. Dazu befinden sich rund 23.000 Patienten in Transplantationsnachsorge, was deutschlandweit eine Prävalenz des terminalen Nierenversagens von ca. 0,12% ergibt [96]. Die Prävalenz der nicht-dialysepflichtigen chronischen Niereninsuffizienz ist schwierig zu ermitteln. Es liegen weltweit sehr heterogene Daten vor, die aufgrund unterschiedlicher Messmethodik und Studiendesigns nur teilweise miteinander vergleichbar sind [96, 97]. 2007 wurde eine umfangreiche, epidemiologische Erhebung zur Prävalenz des CNV in der US-amerikanischen Bevölkerung veröffentlicht, die eine der aussagekräftigsten Studien zu dieser Thematik darstellt. Unter Berücksichtigung der verschiedenen CNV-Stadien und Verwendung der Daten des *Third National Health and Nutrition Examination Survey* wurde ein Anteil von ca. 13% chronisch nierenerkrankter Menschen in der Allgemeinbevölkerung evaluiert [98]. Diese Zahl lieferte einen Anhaltspunkt für westliche Nationen, ihre unmittelbare Übertragbarkeit ist jedoch nicht zuletzt hinsichtlich Unterschieden in der ethnischen Zusammensetzung von Bevölkerungen umstritten [96]. Durch die von 2008 bis 2011 bundesweit vom Robert Koch-Institut durchgeführte *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* existiert seit Neuestem eine erste repräsentative Schätzung zur Häufigkeit des CNV in Deutschland. Die Analyse ergab im Altersbereich von 18-79 Jahren bei 2,3% der Menschen eine eingeschränkte $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, bei 12,7% eine eingeschränkte $eGFR$ oder Albuminurie $> 30 \text{ mg/l}$ und offenbarte darüber hinaus eine starke Altersassoziation [96]. Die festgestellte Abhängigkeit der CNV-Prävalenz vom Alter deckt sich mit den Resultaten der *Berliner-Initiativ-Studie* von 2012, die eine Prävalenz von 20,7% im Alter von 70-79 Jahren und eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz von 46,6% im Alter ≥ 80 Jahre aufzeigte [99]. Je älter ein Mensch, desto höher ist sein Risiko für ein CNV.

1.3.3 Prognose

Untersuchungen hinsichtlich des Sterblichkeitsrisikos von nicht-dialysepflichtigen, chronisch nierenerkrankten Menschen zeigten, dass mit sinkender $eGFR$ die altersstandardisierte Sterblichkeit kontinuierlich zunimmt. Während sie bei einer $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ noch bei 0,76 pro 100 Personenjahren liegt, erreicht sie bei einer $eGFR$ von $15-30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ einen Wert von 11,36 [100]. Menschen mit CNV haben langfristig ein deutlich erhöhtes Risiko, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln [96]. Für das funktionelle Endstadium gibt es dank Dialyse und Transplantation zwar Therapiemöglichkeiten, deren äußerst kostenintensive Finanzierung und die bislang kaum gegebene Verfügbarkeit in Entwicklungsländern stellen weltweit jedoch zentrale Herausforderungen dar. Durch eine kontinuierliche Verbesserung der Dialyse-

techniken und Versorgungsqualität hat sich die Prognose von Menschen mit terminalem Nierenversagen mittlerweile verbessert, einer US-amerikanischen Analyse von 2002 zufolge lag die 5-Jahres-Überlebensrate dialysepflichtiger Menschen jedoch lediglich bei 40% [101].

Patienten mit CNV haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [102]. Aus diesem Erkrankungskreis lässt sich die Haupt-Todesursache chronisch nierenerkrankter Menschen ableiten, so dass es für einen Patienten mit CNV wahrscheinlicher ist, ein kardiovaskuläres Vorkommnis zu erleiden als sich langfristig einer Nierenersatztherapie unterziehen zu müssen [103]. Chronisch nierenerkrankte Menschen haben eine schlechtere Prognose inklusive höherer Mortalität nach Myokardinfarkt, ein höheres Risiko für Re-Infarkte, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod als die Allgemeinbevölkerung [95, 100]. Darüber hinaus nimmt bei abnehmender eGFR die Gefahr zu, Infektionskrankheiten zu erleiden bzw. daran zu versterben [104].

1.3.4 Ätiologie

Im Zentrum der Ursachenforschung der chronischen Niereninsuffizienz stehen die pathophysiologischen Mechanismen des Nephronenverlusts. Einmal begonnen führen diese zu einem sog. *Circulus vitiosus* und einer sich selbst verstärkenden Schädigung der Nierenfunktion. Ab einer gewissen Reduktion der GFR schreitet die Nierenschädigung unaufhaltsam in Richtung terminaler Niereninsuffizienz fort. Ursächlich liegt diesem Progress eine Hypertrophie der gesunden Nephrone zugrunde, die im Positiven eine Steigerung der GFR durch eine erhöhte glomeruläre Durchblutung, einen erhöhten glomerulären hydrostatischen Druck und eine Erhöhung der Filtrationsfläche bewirkt, andererseits langfristig zur Überschreitung der Regenerationskapazität und zu chronischem Nephronschaden führt [105]. Hinsichtlich der Ätiologie des Nephronenverlusts lassen sich auslösende von verstärkenden bzw. erhaltenden Risikofaktoren unterscheiden [106]. Als auslösende Grunderkrankungen gelten der Diabetes mellitus Typ II, die arterielle Hypertonie, Glomerulonephritiden und polyzystische sowie tubulointerstitielle Nierenerkrankungen [107]. Des Weiteren wird Variablen wie Alter, Geschlecht und Ethnizität sowie dem metabolischen Syndrom und nephrotoxischen Substanzen inklusive nichtsteroidaler Antiphlogistika oder KM erheblicher Einfluss zugesprochen. Bei bereits manifestiertem CNV führen Faktoren wie die arterielle Hypertonie, Proteinurie, Hyperurikämie, eine kardiovaskuläre Grunderkrankung oder Nikotinabusus zu einem Fortbestehen bzw. einer Verschlechterung des CNV [105, 106].

Die beiden Hauptursachen des CNV und zugleich stark assoziierten Erkrankungen sind der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie [108, 109]. In der Pathogenese der sog. diabetischen Nephropathie werden Mechanismen wie die Erhöhung des intraglomerulären Filtrationsdrucks und die Verdickung der Basalmembran durch Hyperglykämie diskutiert [110]. Außerdem kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und inflammatorischen Zytokinen sowie verstärkter Apoptose [111]. Bei der hypertensiven Nephropathie werden eine benigne und maligne Form unterschieden. Die benigne Form ist in der Regel durch einen langjährigen Verlauf mit hyalinen Ablagerungen, Fibrose und zuletzt sklerotischen Vernarbungen im Bereich der Glomeruli charakterisiert [112]. Bei der malignen Nephrosklerose tritt pathophysiologisch eine myo-intimale Proliferation auf, die Vermehrung der innersten Schicht der Arteriolen des Nierenglomerulums [113]. Sie ist von einem rapiden Progress bis zum terminalen Nierenversagen gekennzeichnet.

1.4 Fragestellung

Wie in Abschnitt 1.1.1 ausgeführt, sind Menschen, die für eine TAVI evaluiert werden, mehrheitlich multimorbide Patienten fortgeschrittenen Alters, für die ein chirurgisch-operativer Klappenersatz zu risikobehaftet ist. Diese Patienten müssen hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen in der Regel der Risikogruppe des KI-ANV zugeordnet werden. Wiederholte, zeitnahe KM-Expositionen im Rahmen der TAVI-Evaluation erhöhen das Risiko für ein KI-ANV zusätzlich. Ausgehend vom Zeitpunkt der ersten Untersuchung im Rahmen der TAVI-Evaluation überprüft die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass gewisse Risikofaktoren der Patienten, die für eine TAVI evaluiert werden, einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit haben, ein KI-ANV und bzw. oder eine anhaltende Änderung der Nierenfunktion im Sinne einer CNV-Stadienänderung zu entwickeln.

Folgende Fragen sollen im Einzelnen behandelt werden:

- Wie hoch ist die Inzidenz des KI-ANV im Verlauf der TAVI-Evaluation und ggf. Implantation?
- Wie verändert sich die eGFR als Parameter der Nierenfunktion und das CNV-Stadium im Verlauf der Evaluation und ggf. Implantation?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der Inzidenz des KI-ANV bzw. der anhaltenden Nierenfunktionsänderung und patienten- sowie prozedurbezogenen Risikofaktoren?
- Gibt es eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines KI-ANV und der anhaltenden Nierenfunktionsänderung?

2 Patienten und Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen des Landes Hessen genehmigt (Aktenzeichen 145/14).

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patienten des Universitätsklinikums Gießen erfasst, die zwischen Juli 2009 und Dezember 2013 eine MDCT oder Koronarangiographie in Vorbereitung einer TAVI bzw. zur TAVI-Evaluation erhalten hatten. Die Patienten wurden im PACS (Picture Archiving and Communication System) über die eindeutige Bezeichnung des Untersuchungsprotokolls „TAVI_Evaluation“ gefunden, die mit den Bilddaten übertragen worden war. Alle Patienten, die mindestens eine Voruntersuchung (MDCT und/oder Koronarangiographie) im Rahmen der TAVI-Evaluation erhalten hatten, wurden dem Patientenkollektiv zugeordnet und für die weitere Analyse in Betracht gezogen.

2.2 Datenerfassung

Über das elektronische Patientendokumentationssystem des Universitätsklinikums Gießen konnten die studienrelevanten Daten der Patienten erfasst werden. Folgende Daten wurden erhoben:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Ethnizität
- LVEF
- Vorliegen eines Diabetes mellitus
- SKr-Werte für den Zeitraum der Evaluationsperiode (sieben Tage vor der ersten Untersuchung bis sieben Tage nach der letzten KM-Untersuchung)
- Art und Datum der einzelnen KM-Untersuchungen
- KM-Menge der jeweiligen Prozedur
- Art des Zugangsweges bei TAVI (transfemoral oder transapikal)

Zur Bestimmung der Nierenfunktion vor Evaluationsbeginn und nach Abschluss aller Interventionen erfolgte die Berechnung der eGFR mit Hilfe der MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*), welche das SKr, Alter, Geschlecht und die Ethnizität integriert:

$$eGFR = 186 \times SKr(mg/dl)^{-1,154} \times \text{Alter(Jahre)}^{-0,203} \times 0,742(\text{wenn weiblich}) \times 1,212(\text{wenn dunkle Hautfarbe})$$

Dabei entsprach der in die Berechnung der eGFR vor Evaluationsbeginn eingehende SKr-Wert dem SKr-Mittelwert von bis zu acht verschiedenen Werten (Werte der sieben Tage vor der ersten KM-Untersuchung plus des Tags der ersten Untersuchung) und der in die eGFR-Berechnung nach Abschluss aller Interventionen eingehende SKr-Wert dem SKr-Mittelwert von bis zu sieben verschiedenen Werten (sieben Tage nach letzter Intervention).

Aus den einzelnen SKr- und eGFR-Werten konnten so folgende Angaben generiert werden:

- Auftreten eines ANV oder KI-ANV im Verlauf oder nach Abschluss aller Prozeduren
- Veränderung der eGFR vor der ersten bis nach der letzten Prozedur (Δ GFR)
- CNV-Stadium vor und nach Evaluation (Stadium 1-5)
- Progress in ein höheres CNV-Stadium oder Regress in ein niedrigeres CNV-Stadium

2.3 Analysedesign

Als Ausschlusskriterium für das Studienkollektiv galt eine bereits bestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz (CNV-Stadium 5). Alle Patienten, die mindestens eine Voruntersuchung im Rahmen der TAVI-Evaluation erhalten hatten und nicht dialysepflichtig waren, wurden sowohl für die Analyse zum akuten Nierenversagen als auch für die Analyse zur anhaltenden Nierenfunktionsänderung in Betracht gezogen. Es wurden zwei unterschiedliche Kollektive gebildet - im Folgenden als Analysekollektiv Akutes Nierenversagen und als Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung bezeichnet - wobei die Patienten aus dem gemeinsamen Studienkollektiv rekrutiert und den jeweiligen Einschlusskriterien zufolge keinem, einem oder beiden Analysekollektiven zugeordnet wurden (siehe Abbildung 1, S. 23).

2.3.1 Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

Für die Analyse hinsichtlich des akuten Nierenversagens galt als Einschlusskriterium die Dokumentation eines SKr-Werts vor der ersten Untersuchung sowie mindestens alle 48 Stunden ab der ersten Prozedur bis sieben Tage nach der letzten Prozedur bzw. bis zum Auftreten eines KI-ANV. In diesem Kollektiv wurde neben demographischen und klinischen Parametern die Inzidenz des KI-ANV bestimmt und ein möglicher Zusammenhang des KI-ANV mit patienten- und prozedurbezogenen Risikofaktoren (Erläuterung in Abschnitt 2.4 folgend) überprüft. Die Diagnose *KI-ANV* wurde zufolge der

KDIGO-Leitlinien [30] unter der Voraussetzung gestellt, dass die SKr-Veränderungen innerhalb von drei Tagen nach KM-Exposition aufgetreten waren. Innerhalb dieses Kollektivs wurden zwei separate Analysen durchgeführt. Die eine berücksichtigte die Risikofaktoren *Gesamt-KM* und *Zeitraum* mit ihren absoluten Werten separat, während die andere an Stelle dieser beiden den *KM-Zeit-Quotienten* beinhaltet und dadurch untersuchte, ob eine durchschnittlich pro Tag gegebene KM-Menge zur Erklärung des KI-ANV beitrug. In beiden Analysen wurden alle Risikofaktoren zum einen jeweils einzeln, das heißt über ihre Haupteffekte und zum anderen unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten untereinander ausgewertet, um möglichen Wechselwirkungen zwischen den Risikofaktoren Rechnung zu tragen.

2.3.2 Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung

Für die Analyse hinsichtlich der anhaltenden Nierenfunktionsänderung musste als Einschlusskriterium mindestens ein SKr-Wert vor der ersten und nach der letzten Prozedur im Rahmen der TAVI-Evaluation dokumentiert worden sein. Es wurde neben demographischen und klinischen Parametern die Inzidenz der anhaltenden Änderung der Nierenfunktion bestimmt und ein möglicher Zusammenhang mit patienten- und prozedurbezogenen Risikofaktoren untersucht. Anhand der eGFR erfolgte sowohl vor als auch nach TAVI-Evaluation die Einteilung in die CNV-Stadien. Gemäß KDIGO-Leitlinie [95] wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion, ein Progress, angenommen, wenn der Übergang in ein höheres CNV-Stadium mit einer Reduktion der eGFR um mindestens 25% einherging. Analog dazu wurde von einem Regress ausgegangen, wenn ein Wechsel in ein niedrigeres Stadium von einem Anstieg der eGFR um mindestens 25% begleitet war. Um möglichen SKr-Schwankungen Rechnung zu tragen, entsprach der in die jeweilige eGFR-Berechnung eingehende SKr-Wert, wie in Abschnitt 2.2 ausgeführt, dem Mittelwert von bis zu sieben bzw. acht verschiedenen SKr-Werten. Analog zur Untersuchung hinsichtlich des akuten Nierenversagens wurden zwei voneinander getrennte Analysen durchgeführt: eine Analyse mit den Risikofaktoren *Gesamt-KM* und *Zeitraum* separat und eine mit dem sie zusammenfassenden *KM-Zeit-Quotienten*. In beiden wurden erneut zum einen die Haupteffekte der Risikofaktoren und zum anderen zusätzlich mögliche Zweifachinteraktionseffekte überprüft.

2.3.3 Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive

Um die Korrelation zwischen dem Auftreten eines KI-ANV und einer anhaltenden Nierenfunktionsänderung zu überprüfen, wurden für die zusammengefasste Gesamtheit der beiden Analysekollektive Akutes Nierenversagen und Anhaltende Nierenfunktions-

änderung die Ereignisse *KI-ANV/Kein KI-ANV* und *Progress/Regress/keine Veränderung* auf Unabhängigkeit hin überprüft.

2.4 Patienten- und prozedurbezogene Variablen

Neben dem Zusammenhang mit dem *Alter* (in Jahren) und *Geschlecht* der einzelnen Patienten wurde in beiden Kollektiven der Einfluss potentieller patienten- und prozedurbezogener Risikofaktoren ausgewertet. Im Folgenden sind die für diese Studie angewandten Definitionen und Kriterien der Risikofaktoren ausgeführt.

Bestehende Nierenfunktion (GFRprä)

Zur Beurteilung der vorbestehenden Nierenfunktion galt im Rahmen dieser Studie die mit Hilfe der in Abschnitt 2.2 ausgeführten MDRD-Formel berechnete eGFR. Für die Bestimmung der eGFR vor Evaluationsbeginn wurden alle verfügbaren SKr-Werte aus der Woche unmittelbar vor der ersten Untersuchung inklusive des Tags der ersten KM-Untersuchung berücksichtigt. Die Angabe des Risikofaktors *GFRprä* erfolgte in ml/min/1,73m².

Herzinsuffizienz (HI)

Mit Hilfe der standardmäßig vor TAVI in der transthorakalen Echokardiografie bestimmten LVEF wurde das Vorliegen einer möglichen Herzinsuffizienz evaluiert. Ab einer LVEF $\leq 50\%$ galt ein Patient als herzinsuffizient.

Diabetes mellitus (DM)

Es erfolgte die Erhebung, ob ein Diabetes mellitus vorlag, wobei keine Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gemacht wurde.

Summe des gegebenen KM (Gesamt-KM)

Es wurde die Summe aus den einzelnen KM-Mengen ermittelt, die ein Patient in den jeweiligen Untersuchungen erhalten hatte. Im Rahmen der MDCT wurden standardmäßig 100 ml appliziert, die Mengen der Koronarangiographie bzw. TAVI waren individuell unterschiedlich. Im Fall eines KI-ANV wurden für die KI-ANV-Analyse nur die KM-Mengen der bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Prozeduren berücksichtigt. In allen Prozeduren kam Ultravist 370 mg Iod/ml (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) zum Einsatz. Die Angabe des Risikofaktors *Gesamt-KM* erfolgte in ml.

Untersuchungsperiode (Zeitraum)

Der Zeitraum bzw. die Anzahl der Tage zwischen der ersten und letzten KM-Untersuchung wurde anhand der Rechnung *Datum der letzten Untersuchung* minus *Datum der ersten Untersuchung* plus 1 bestimmt. Im Fall eines KI-ANV vor Abschluss aller Prozeduren wurde für die Analyse zum akuten Nierenversagen zusätzlich der zeit-

liche Abstand der bis dahin durchgeführten Untersuchungen ermittelt. Bei Eintreten eines KI-ANV nach lediglich einer Untersuchung entsprach der Zeitraum dem Wert 1. Die Angabe des Risikofaktors *Zeitraum* erfolgte in Tagen.

KM/Tag (KM-Zeit-Quotient)

Durch Quotientenbildung erfolgte die Zusammenfassung der beiden Risikofaktoren *Gesamt-KM* und *Zeitraum* zur durchschnittlich pro Tag gegebenen KM-Menge. Im Fall eines KI-ANV vor Abschluss aller Prozeduren gingen für die Analyse zum akuten Nierenversagen ausschließlich die Variablen der bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Untersuchungen in den *KM-Zeit-Quotienten* ein. Die Angabe des Risikofaktors *KM-Zeit-Quotient* erfolgte in ml/Tag.

TAVI (TAVI)

Die Durchführung einer TAVI wurde als unabhängiger Risikofaktor überprüft. In der Gruppe der Patienten mit einem KI-ANV fand die TAVI als Risikofaktor nur dann Berücksichtigung, wenn diese vor dem Auftreten des KI-ANV durchgeführt worden war.

2.5 Statistische Datenanalyse

Das Ergebnis der Response-Variable KI-ANV wurde mit den Levels *KI-ANV/Kein KI-ANV* bzw. *ja/nein*, das der anhaltenden Nierenfunktionsänderung (Response-Variable CNV) mit den Levels *Progress/Regress/nein* bzw. *keine Veränderung* gekennzeichnet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden zur Beschreibung der Verteilung der kontinuierlichen Variablen (*Alter*, *eGFR*, *Gesamt-KM*, *Zeitraum*, *KM-Zeit-Quotient*) der arithmetische Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (S), der Median (M), das 1. und 3. Quartil (Qu.) sowie Minimum (Min.) und Maximum (Max.) bestimmt. Die diskreten bzw. qualitativen Variablen (*Geschlecht*, *Herzinsuffizienz*, *Diabetes mellitus*, *TAVI*) wurden durch absolute bzw. relative Häufigkeitsverteilungen in Bezug auf die Grundgesamtheit wiedergegeben.

Anschließend wurde getestet, ob ein Unterschied in der Verteilung der einzelnen Variablen bzw. Risikofaktoren zwischen den jeweiligen Ergebnisgruppen existierte. Dies erfolgte für die qualitativen Variablen jeweils mit Hilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests nach Pearson (χ^2 -Test). Für den Vergleich der Verteilungen der kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney U-Test für die Gruppen *KI-ANV/Kein KI-ANV* angewendet und der Kruskal-Wallis-Test für die Gruppen *Progress/Regress/keine Veränderung*.

Mit Hilfe von Regressionsmodellen wurden die Risikofaktoren *GFRprä*, *Herzinsuffizienz*, *Diabetes mellitus*, *TAVI*, *Zeitraum*, *Gesamt-KM* bzw. *KM-Zeit-Quotient* auf ihren

Zusammenhang mit dem Auftreten eines KI-ANV bzw. der anhaltenden Nierenfunktionsänderung hin analysiert. Für die qualitative, dichotom nominal skalierte Response-Variable *KI-ANV* mit ihren beiden Ausprägungen *ja/nein* wurden zwei multiple logistische Regressionsmodelle verwendet: das im Folgenden als Modell 1 bezeichnete mit den Risikofaktoren *Zeitraum* und *Gesamt-KM* und Modell 2 mit dem die Faktoren *Zeitraum* und *Gesamt-KM* zusammenfassenden Risikofaktor *KM-Zeit-Quotient*.

Für die polytom ordinal skalierte Response-Variable *CNV* mit ihren drei ordinalen Ausprägungen *Progress/nein/Regress* wurden zwei multiple logistische Regressionsmodelle mit proportionalem Odds zum Einsatz gebracht. Diese werden mit der zu Modell 1 und 2 analogen Auswahl der Risikofaktoren im Folgenden mit Modell 3 und 4 bezeichnet.

Jedes der Modelle 1 bis 4 wurde zum einen nur mit Haupteffekten der Risikofaktoren und zum anderen unter zusätzlichem Einschluss aller Zweifachinteraktionen zwischen den Risikofaktoren angesetzt.

Abschließend wurde mit Hilfe des Pearsons χ^2 -Test die Hypothese der homogenen Häufigkeitsverteilung der *CNV*-Levels *Progress/nein/Regress* in den zwei *KI-ANV*-Levels *ja/nein* überprüft. Durch den Cohen-Friendly-Assoziationsplot erfolgte die graphische Darstellung der Beiträge aller Kombinationen zur χ^2 -Teststatistik. Darin wurden durch Form- und Farbkodierung diejenigen Kombinationen hervorgehoben, die der Unabhängigkeitshypothese zufolge zu wenige oder zu viele Ereignisse hatten und dadurch gegen sie sprachen [114].

In allen interferenzstatistischen Analysen galt ein Signifikanzniveau von 5%.

Die Auswertungen wurden unter Verwendung der SPSS Statistik Version 21.0 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) und der Software R Version 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) einschließlich der Pakete *MASS* [115], *effects* [116, 117] und *vcd* [118-120] durchgeführt. Die Patientendaten wurden anonymisiert in beide Systeme importiert.

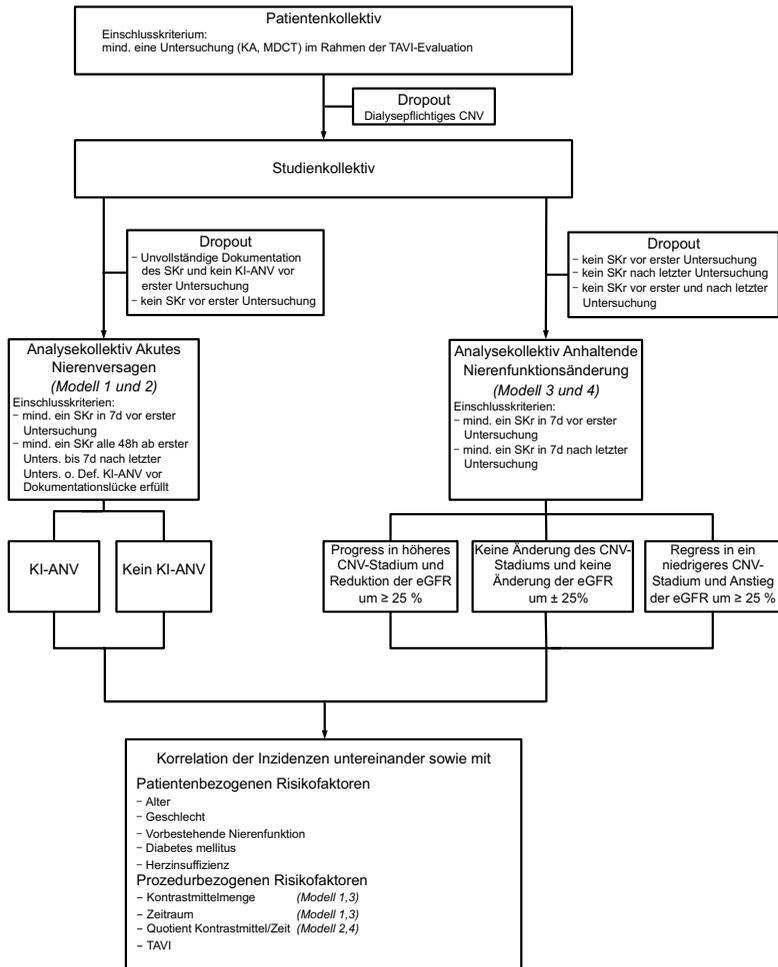


Abbildung 1 Flussdiagramm des Analysedesigns

3 Ergebnisse

Zwischen Juli 2009 und Dezember 2013 wurden am Universitätsklinikum Gießen 207 Patienten für eine TAVI evaluiert. Aufgrund einer bereits vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz wurden 16 Patienten aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen. In das Analysekollektiv Akutes Nierenversagen konnten aufgrund fehlender SKr-Werte weitere 93 Patienten nicht aufgenommen werden. Bei 76 Patienten war eine lückenhafte SKr-Bestimmung im Verlauf der Evaluationsperiode und bei weiteren 17 Patienten keine präprozedurale SKr-Bestimmung erfolgt. In das Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung konnten 21 Patienten des Studienkollektivs aufgrund fehlender SKr-Werte nicht integriert werden. 14 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da vor Evaluationsbeginn kein SKr-Wert dokumentiert worden war, 4 aufgrund fehlender SKr-Werte nach Abschluss der Untersuchungsperiode und bei 3 Patienten lagen weder vorher noch nachher SKr-Werte vor. Die Analyse zur anhaltenden Nierenfunktionsänderung umfasste somit 170 Patienten und die zum akuten Nierenversagen 98 Patienten.

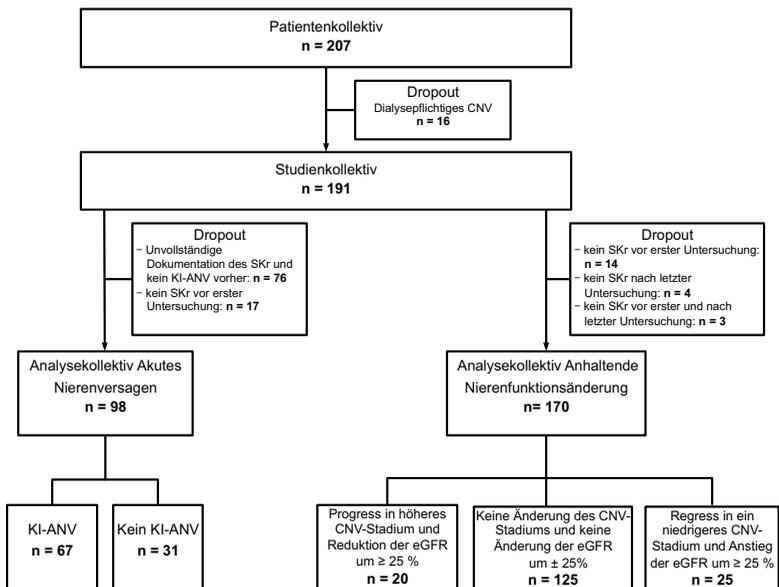


Abbildung 2 Flussdiagramm des Analysedesigns mit Fallzahlen

3.1 Analyse Akutes Nierenversagen

3.1.1 Inzidenzen

Insgesamt konnte bei 22 (22,4%) Patienten des Analysekollektivs Akutes Nierenversagen erfolgreich eine TAVI durchgeführt werden ohne dass diese im Verlauf ein KI-ANV entwickelten. Ein ANV trat bei 70 (71,4%) Patienten auf, wobei es in 67 (68,4%) Fällen per definitionem als KI-ANV deklariert werden konnte. Von den Patienten mit KI-ANV ließen sich 48 (71,6%) Stadium 1, 13 (19,4%) Stadium 2 und 6 (9,0%) Stadium 3 der in Abschnitt 1.2.1 ausgeführten Klassifikation des akuten Nierenversagens zuordnen (siehe Abbildung 3). Bei 13 (19,4%) der 67 Patienten der Gruppe *KI-ANV* wurde keine TAVI durchgeführt. In etwas mehr als der Hälfte der Fälle (36 Pat., 53,7%) trat das KI-ANV vor möglicher Durchführung der TAVI auf. Die Analyse der durchgeführten Prozeduren vor KI-ANV ergab, dass das KI-ANV bei 30 (44,7%) Patienten nach zwei Interventionen und dabei in 17 (25,3%) Fällen nach zwei Voruntersuchungen (MDCT und Koronarangiographie) und in 13 (19,4%) Fällen nach einer Voruntersuchung und der TAVI (MDCT/Koronarangiographie und TAVI) auftrat. Bei 19 (28,3%) Patienten ereignete sich das KI-ANV nach einer Evaluationsuntersuchung (MDCT oder Koronarangiographie) und bei 18 (26,8%) Patienten nach drei Interventionen (MDCT und Koronarangiographie und TAVI) (siehe Abbildung 4).

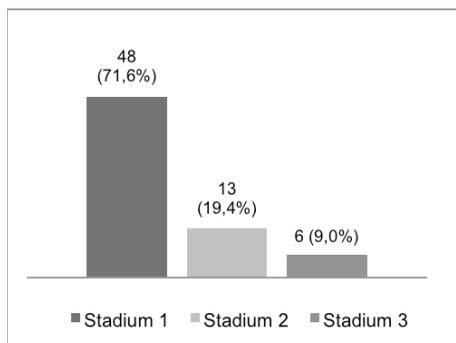


Abbildung 3 Anzahl der Patienten der Gruppe *KI-ANV* in den einzelnen KI-ANV-Stadien

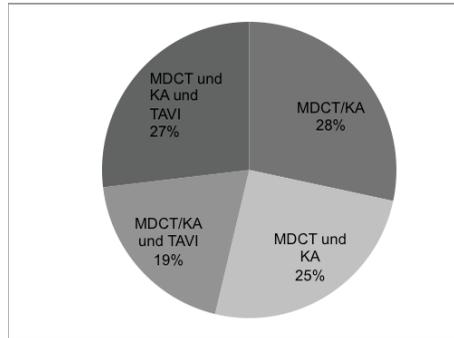


Abbildung 4 Häufigkeiten der jeweils durchgeführten Interventionen vor dem Auftreten des KI-ANV bei den Patienten der Gruppe *KI-ANV*

Die Zuordnung der vorbestehenden Nierenfunktion zu dem jeweiligen CNV-Stadium ergab in der Unterscheidung der Gruppen *KI-ANV* und *Kein KI-ANV* die in Abbildung 5 dargestellten Gruppierungen. In der Gruppe *KI-ANV* befanden sich vor Evaluationsbeginn die meisten Patienten in CNV-Stadium 3 (32 Pat., 47,7%), in der Gruppe *Kein KI-ANV* in Stadium 2 (12 Pat., 38,7%). Im Rahmen dieser Gegenüberstellung wird außerdem deutlich, dass sich vor Evaluationsbeginn in der Gruppe *Kein KI-ANV* prozentual deutlich mehr Patienten in CNV-Stadium 1 befanden, also eine vergleichsweise gute Nierenfunktion hatten, als in der Gruppe *KI-ANV* (22,6% ohne KI-ANV vs. 8,9% mit KI-ANV).

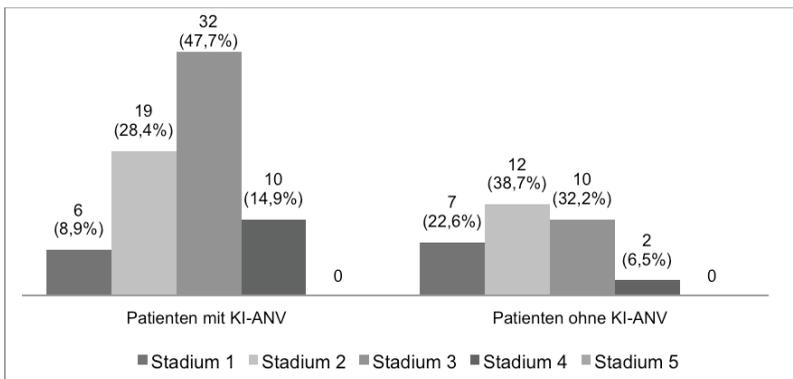


Abbildung 5 Anzahl der Patienten in den einzelnen CNV-Stadien der Gruppen *KI-ANV* und *Kein KI-ANV* vor Evaluationsbeginn

3.1.2 Verteilung der Risikofaktoren

Das Alter der 98 Patienten des Analysekollektivs Akutes Nierenversagen betrug im Durchschnitt 80,7 Jahre. 49 (50%) Patienten waren männlich. Die durchschnittliche Nierenfunktion vor Evaluationsbeginn lag bei 58,5 ml/min/1,73m². Eine LVEF ≤ 50% wurde bei 35 (35,7%) Patienten gemessen, 37 (37,7%) hatten Diabetes mellitus und bei 53 (54,1%) Patienten wurde eine TAVI durchgeführt. Die durchschnittlich gegebene KM-Menge betrug 273,5 ml und die Dauer der Untersuchungsperiode lag im Schnitt bei 6,4 Tagen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über das arithmetische Mittel, die Standardabweichung, den Median, das 1. und 3. Quartil sowie Minimum und Maximum der einzelnen quantitativen Variablen innerhalb des Analysekollektivs Akutes Nierenversagen.

Tabelle 4 Deskriptive statistische Angaben zu den kontinuierlichen Variablen innerhalb des Analysekollektivs Akutes Nierenversagen (n = 98)

	Ø	S	Min.	1. Qu.	M	3. Qu.	Max.
<i>Alter (Jahre)</i>	80,7	7	46	77	82	84	96
<i>eGFR (ml/min/1,73m²)</i>	58,5	24,7	15,0	38,9	54,2	75,5	117,8
<i>KM-Menge (ml)</i>	273,5	144,9	70	181,2	244	340	840
<i>Zeitraum (Tage)</i>	6,4	7,9	1	2	4	8	45
<i>KM-Zeit-Quotient (ml/Tag)</i>	83,3	56,2	7,1	37,5	82,9	108,4	260

Tabelle 5 gibt das Ergebnis des Pearsons Chi-Quadrat-Tests bzw. des Mann-Whitney U-Tests für den Vergleich der Verteilung der Risikofaktoren in den beiden Gruppen *KI-ANV* und *Kein KI-ANV* wieder. Für die vorbestehende Nierenfunktion und die Variable *TAVI* zeigten sich *p*-Werte von 0,01 bzw. 0,04. Diese beiden Variablen waren in ihren Ausprägungen in den Gruppen *KI-ANV* und *Kein KI-ANV* signifikant unterschiedlich verteilt.

Tabelle 5 Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Gruppen *KI-ANV* und *Kein KI-ANV*

	KI-ANV (n = 67)	Kein KI-ANV (n = 31)	p-Wert*
<i>Alter (Jahre)</i>	80,9 (63 - 96)	80,4 (46 - 91)	0,57
<i>Geschlecht (männlich)</i>	33 (49,3%)	16 (51,6%)	> 0,99
<i>eGFR (ml/min/1,73m²)</i>	54,1 (15,0 - 116,8)	68,0 (22,6 - 117,8)	0,01
<i>Herzinsuffizienz</i>	24 (35,8%)	11 (35,5%)	> 0,99
<i>Diabetes mellitus</i>	29 (43,3%)	8 (25,8%)	0,15
<i>Gesamt-KM (ml)</i>	267,2 (70 - 830)	287,1 (100 - 840)	0,50
<i>Zeitraum (Tage)</i>	6,4 (1 - 38)	6,5 (1 - 45)	0,19
<i>KM-Zeit-Quotient (ml/Tag)</i>	89,1 (7,1 - 260)	70,7 (7,4 - 150)	0,32
<i>TAVI</i>	31 (46,3%)	22 (71,0%)	0,04

Für die diskreten Variablen ist die absolute bzw. prozentuale Häufigkeit, für die kontinuierlichen Variablen das arithmetische Mittel (inkl. Min. und Max.) angegeben.

*Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test) für die diskreten Variablen, Mann-Whitney U-Test für die kontinuierlichen Variablen.

3.1.3 Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse von Modell 1 berücksichtigte die beiden Risikofaktoren *Gesamt-KM* und *Zeitraum* separat, während diejenige von Modell 2 sie als gemeinsamen *KM-Zeit-Quotienten* integrierte. Die übrigen, in den beiden Modellen überprüften Risikofaktoren waren jeweils dieselben.

3.1.3.1 Modell 1a: Ohne Wechselwirkungen

In Modell 1a erfolgte mit Hilfe einer multiplen logistischen Regression die Überprüfung der einzelnen Risikofaktoren auf einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten des KI-ANV (Abbildung 6). Die Analyse wies signifikante *p*-Werte für die Risikofaktoren *GFRprä* und *TAVI* auf. Die geschätzte multiplikative Veränderung des Odds betrug 0,074, wenn sich der Prädiktor *GFRprä* um 10 ml/min/1,73m² erhöhte ($p = 0,009623$). Der Prädiktor *TAVI* hatte einen signifikanten *p*-Wert von 0,02275 und die geschätzte multiplikative Veränderung des Odds betrug 3,6, wenn sich *TAVI* von Level *ja* auf Level *nein* veränderte. Die Durchführung der TAVI trug demzufolge nicht zu einer Risikohöherung für ein KI-ANV bei, nachdem verhältnismäßig signifikant mehr Patienten ohne oder vor Durchführung der TAVI ein KI-ANV entwickelt hatten als nach TAVI.

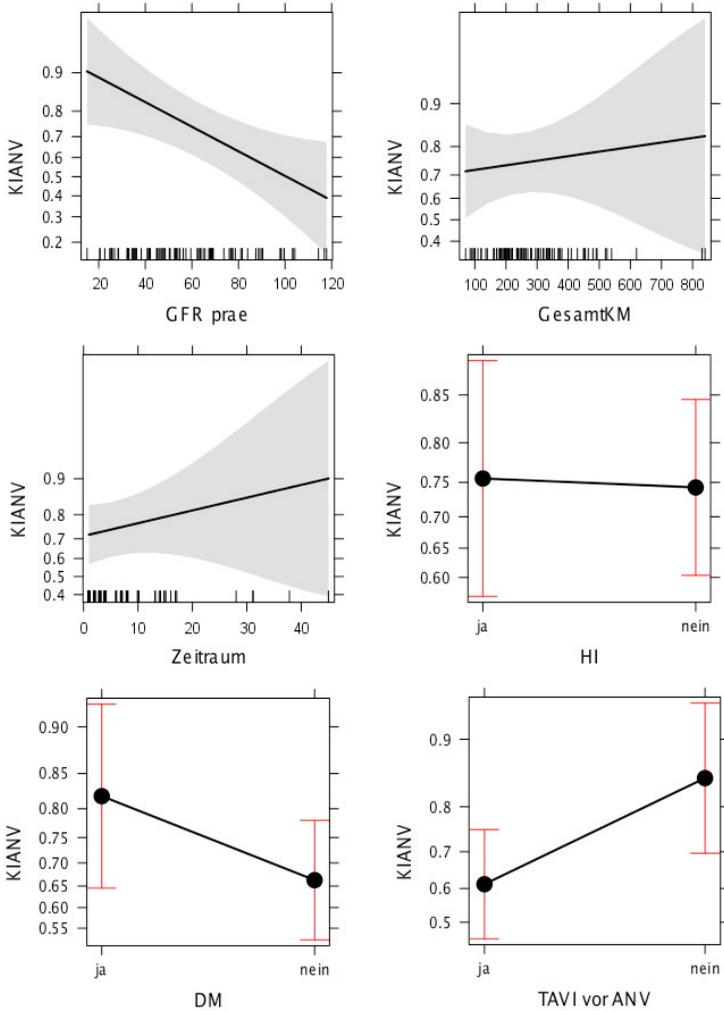


Abbildung 6 Effekte-Plots der Risikofaktoren *GFRprä*, *Gesamt-KM*, *Zeitraum*, *Herzinsuffizienz*, *Diabetes mellitus* und *TAVI* ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

Für jeden Effekt-Plot ist auf der vertikalen Achse die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das KI-ANV angegeben. Die horizontale Achse zeigt den jeweiligen Wertebereich des überprüften Risikofaktors. Die schwarzen Linien (bei kontinuierlichen Variablen) bzw. Punkte (bei diskreten Variablen) markieren die durch das Modell geschätzte Wahrscheinlichkeit. Die grauen Schattierungen bzw. roten Konfidenzintervalle zeigen die quantitative Unsicherheit in der Schätzung an. Die schwarzen Striche entlang der horizontalen Achse in den ersten drei Abbildungen geben die Werte der einzelnen Patienten wieder. Diese Angaben gelten analog für Abbildung 11.

3.1.3.2 Modell 1b: Mit Wechselwirkungen

In Modell 1b erfolgte als Ergänzung zu Modell 1a die Überprüfung möglicher Zweifachinteraktionseffekte, also der Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Risikofaktoren. Der Vergleich mit Modell 1a ergab einen p -Wert von 0,006491, weshalb im direkten Vergleich das Zweifachinteraktionsmodell signifikant besser zur Erklärung des KI-ANV geeignet war. Es wurden zusätzlich zu den 6 einzelnen Risikofaktoren alle 15 möglichen Wechselwirkungen auf ihren Einfluss hin überprüft, woraus ein Modell mit insgesamt 21 verschiedenen Termen resultierte. Die Analyse ergab erneut die vorbestehende Nierenfunktion als unabhängigen Risikofaktor ($p = 0,00826$) sowie darüber hinaus einen signifikanten Einfluss der Interaktionseffekte zwischen der vorbestehenden Nierenfunktion und der KM-Menge ($GFRprä/Gesamt-KM$), der KM-Menge und der Durchführung der TAVI ($Gesamt-KM/TAVI$), dem Zeitraum zwischen den Untersuchungen und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus ($Zeitraum/Diabetes mellitus$) sowie dem Zeitraum und der Durchführung der TAVI ($Zeitraum/TAVI$).

3.1.3.2.1 $GFRprä$ und $Gesamt-KM$

Für die Wechselwirkung zwischen der vorbestehenden Nierenfunktion und der KM-Menge und ihren Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für ein KI-ANV lag ein p -Wert von 0,00657 vor. Bei KM-Mengen < 100 ml nahm die Wahrscheinlichkeit für ein KI-ANV mit zunehmender $GFRprä$ ab, bei KM-Mengen > 500 ml stieg sie mit zunehmender $GFRprä$ an. Analog dazu hatten Patienten ab einer $GFRprä$ von ca. $80 \text{ ml/min/1,73m}^2$ mit zunehmender KM-Menge ein erhöhtes KI-ANV-Risiko. Die Konstellation einer guten Nierenfunktion und hohen KM-Applikation sowie die Konstellation einer schlechten Nierenfunktion und wenig KM-Applikation bedeutete im untersuchten Kollektiv ein hohes Risiko für ein KI-ANV (Abbildung 7).

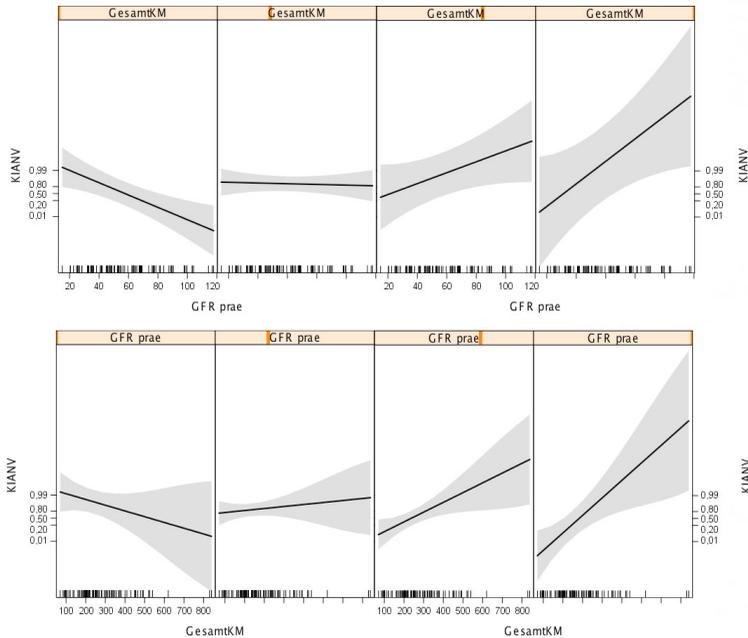


Abbildung 7 Interaktionseffekte-Plots für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren *GFRprä* und *Gesamt-KM* im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

Bei zwei kontinuierlichen Variablen geschieht die Abbildung über acht einzelne Effekte-Plots. Es erfolgt die Verteilung und Darstellung jeweils einer Variable in ihre Quartile (welche den 25%-, 50%-, 75%- und 100%-Quantilen entsprechen). Der Wertebereich der jeweils anderen Variable ist kontinuierlich auf der horizontalen Achse wiedergegeben. Die Kennzeichnung des abgebildeten Quartils erfolgt durch den schmalen, orangefarbenen Balken am oberen Rand der einzelnen Effekte-Plots. Auf der vertikalen Achse ist die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das KI-ANV angegeben. Die schwarzen Linien markieren die durch das Modell geschätzte Wahrscheinlichkeit, die grauen Schattierungen die quantitative Unsicherheit in dieser Schätzung. Die schwarzen Striche entlang der horizontalen Achse geben die Werte der einzelnen Patienten wieder. Werte der Quartile des Risikofaktors *Gesamt-KM* (ml): 70, 327, 583, 840. Werte der Quartile des Risikofaktors *GFRprä* (ml/min/1,73m²): 15, 49, 84, 118.

3.1.3.2.2 *Gesamt-KM* und TAVI

Der *p*-Wert der Wechselwirkung zwischen der KM-Menge und dem Zeitpunkt vor TAVI lag bei 0,0351. Patienten, die bis zum Auftreten des KI-ANV keine TAVI erhalten hatten, unterlagen mit zunehmender KM-Menge einem erhöhten KI-ANV-Risiko. Patienten mit KI-ANV nach Durchführung der TAVI hatten ein von der KM-Menge unabhängiges Risiko. Innerhalb der Patientengruppe, die das KI-ANV noch vor TAVI entwickelte, hatte folglich die im Rahmen der Voruntersuchungen applizierte KM-Menge einen entscheidenden Einfluss (Abbildung 8).

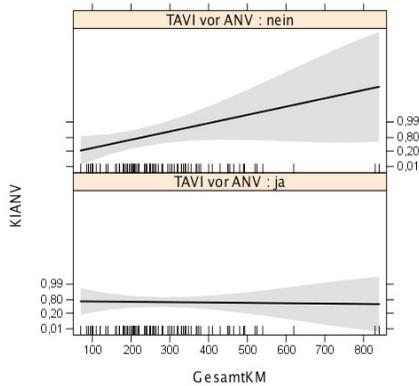


Abbildung 8 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren *Gesamt-KM* und *TAVI* im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

Bei jeweils einer kontinuierlichen und einer diskreten Variable erfolgt die Darstellung über zwei Effekte-Plots, die sich an der Gruppierung der diskreten Variable orientieren. Auf der horizontalen Achse ist jeweils der Wertebereich der kontinuierlichen Variable und auf der vertikalen Achse die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das KI-ANV wiedergegeben. Die schwarzen Linien markieren die durch das Modell geschätzte Wahrscheinlichkeit, die grauen Schattierungen die quantitative Unsicherheit in dieser Schätzung. Die schwarzen Striche entlang der horizontalen Achse geben die Werte der einzelnen Patienten wieder. Diese Angaben gelten analog für Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 12 und Abbildung 13.

3.1.3.2.3 Zeitraum und Diabetes mellitus

Der p -Wert des Zweifachinteraktionseffekts zwischen der Dauer des Zeitraums und einer Diabetes-Erkrankung lag bei 0,04711. An Diabetes mellitus erkrankte Patienten hatten bei einer kurzen Untersuchungsperiode ein deutlich höheres Risiko für ein KI-ANV als Diabetiker mit einer langen Untersuchungsperiode. Bei Nicht-Diabetikern war das KI-ANV-Risiko unabhängig vom zeitlichen Abstand zwischen einzelnen KM-Untersuchungen (Abbildung 9).

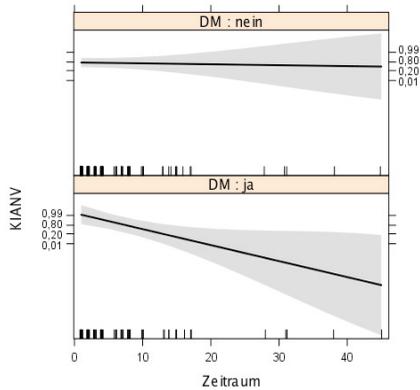


Abbildung 9 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren *Zeitraum* und *Diabetes mellitus* im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen (Die Erläuterung zur Lesart von Abbildung 9 entspricht derjenigen von Abbildung 8.)

3.1.3.2.4 *Zeitraum und TAVI*

Die Wechselwirkung zwischen der Dauer des Zeitraums und dem Zeitpunkt des KI-ANV vor TAVI war signifikant mit einem p -Wert von 0,0133. Patienten, die ein KI-ANV vor möglicher Durchführung der TAVI entwickelten, hatten ein umso höheres Risiko, je kürzer die Untersuchungsperiode war. Bei den Patienten mit KI-ANV nach TAVI war die Dauer der Untersuchungsperiode nicht ausschlaggebend (Abbildung 10).

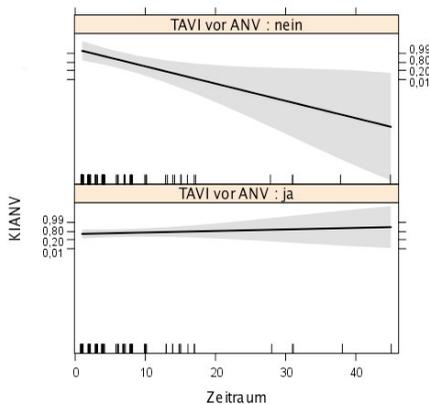


Abbildung 10 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren *Zeitraum* und *TAVI* im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen (Die Erläuterung zur Lesart von Abbildung 10 entspricht derjenigen von Abbildung 8.)

3.1.3.3 Modell 2a: Ohne Wechselwirkungen

In Modell 2 wurden die Risikofaktoren *Gesamt-KM* und *Zeitraum* zum gemeinsamen *KM-Zeit-Quotienten* zusammengefasst. Die übrigen überprüften Risikofaktoren entsprachen denjenigen von Modell 1. Wie in Modell 1a und 1b war auch in Modell 2a die vorbestehende Nierenfunktion ein signifikant unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten des KI-ANV. Die geschätzte multiplikative Veränderung des Odds betrug 0,0972, wenn sich *GFRprä* um 10 ml/min/1,73m² erhöhte ($p = 0,01763$). Abbildung 11 visualisiert die Ergebnisse der Prüfung aller Risikofaktoren von Modell 2a.

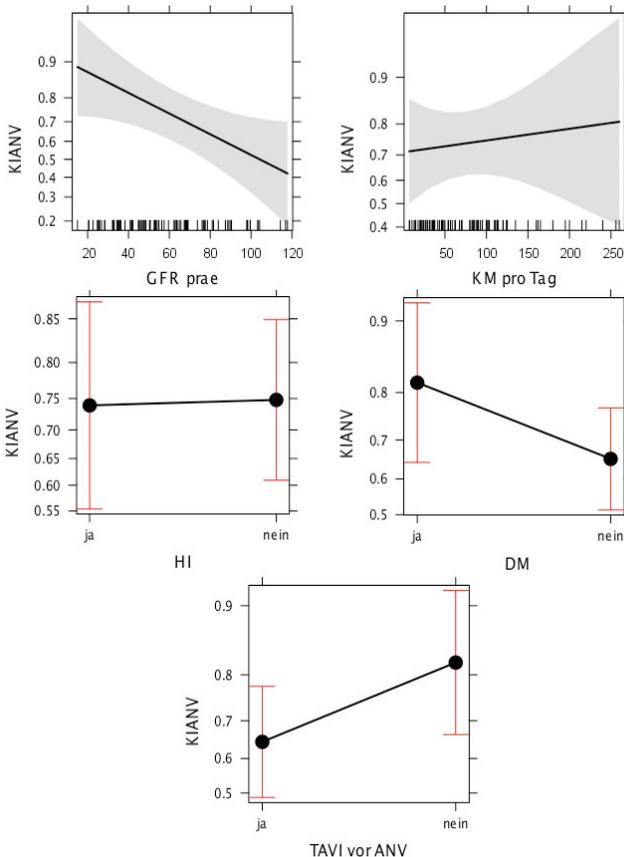


Abbildung 11 Effekte-Plots der Risikofaktoren *GFRprä*, *KM-Zeit-Quotient*, *Herzinsuffizienz*, *Diabetes mellitus* und *TAVI* ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

(Die Erläuterung zur Lesart von Abbildung 11 entspricht derjenigen von Abbildung 6).

3.1.3.4 Modell 2b: Mit Wechselwirkungen

Der Vergleich von Modell 2b mit 2a ergab einen p -Wert von 0,1234. Es lag folglich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Modellen vor und die Berücksichtigung der Zweifachinteraktionseffekte erweiterte Modell 2a hinsichtlich seiner Aussagekraft nicht. Die multiple logistische Regression für Modell 2b zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines KI-ANV und den Zweifachinteraktionen *KM-Zeit-Quotient* und *Diabetes mellitus* bzw. *TAVI*. Auf diese wird im Folgenden eingegangen.

3.1.3.4.1 *KM-Zeit-Quotient und Diabetes mellitus*

Der p -Wert der Wechselwirkung zwischen der durchschnittlich pro Tag gegebenen KM-Menge und einer Diabetes-Erkrankung betrug 0,02779. Für Diabetiker stieg das Risiko für ein KI-ANV mit zunehmendem KM-Zeit-Quotienten an. Diabetiker, die durchschnittlich wenig KM pro Tag erhielten, hatten ein deutlich geringeres Risiko als diejenigen mit einer hohen täglichen KM-Menge. Für Nicht-Diabetiker war das KI-ANV-Risiko unabhängig vom *KM-Zeit-Quotienten* (Abbildung 12).

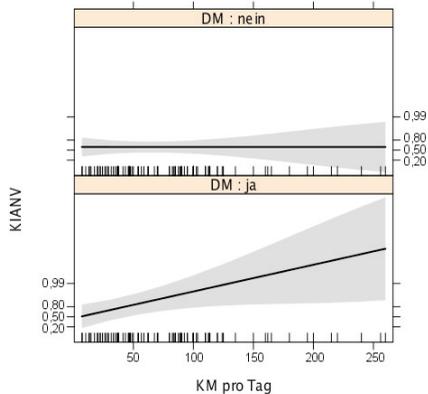


Abbildung 12 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren *KM-Zeit-Quotient* und *Diabetes mellitus* im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

(Die Erläuterung zur Lesart von Abbildung 12 entspricht derjenigen von Abbildung 8.)

3.1.3.4.2 *KM-Zeit-Quotient und TAVI*

Für die Zweifachinteraktion zwischen dem *KM-Zeit-Quotient* und dem Zeitpunkt des KI-ANV vor TAVI zeigte sich ein p -Wert von 0,00836. Für die Patienten, welche das KI-ANV vor möglicher Durchführung der TAVI entwickelten, stieg das Risiko mit zunehmender, durchschnittlich pro Tag gegebener KM-Menge an. Der *KM-Zeit-Quotient* hatten keinen Einfluss bei den Patienten, die das KI-ANV nach Durchführung der TAVI entwickelten (Abbildung 13).

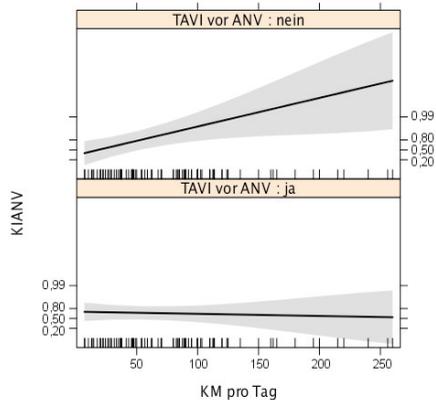


Abbildung 13 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren *KM-Zeit-Quotient* und *TAVI* im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

(Die Erläuterung zur Lesart von Abbildung 13 entspricht derjenigen von Abbildung 8.)

3.2 Analyse Anhaltende Nierenfunktionsänderung

Für die Bestimmung der vorbestehenden Nierenfunktion in der Woche vor Evaluationsbeginn standen pro Patient der insgesamt 170 Patienten durchschnittlich 3 SKR-Werte (Wertebereich 1-8) zur Verfügung, aus denen für die Berechnung der eGFR der Mittelwert gebildet wurde. Die Nierenfunktionsbestimmung bzw. eGFR-Berechnung in der Woche unmittelbar nach Abschluss aller Interventionen erfolgte aus durchschnittlich 5,3 SKR-Werten (Wertebereich 1-7) pro Patient.

3.2.1 Inzidenzen

Die Analyse der vorhandenen Daten ergab bei 20 (11,7%) Patienten einen Progress, also den Übertritt in ein höheres CNV-Stadium mit einem mindestens 25%-igen Verlust der eGFR nach Abschluss aller Interventionen. 25 (14,7%) Patienten hatten einen Regress, den Übertritt in ein niedrigeres CNV-Stadium mit einem mindestens 25%-igen eGFR-Anstieg. Bei 125 (73,5%) Patienten zeigte sich keine anhaltende Nierenfunktionsänderung. Abbildung 14 gibt die Verteilung der Patienten in die einzelnen CNV-Stadien sowohl vor als auch nach Durchführung der TAVI-Evaluation und ggf. Implantation wieder. Zwei Patienten wurden im Rahmen der TAVI-Evaluation dialysepflichtig, wobei beide vor Evaluationsbeginn eine leicht bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion (Stadium 3a) hatten und im Verlauf des Krankenhausaufenthalts bzw. Folgejahres verstarben. Abgesehen von diesen beiden und drei weiteren Patienten, die einen Stadienwechsel über ein Stadium hinweg hatten (Stadium 1 in 3 bzw. Stadium 2 in 4), belief sich die CNV-Stadienänderung bei allen Patienten auf den Wechsel in das nächsthöhere bzw. nächstniedrigere Stadium. In der Gruppe *Progress* zeigte sich absolut und relativ eine deutliche Zunahme an Patienten mit CNV-Stadium 4 und 5. Während vor Untersuchungsbeginn kein Patient der Gruppe *Progress* eine eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ hatte, befanden sich nach Abschluss der Interventionen 10 (50%) Patienten in den entsprechenden Stadien 4 oder 5 (Abbildung 15). Bei 52 (30,6%) Patienten des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung wurde keine TAVI durchgeführt, wobei sich 7 (4,1%) von ihnen in der Gruppe *Progress* befanden.

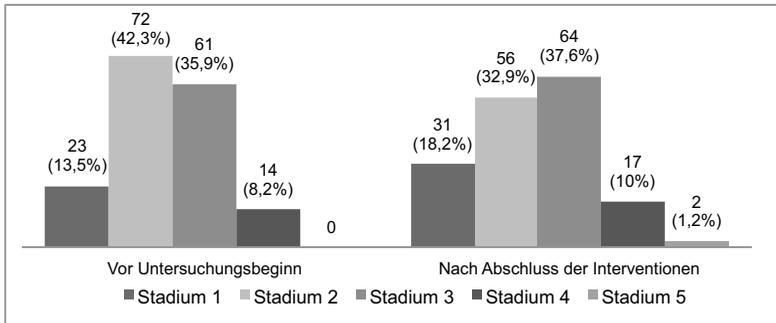


Abbildung 14 Häufigkeiten der Patienten des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung in den CNV-Stadien vor Untersuchungsbeginn und nach Abschluss der Interventionen

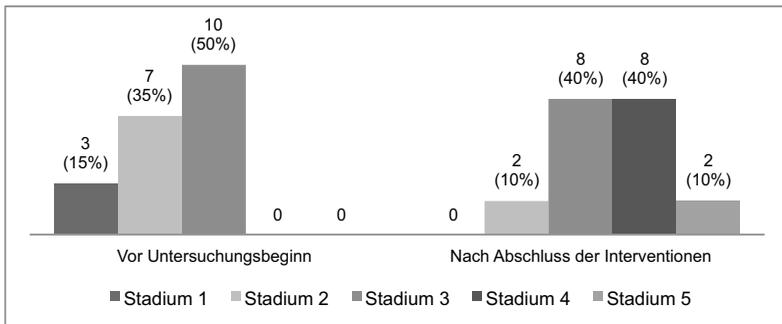


Abbildung 15 Häufigkeiten der Patienten der Gruppe *Progress* in den CNV-Stadien vor Untersuchungsbeginn und nach Abschluss der Interventionen

3.2.2 Verteilung der Risikofaktoren

Das Alter der 170 Patienten des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung betrug im Durchschnitt 81,2 Jahre. 81 (47,6%) Patienten waren männlich. Eine LVEF $\leq 50\%$ wurde bei 60 (35,2%) Patienten festgestellt, 59 (34,7%) hatten Diabetes mellitus und bei 118 (69,4%) Patienten wurde eine TAVI durchgeführt. Die durchschnittlich gegebene KM-Menge betrug 327,3 ml und die Dauer der Untersuchungsperiode umfasste im Schnitt 9,8 Tage. Die durchschnittliche Nierenfunktion vor Evaluationsbeginn lag bei 62,9 ml/min/1,73m² und nach Abschluss der Untersuchungsperiode bei 64,2 ml/min/1,73m². Die durchschnittlich bestimmte eGFR aller Patienten verbesserte sich im Vergleich der Woche vor Beginn der Untersuchungen mit der Woche nach Abschluss der Interventionen also um 1,3 ml/min/1,73m².

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik der kontinuierlichen Variablen, Abbildung 16 zeigt die absoluten eGFR-Veränderungen der einzelnen Patienten in Abhängigkeit der vorbestehenden Nierenfunktion.

Tabelle 6 Deskriptive statistische Angaben zu den kontinuierlichen Variablen innerhalb des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung (n = 170)

	Ø	S	Min.	1.Qu.	M	3. Qu.	Max.
Alter (Jahre)	81,2	6,6	46	78	82	85	96
eGFRprä (ml/min/1,73m ²)	62,9	24,4	15,0	45,2	63,4	77,3	136,8
eGFRpost (ml/min/1,73m ²)	64,2	27,8	9,0	45,1	61,5	82,4	148,1
Δ eGFR (ml/min/1,73m ²)	1,3	15,9	-54,6	-6,3	2,5	12,2	39,5
KM-Menge (ml)	327,3	149	100	220	302,5	400	960
Zeitraum (Tage)	9,8	10	1	3	7	12,5	56
KM-Zeit-Quotient (ml/Tag)	62,0	43,6	5,5	27,3	55,8	90,0	260

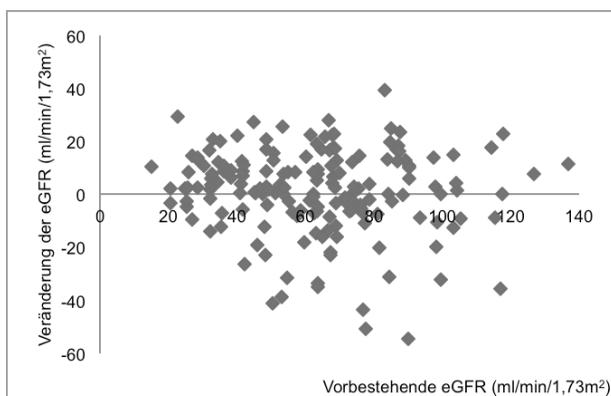


Abbildung 16 Absolute Veränderungen der eGFR zwischen dem Zeitpunkt vor Untersuchungsbeginn und nach Abschluss der Interventionen in Bezug zur vorbestehenden Nierenfunktion der einzelnen Patienten des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung

Tabelle 7 gibt das Ergebnis des Pearsons Chi-Quadrat-Tests bzw. des Kruskal-Wallis-Tests für den Vergleich der Verteilungen der Risikofaktoren in den Gruppen *Progress*, *keine Veränderung* und *Regress* wieder. Für die vorbestehende Nierenfunktion zeigte sich ein p -Wert von 0,002. Die Variable *GFRprä* war folglich in ihrer Ausprägung in den

drei Gruppen *Progress*, *keine Veränderung* und *Regress* signifikant unterschiedlich verteilt. Die Patienten mit einem *Regress* hatten durchschnittlich eine geringere eGFR, also eine schlechtere vorbestehende Nierenfunktion.

Tabelle 7 Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Gruppen *Progress*, *keine Veränderung* und *Regress*

	Progress (n = 20)	Keine Veränderung (n= 125)	Regress (n = 25)	p-Wert*
<i>Alter (Jahre)</i>	82,6 (71 - 96)	80,9 (63 - 94)	81,7 (46 - 93)	0,335
<i>Geschlecht (männlich)</i>	8 (40,0%)	59 (47,2%)	14 (56,0%)	0,555
<i>eGFR (ml/min/1,73m²)</i>	63,8 (32,3 - 116,8)	65,9 (15,0 - 136,8)	47,3 (22,6 - 87,7)	0,002
<i>Herzinsuffizienz</i>	7 (35,0%)	47 (37,6%)	6 (24,0%)	0,430
<i>Diabetes mellitus</i>	8 (40,0%)	42 (33,6%)	9 (36,0%)	0,846
<i>Kontrastmittel (ml)</i>	316,3 (170 - 558)	331,4 (100 - 849)	315,4 (100 - 960)	0,276
<i>Zeitraum (Tage)</i>	6,6 (2 - 18)	10,6 (1 - 56)	8,3 (1 - 39)	0,358
<i>KM-Zeit-Quotient (ml/Tag)</i>	73,4 (14,7 - 215)	60,2 (5,5 - 260)	61,9 (7,5 - 150)	0,448
<i>TAVI</i>	13 (65,0%)	87 (69,6%)	18 (72,0%)	0,876

Für die diskreten Variablen ist die absolute bzw. prozentuale Häufigkeit, für die kontinuierlichen Variablen das arithmetische Mittel (inkl. Min. und Max.) angegeben.

*Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test) für die diskreten Variablen, Kruskal-Wallis-Test für die kontinuierlichen Variablen.

3.2.3 Regressionsanalyse

3.2.3.1 Modell 3a und 3b: Mit und ohne Wechselwirkungen

In Modell 3 erfolgte mit Hilfe einer multiplen logistischen Regression mit proportionalen Odds die Prüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines *Progress* oder *Regress* bzw. keiner anhaltenden Nierenfunktionsänderung und den möglichen Risikofaktoren. In Modell 3 wurden die Variablen *Gesamt-KM* und *Zeitraum* analog zu Modell 1 separat voneinander überprüft.

Sowohl in der Prüfung ohne als auch in der Prüfung mit Berücksichtigung von Zweifachinteraktionseffekten lag ausschließlich für den Risikofaktor *GFRprä* ein signifikanter *p*-Wert vor (3a: 0,0091; 3b: 0,0087). In der Gruppe *Progress* waren signifikant mehr Patienten mit einer vorbestehenden guten Nierenfunktion und in der Gruppe *Regress* mehr mit einer schlechten Nierenfunktion (Abbildung 17). Der direkte Vergleich von

Modell 3a und 3b ergab einen p -Wert von 0,822 - Modell 3b stellte unter Berücksichtigung der Zwefachinteraktionseffekte also keine Erweiterung von Modell 3a dar und es lag keine Signifikanz für einzelne Zwefachinteraktionen von Modell 3b vor.

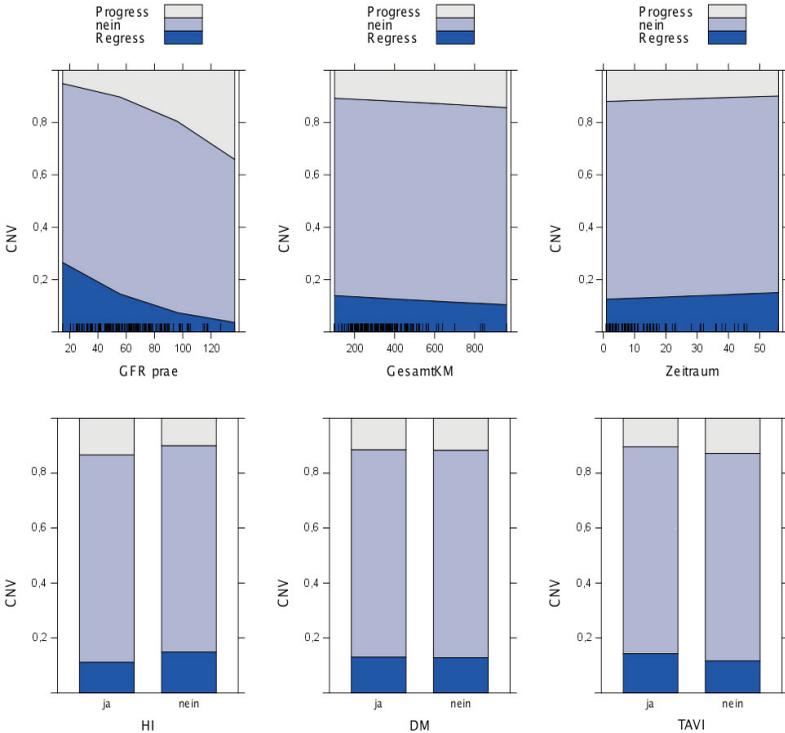


Abbildung 17 Effekte-Plots der Risikofaktoren *GFRprä*, *Gesamt-KM*, *Zeitraum*, *Herzinsuffizienz*, *Diabetes mellitus* und *TAVI* ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung

Auf der horizontalen Achse ist der Wertebereich des jeweiligen Risikofaktors abgetragen, die vertikale Achse ist in allen Effekte-Plots eine Wahrscheinlichkeitsachse. Die in den verschiedenen Farbstufen markierten Bereiche entsprechen den in der Legende aufgeführten Ereignissen. Die vertikalen Ausdehnungen der Bereiche zeigen an jeder Stelle der horizontalen Achse die geschätzten Wahrscheinlichkeiten des jeweiligen Ereignisses an, wobei die einzelne geschätzte Wahrscheinlichkeit der Differenz der beiden, auf der vertikalen Achse bestimmbar Werte des jeweiligen Ereignisses entspricht. Diese Angaben gelten analog für Abbildung 18.

3.2.3.2 Modell 4a und 4b: Mit und ohne Wechselwirkungen

In Modell 4 erfolgte eine multiple logistische Regression mit proportionalen Odds für die Anordnung der Risikofaktoren mit integriertem *KM-Zeit-Quotient* (analog zu Modell 2). Der Vergleich von Modell 4b mit Modell 4a ergab einen p -Wert von 0,8221 - die Berücksichtigung von Zweifachinteraktionseffekten zwischen den Risikofaktoren erweiterte Modell 4a, in dem ausschließlich die Haupteffekte überprüft wurden, folglich nicht. Wie in 3a und 3b zeigte sich in Modell 4a und 4b lediglich für die vorbestehende Nierenfunktion ein signifikanter Zusammenhang (4a: $p = 0,0091$; 4b: $p = 0,0087$) (Abbildung 18).

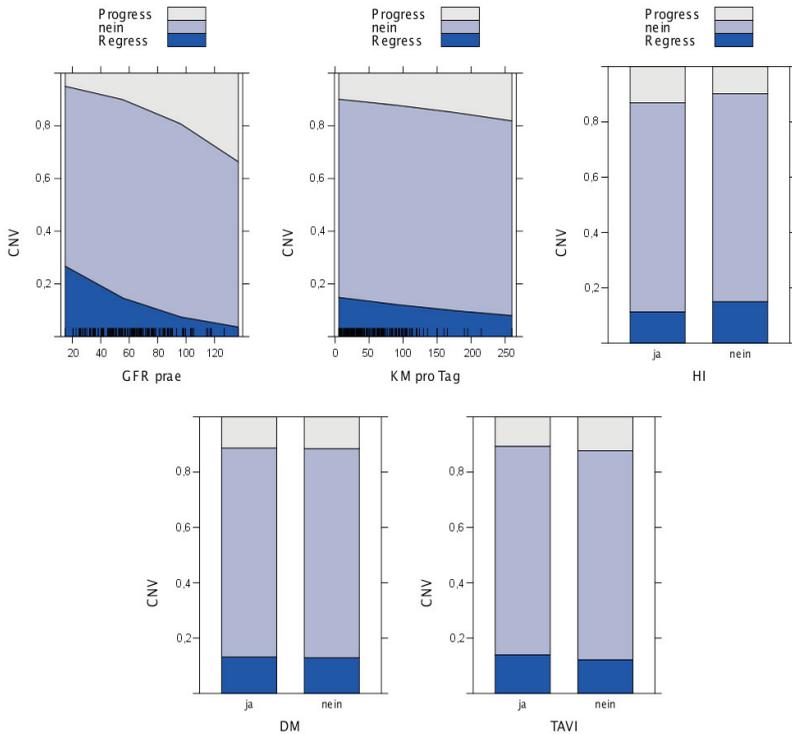


Abbildung 18 Effekte-Plots der Risikofaktoren *GFRprä*, *KM-Zeit-Quotient*, *Herzinsuffizienz*, *Diabetes mellitus* und *TAVI* ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung

(Die Erläuterung zur Lesart von Abbildung 18 entspricht derjenigen von Abbildung 17.)

3.3 Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive

97 Patienten des Studienkollektivs wurden sowohl in die Analyse zum KI-ANV als auch in die Analyse zur anhaltenden Nierenfunktionsänderung aufgenommen. 66 (68,0%) dieser 97 Patienten entwickelten ein KI-ANV, 18 (18,6%) Patienten einen Progress und 14 (14,4%) einen Regress. Die Verteilungen zeigten, dass alle (18 von 18, 100%) Patienten mit einem Progress zuvor ein KI-ANV entwickelt hatten. In der Gruppe *KI-ANV* machten diese einen prozentualen Anteil von 27,3% (18 von 66) der Patienten aus. Tabelle 8 gibt die Häufigkeitsverteilungen der Gruppierungen wieder.

Tabelle 8 Häufigkeitsverteilungen der Patienten der Gruppen *Progress*, *keine Veränderung* und *Regress* in den Gruppen *KI-ANV* und *Kein KI-ANV*

	<i>KI-ANV</i>	<i>Kein KI-ANV</i>
<i>Regress</i>	6 (9,1%)	8 (25,0%)
<i>Keine Veränderung</i>	42 (63,6%)	23 (71,8%)
<i>Progress</i>	18 (27,3%)	0

Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gruppe *KI-ANV* bzw. *Kein KI-ANV*.

Die Prüfung der Unabhängigkeit der einzelnen Ereignisse (*KI-ANV: ja/nein* und *CNV: Progress/Regress/keine Veränderung*) mit Hilfe des Pearsons χ^2 -Test ergab einen *p*-Wert von 0,00159. Infolge dieses signifikanten Ergebnisses konnte von einem direkten Zusammenhang der untersuchten Ereignisse ausgegangen werden. Der *Extended Cohen-Friendly Association Plot* (Abbildung 19) ermöglicht die grafische Darstellung der verschiedenen Ereignis-Kombinationen und des Ergebnisses des Pearsons χ^2 -Test. Die Grafik verdeutlicht, dass in der Gruppe *Progress* signifikant zu wenige Patienten ohne ein KI-ANV waren, um von der Unabhängigkeit der Ereignisse *Progress* und *KI-ANV* ausgehen zu können.

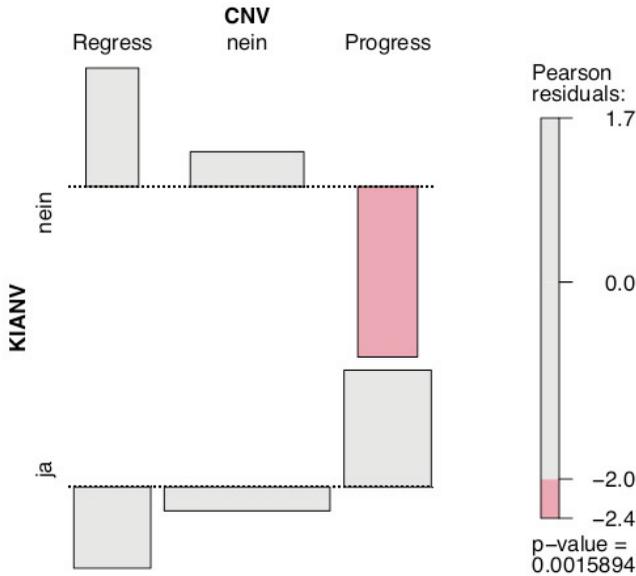


Abbildung 19 Extended Cohen-Friendly Association Plot des Pearsons χ^2 -Test zur Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive Akutes Nierenversagen und Anhaltende Nierenfunktionsänderung

Die Rechtecke befinden sich über der gestrichelten Grundlinie, wenn die beobachtete Frequenz höher ausfällt als die erwartete Frequenz und unter der Linie, wenn die beobachtete Frequenz niedriger ist als die erwartete. Die Fläche der Rechtecke ist proportional zur absoluten Abweichung der unter Unabhängigkeit erwarteten Häufigkeit von der tatsächlich beobachteten Häufigkeit. Die Höhe der Rechtecke korrespondiert mit dem Ausmaß der Abweichung von der Erwartung, ihre Breite mit der erwarteten Frequenz der Ereignisse. Graue Farbkodierungen verdeutlichen Häufigkeiten, die nicht gegen die Unabhängigkeitshypothese sprechen, die rote Farbkodierung zeigt die Signifikanz einer Abweichung an. Die Residuen nach Pearson sind ein Maß dafür, wie gut eine Beobachtung durch ein Modell prognostiziert wird. Ein standardisiertes Residuum ≥ 2 zeigt eine signifikante Abweichung der beobachteten von der erwarteten Häufigkeit an [114].

4 Diskussion

4.1 Bewertung der Ergebnisse im Kontext bisheriger Studien

4.1.1 Analyse Akutes Nierenversagen

Die Inzidenz des KI-ANV betrug in der vorliegenden Studie 68,4%. Die ANV-Inzidenz war unter zusätzlicher Berücksichtigung auch derjenigen Patienten, die keine KM-Exposition in den dem ANV vorangegangenen drei Tagen hatten, mit insgesamt 71,4% nur unbedeutend höher. Bis auf wenige Ausnahmen ereigneten sich demzufolge nahezu alle Fälle des ANV in Verbindung mit einer KM-Applikation. Dieses Ergebnis weist auf die Bedeutung der KM-Exposition in Zusammenhang mit dem Auftreten eines ANV im TAVI-Evaluationskollektiv hin. Die KI-ANV-Inzidenz war höher als sie, wie in Abschnitt 1.2.2 beschrieben, mit ungefähr 50% im Allgemeinen für ein Hochrisiko-Kollektiv angenommen wird [121]. Sie übertraf außerdem deutlich die bislang evaluierten Inzidenzen des ANV nach TAVI. Eine insgesamt 24 Studien mit 5.971 Patienten umfassende Meta-Analyse gab eine durchschnittliche ANV-Inzidenz von 22,1% an [122]. Dieser relativ deutliche Unterschied zu der hier ermittelten Inzidenz hat mutmaßlich verschiedene Gründe. Zum einen steht er mit einem dem retrospektiven Studiendesign geschuldeten Selektionsfehler im Zuge der vorliegenden Erhebung in Zusammenhang. 76 Patienten wurden aufgrund einer lückenhaften SKr-Bestimmung und daraus resultierenden Dokumentationslücken aus dem Analysekollektiv Akutes Nierenversagen ausgeschlossen. Die durchschnittlich vorbestehende Nierenfunktion dieser Patienten war besser als die vorbestehende Nierenfunktion der 98, in das Kollektiv eingeschlossenen Patienten. Mit dem Hintergrund des in Abschnitt 1.2.5 dargelegten Einfluss der bestehenden Nierenfunktion auf das KI-ANV-Risiko hatten also die aus der Analyse ausgeschlossenen Patienten ein vergleichsweise niedrigeres KI-ANV-Risiko als die eingeschlossenen Patienten. Im noch folgenden Abschnitt 4.3 wird ausführlicher auf diesen Selektionsfehler eingegangen. Ein weiterer Grund für die hohe KI-ANV-Inzidenz dieser Studie liegt in der Tatsache, dass zusätzlich zu einer hohen Inzidenz patientenbezogener Risikofaktoren auch diverse prozedurale Risikofaktoren bestanden. Innerhalb des Analysekollektivs Akutes Nierenversagen hatten 55,1% der Patienten eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung mit einer $eGFR \leq 60$ ml/min/1,73m², 35,7% litten an Herzinsuffizienz, 37,8% an Diabetes mellitus und 89,8% der Patienten waren älter als 75 Jahre. Die durchschnittliche Untersuchungsperiode

von nur 6,4 Tagen deutet darauf hin, dass wiederholte KM-Applikationen (für MDCT und/oder Koronarangiographie und/oder TAVI) oftmals innerhalb weniger Tage durchgeführt wurden. In 71,6% der Fälle folgte das KI-ANV auf mindestens zwei KM-Untersuchungen. Darüber hinaus erhielten die Patienten den größeren Anteil des KM über den intra-arteriellen Applikationsweg im Rahmen einer Koronarangiographie und TAVI - nur 100 ml der durchschnittlich applizierten 273,5 ml wurden intravenös im Zuge der MDCT gegeben. Hinsichtlich dieser hohen Anzahl und Vielfalt an Kombinationen aus patienten- und prozedurbezogenen Risikofaktoren scheint die hohe Inzidenz plausibel - insbesondere im Vergleich mit Patientenkollektiven, welche die genannten Risikofaktoren nicht in der gleichen Intensität umfassen. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie kann im Hinblick auf die Entwicklung eines KI-ANV gewissermaßen als Hochrisiko-Kollektiv bezeichnet werden.

Etwas mehr als die Hälfte der Fälle des KI-ANV (36 von 67) trat vor möglicher TAVI auf. Es war in diesem Kollektiv wahrscheinlicher infolge der Voruntersuchungen ein KI-ANV zu entwickeln als nach TAVI. Der Pearsons Chi-Quadrat-Test ergab eine signifikante Abhängigkeit zwischen den Ergebnisgruppen der Variablen *KI-ANV* und *TAVI* und die Regressionsanalyse zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines KI-ANV und dem Zeitpunkt vor möglicher Durchführung der TAVI. Durch die Berücksichtigung der TAVI als Risikofaktor und damit die Differenzierung in das Auftreten des KI-ANV vor bzw. nach TAVI hebt sich die vorliegende Studie entscheidend von den übrigen im aktuellen Studienkontext ab. Etliche Studien evaluierten das Auftreten eines KI-ANV im Anschluss an die Durchführung einer TAVI, unterschieden dabei jedoch nicht zwischen den Auswirkungen der Voruntersuchungen und denen der TAVI selbst. Während sich der Großteil der Studien auf den Zeitpunkt nach TAVI bezieht, liegt mit der von Jochheim et al. 2014 veröffentlichten Studie [123] lediglich eine Analyse vor, welche die Inzidenz des KI-ANV vor TAVI nach Durchführung der MDCT evaluierte. Sie zeigte eine KI-ANV-Inzidenz von 10,5% vor TAVI [123]. Die KI-ANV-Inzidenz vor TAVI in der hier vorliegenden Studie betrug 36,7%. Durch die zusätzliche Berücksichtigung der Koronarangiographie im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind diese Inzidenzen allerdings nur bedingt vergleichbar. Die Bedeutung und Auswirkung der wiederholten Exposition und der damit verbundenen höheren Mengen an KM werden durch die Ergebnisse der Regressionsanalyse belegt. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem KI-ANV vor TAVI und der KM-Menge sowie der Dauer der Untersuchungsperiode bzw. der durchschnittlich pro Tag gegebenen KM-Menge. Diese Variablen wurden durch die Berücksichtigung der Koronarangiographie beeinflusst. Da die zeitnahe Durchführung einer MDCT und Koronarangiographie im Bestre-

ben, stationäre Aufenthalte kurz zu halten, heutzutage an vielen Standorten das übliche Vorgehen darstellt, verdeutlicht diese Studie mit der ermittelten KI-ANV-Inzidenz von 36,7% vor TAVI das hohe Risiko, dem TAVI-Evaluationspatienten bereits vor der eigentlichen Intervention ausgesetzt sind.

Insgesamt 13,3% der Patienten dieser Studie entwickelten im Rahmen der Voruntersuchungen ein KI-ANV, erhielten im Anschluss jedoch keine TAVI. In anderen Worten ausgedrückt: rund jeder achte Patient hatte als Folge seiner TAVI-Evaluation eine akute Nierenschädigung ohne dass eine symptom- oder prognoseverbessernde Intervention hinsichtlich der zugrunde liegenden Herzerkrankung durchgeführt wurde. Diese Zahl ist insofern von besonderer Bedeutung, da diese Patienten in bisherigen Studien zu ANV nach TAVI nicht integriert wurden und damit unberücksichtigt blieben.

Durch die Regressionsanalyse konnte die vorbestehende Nierenfunktion (*GFRprä*) als signifikanter Risikofaktor für das KI-ANV evaluiert werden. Das Ergebnis des Mann-Whitney U-Tests ist eine Bestätigung dieser Signifikanz. Der Studienkontext zu ANV nach TAVI weist diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse auf, wobei einige Studien die chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktor evaluierten [124-126], andere wiederum nicht [127-129]. Losgelöst vom Zusammenhang der TAVI gilt die chronische Niereninsuffizienz, wie in Abschnitt 1.2.5 ausgeführt, als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines KI-ANV. In der Überprüfung der Haupteffekte als KI-ANV-Risikofaktor bestätigt, zeigte sich die Bedeutung der Nierenfunktion im Kontext dieser Studie darüberhinaus in der Überprüfung der Zweifachinteraktionen. Für Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion lag bereits bei wenig KM-Exposition ein hohes Risiko für ein KI-ANV vor, wohingegen es bei Patienten mit guter Nierenfunktion mit zunehmender KM-Menge anstieg. Der signifikante Zusammenhang zwischen der KM-Menge und der vorbestehenden Nierenfunktion ist pathophysiologisch naheliegend und bekräftigt die in den aktuellen KDIGO-Leitlinien ausgesprochene Empfehlung, bei Niereninsuffizienz den Einsatz von KM zu vermeiden bzw. so gering wie möglich zu halten [30].

Aus dem signifikanten Zweifachinteraktionseffekt zwischen der Dauer der Untersuchungsperiode bzw. der durchschnittlich pro Tag gegebenen KM-Menge und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus kann die Hypothese abgeleitet werden, dass insbesondere bei Diabetikern ein gewisser zeitlicher Abstand zwischen einzelnen KM-Applikationen nephroprotektiv hinsichtlich der Entwicklung eines KI-ANV wirkt.

4.1.2 Analyse Anhaltende Nierenfunktionsänderung

Im Rahmen der vorliegenden Erhebung erfolgte die Beurteilung einer anhaltenden Nierenfunktionsänderung im Zusammenhang mit der TAVI-Evaluation. Studien mit ver-

gleichbarer Methodik sind bislang nicht zu finden. In vielen Erhebungen wurde zur Einschätzung langfristiger Folgen an Stelle dessen die vorübergehende Dialysepflicht [130, 131] oder die 30-Tages- bzw. 1-Jahres-Mortalität nach TAVI [129, 132, 133] evaluiert. Die Häufigkeit der Dialysepflicht nach TAVI liegt einer insgesamt 13 Studien mit 1.528 Patienten umfassenden Meta-Analyse zufolge bei 5,8% [122]. In der vorliegenden Studie wurden zur Abschätzung der Änderung der Nierenfunktion die Nierenparameter nach Abschluss der Interventionen über eine Woche hinweg bestimmt und mit der Nierenfunktion vor Evaluationsbeginn verglichen. Nach Abschluss der TAVI-Evaluation befanden sich 2 (1,2%) Patienten in Stadium 5 - dem Stadium einer potentiell dialysepflichtigen Niereninsuffizienz - wobei beide im Laufe des Krankenhausaufenthalts bzw. des Folgejahrs verstarben. Die Zahl der Patienten mit einer schwer eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73m² bzw. Stadium 4 und 5) stieg von 14 (8,2%) auf 19 (11,2%).

Der Großteil der Patienten (125 Pat., 73,5%) hatte nach Abschluss der Interventionen dasselbe CNV-Stadium wie vor Evaluationsbeginn, im unmittelbaren Vergleich zeigten sogar mehr Patienten eine Verbesserung (25 Pat., 14,7%) als eine Verschlechterung (20 Pat., 11,7%) der Nierenfunktion. Bei einer vergleichsweise hohen KI-ANV-Inzidenz innerhalb des untersuchten Studienkollektivs waren die Auswirkungen der TAVI-Evaluation und ggf. Implantation auf die anhaltende Nierenfunktionsänderung dementsprechend deutlich geringer. Darüber hinaus machten die Patienten, die einen Progress in Folge der Evaluation entwickelten, aber keine TAVI erhielten, mit 4,1% des Analysekollektivs einen verhältnismäßig geringen Anteil aus. Von insgesamt 52 (30,6%) Patienten des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung, bei denen letzten Endes keine TAVI durchgeführt wurde, befanden sich 7 (4,1%) Patienten in der Gruppe *Progress*. Nichtsdestotrotz müssen diese Ergebnisse unter Vorbehalt interpretiert werden, da der Beobachtungszeitraum mit nur einer Woche nach Abschluss der Evaluationen kurz und darüber hinaus eine anhaltende Beeinflussung der Nierenparameter durch Maßnahmen wie beispielsweise Hydrierung im Rahmen der durchgeführten Interventionen nicht auszuschließen ist. Mögliche langfristige und dauerhafte Folgen wurden im Rahmen dieser Studie unter Umständen nicht erfasst. Auf die Dauer des Evaluationszeitraums der Nierenfunktion wird im noch folgenden Abschnitt 4.3 genauer eingegangen.

In der statistischen Prüfung zeigte sich in der Regressionsanalyse eine signifikante Korrelation zwischen der *GFRprä* und dem Auftreten eines Progress bzw. Regress. Der Pearsons Chi-Quadrat-Test bestätigte in Bezug auf die vorbestehende Nierenfunktion die Ungleichheit der Verteilung in den Gruppen *Progress/keine Verände-*

rung/Regress. In der Gruppe *Regress* lag durchschnittlich eine niedrigere *GFRprä* vor als in der Gruppe *Progress*. Dieses Ergebnis widerspricht der Annahme, dass insbesondere Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten des CNV haben [96], denn die durchschnittlich vorbestehende Nierenfunktion der Patienten mit einem *Progress* war mit $63,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ deutlich besser als die der Patienten mit einem *Regress* von $47,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Es weist einerseits darauf hin, dass *alle* Patienten, auch diejenigen mit einer guten vorbestehenden Nierenfunktion, im Rahmen nierenschädigender Eingriffe dem Risiko einer anhaltenden Verschlechterung der Nierenfunktion ausgesetzt sind. Andererseits hängt das Paradoxon des Eintretens eines *Regresses* trotz deutlich eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise mit Maßnahmen wie intravenöser Hydrierung im Vorfeld und Verlauf der Untersuchungen zusammen. Im noch folgenden Abschnitt 4.3 wird auf diesen Zusammenhang und die mangelnde Kenntnis prophylaktischer Maßnahmen im Rahmen dieser Studie ausführlicher eingegangen.

4.1.3 Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive

Die statistische Prüfung zeigte einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen akutem Nierenversagen und anhaltender Nierenfunktionsverschlechterung. In der zusammengefassten Gesamtheit der beiden Kollektive hatten alle Patienten mit *Progress* zuvor ein KI-ANV entwickelt. Wie in Abschnitt 1.2.3 dargelegt, haben Patienten mit ANV bzw. KI-ANV eine höhere Krankenhausaufenthalts- und Langzeitmortalitätsrate. Eine Aussage über die Endgültigkeit der festgestellten Nierenfunktionsänderung oder eine potentiell langfristige Erholung der Nierenfunktion war im Rahmen dieser Erhebung nicht möglich. Nichtsdestotrotz weist die signifikante Korrelation der Inzidenzen auf anhaltende Auswirkungen und Folgen des KI-ANV bezüglich der Nierenfunktion hin, welche möglicherweise wiederum Einfluss auf die Mortalität der Patienten haben. Unter der Annahme der Persistenz des *Progresses* und einer dauerhaften CNV-Stadienänderung infolge der TAVI-Evaluation bestünde, wie in Abschnitt 1.3.3 dargelegt, darüberhinaus ein erhöhtes Risiko für Dialysepflicht, kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionserkrankungen unter den Patienten der Gruppe *Progress*. Für eine konkrete Aussage zur Prognose der Patienten nach TAVI-Evaluation und ggf. Implantation hätte jedoch, wie bereits erwähnt, die Beobachtung der Nierenfunktion und Mortalität über einen längeren Zeitraum erfolgen müssen.

4.2 Beurteilung der Nierenfunktionsbestimmung

Zur Bestimmung der Nierenfunktion erfolgt im klinischen Alltag überwiegend die Messung des SKr-Werts. Dieses Vorgehen entspricht der Empfehlung der aktuellen Leitlinien [30, 95]. Anhand von Formeln wird mithilfe des SKr-Werts und weiteren Parametern die eGFR berechnet, durch welche die Beurteilung der Nierenfunktion und die Einteilung in die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz vorgenommen werden. Sowohl die Nierenfunktionsbestimmung anhand des SKr-Werts als auch die im Rahmen dieser Studie angewandte MDRD-Formel bringen Einschränkungen mit sich, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

4.2.1 Physiologische Kreatinin-Schwankungen

SKr-Werte können ohne vorangegangene KM-Exposition ähnlich starke Schwankungen aufweisen wie nach KM-Exposition. 2008 wurde eine mehr als 30.000 Menschen umfassende Studie veröffentlicht, welche die Veränderung der SKr-Werte unabhängig von einer KM-Applikation evaluierte - sie zeigte Schwankungen von 25% in mehr als der Hälfte der Fälle sowie absolute Veränderungen von 0,4 mg/dl bei 40% der Menschen [134]. Meta-Analysen ergaben darüber hinaus, dass nur ein Bruchteil der Studien zu KI-ANV kontrollierte Analysen mit gleichzeitiger Erfassung von Kontrollgruppen ohne KM-Exposition sind [135, 136]. Nach Rao et al. ist in vielen Studien demzufolge ein logischer Trugschluss im Sinne von *post hoc, ergo propter hoc* („nach diesem, deshalb wegen diesem“) geschehen [135] und die Inzidenz des KI-ANV sei insgesamt zu hoch eingeschätzt. In der vorliegenden Studie hätte bei 14,9% der Patienten der Gruppe KI-ANV bereits vor der ersten KM-Exposition aufgrund von SKr-Schwankungen die Diagnose eines ANV gestellt werden können. Außerdem traten in derselben Gruppe bei den Patienten, die höhere Anfangs-SKr-Werte hatten, quantitativ stärkere SKr-Schwankungen auf. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist die KI-ANV-Inzidenz trotz Anwendung der aktuell gültigen Definition auch innerhalb der vorliegenden Studie möglicherweise zu hoch eingeschätzt. Nichtsdestotrotz soll erneut betont werden, dass insbesondere bei multimorbiden, niereninsuffizienten Patienten wie denen des TAVI-Evaluationskollektivs von einer besonders starken Nephrotoxizität des KM ausgegangen wird [137] und dass die hohe KI-ANV-Inzidenz von 68,4% in dieser Studie auf die reale Gefährdung im Zusammenhang mit KM-Exposition hinweist.

4.2.2 Bestimmung der GFR anhand des Kreatinin-Werts

Als weltweit anerkanntes Verfahren zur Einschätzung der Nierenfunktion hat sich die Ermittlung der GFR etabliert. Die GFR-Bestimmung erfolgt über die Messung der rena-

len Eliminierung bestimmter Marker aus dem Blutplasma, der *Clearance*, oder über die Berechnung mit Hilfe von Formeln, welche diese Marker integrieren. Ein idealer Marker zur Bestimmung der GFR wird in der Niere weder synthetisiert noch metabolisiert und zusätzlich weder sezerniert noch resorbiert [138]. Die genaueste Einschätzung der *Clearance* und damit der GFR gelingt mit Hilfe von exogen zugeführten Stoffen wie beispielsweise Inulin oder radioaktiv markiertem Ethylendiamintetraacetat [139]. Die Bestimmungsmethoden dieser Stoffe sind kostenintensiv, zeitaufwändig sowie mit Risiken und Nebenwirkungen für die Patienten verbunden und deshalb im Rahmen der alltäglichen klinischen Anwendung nicht geeignet [140]. Stattdessen kommt dem endogenen Molekül Kreatinin eine bedeutsame Rolle zu. Kreatinin wird im Glomerulus der Niere frei filtriert, in der Niere nicht metabolisiert und ist physiologisch inaktiv [141]. Es unterliegt allerdings zu einem geringen Anteil tubulärer Sekretion und das Kreatinin - genauso wie das SKr, der Blutplasmaspiegel von Kreatinin - werden von äußeren Umständen beeinflusst wie diätetischen Maßnahmen, der Muskelmasse und bestimmter Medikation, deren Auswirkung insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz verändert sein kann [140, 141]. Darüber hinaus existiert aufgrund des hyperbolen Zusammenhangs zwischen dem Kreatinin und der GFR ein sog. „Kreatinin-blinder Bereich“, wodurch milde bis moderate Nierenfunktionseinschränkungen nicht adäquat erfasst werden [121, 140, 142]. In Anbetracht dieser Einschränkungen wird in den aktuellsten Leitlinien zur Einschätzung der GFR ergänzend die Bestimmung des Biomarkers Cystatin C empfohlen [95]. Das Plasmaprotein Cystatin C wird glomerulär frei filtriert und in gesundem Zustand im proximalen Tubulus nahezu vollständig resorbiert und metabolisiert [143]. Die ermittelte Plasmakonzentration des Cystatin C hängt somit unmittelbar reziprok mit der GFR zusammen [144]. Außerdem wird die ausbleibende Beeinflussung des Cystatin C-Werts durch entzündliche oder maligne Prozesse [145] sowie diätetische Maßnahmen und den Ernährungszustand als vorteilhaft eingestuft [144]. Als Nachteile gelten die mangelnde universelle Verfügbarkeit und der höhere Kostenaufwand. Das Cystatin C gewinnt so insbesondere bei einer eGFR von 45-59 ml/min/1,73m² und zur Verifizierung eines CNV bei fehlenden klinischen Anzeichen zunehmend an Bedeutung [95]. Des Weiteren wird angenommen, dass mit Hilfe des Cystatin C eine kurzfristige Nierenfunktionsänderung im Schnitt 1,5 Tage früher als durch das SKr festgestellt werden kann [146]. Für das SKr beschreiben einige Studien den maximalen Anstieg nach KM-Exposition erst nach 3 bis 5 Tagen [35, 147]. In der vorliegenden Arbeit wurde zur Beurteilung der Nierenfunktion ausschließlich der SKr-Wert erhoben und der Beobachtungszeitraum für das KI-ANV in Anlehnung an die Empfehlung der ESUR-Leitlinien [79] auf 3 Tage nach KM-Exposition festgelegt. Es ist nicht auszuschließen, dass durch die zusätzliche Bestimmung des Cystatin C eine zu-

verlässigere Erfassung des KI-ANV und eine genauere CNV-Stadieneinteilung erfolgt wären. Angesichts der Tatsache, dass im aktuellen Studienkontext in der Regel nach wie vor ausschließlich das SKr zur Einschätzung der Nierenfunktion herangezogen wird, bleiben die vorliegenden Ergebnisse jedoch weiterhin vergleichbar.

4.2.3 Verwendung der MDRD-Formel

Die exakteste Bestimmung der GFR gelingt über die Ermittlung der *Clearance* unter Verwendung eines 24h-Sammelurins. Da diese Methode im klinischen Alltag nicht immer verfügbar, äußerst aufwändig und zugleich oftmals fehlerbehaftet ist [138], erfolgt die Berechnung der GFR standardmäßig mit Hilfe von speziellen Formeln. Weltweit in der Anwendung für Erwachsene sehr verbreitet ist die 1999 von Levey et al. entwickelte MDRD-Formel [148]. Diese integriert die Variablen SKr, Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft und ist für eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m² berechnet. Die MDRD-Formel wurde ursprünglich für die eGFR-Bestimmung von Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer Niereninsuffizienz evaluiert [149] und ist in ihrer Bedeutung für Menschen mit normaler Nierenfunktion ungeklärt [150] bzw. ungenau im Sinne einer Unterschätzung der Nierenfunktion [96, 151, 152]. Mittlerweile gilt die eGFR-Bestimmung mit Hilfe der 2009 veröffentlichten CKD-EPI-Formel (von *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) als genauer - insbesondere bei milder Einschränkung der Nierenfunktion [95, 96]. Diese ermöglicht eine präzise Berechnung der eGFR unter Verwendung der Parameter SKr, Alter, Geschlecht, Ethnizität und gegebenenfalls zusätzlich des Cystatin C und wird deshalb in den aktuellen KDIGO-Leitlinien von 2013 empfohlen [95, 153]. In der vorliegenden Studie erfolgte die Berechnung der eGFR unter Verwendung der MDRD-Formel und des SKr-Werts. Eine konsekutiv insgesamt etwas zu hohe Inzidenz in den CNV-Stadien 2 und 3 ist als Folge dessen nicht auszuschließen. Die CNV-Analyse basierte jedoch auf dem Vergleich der Nierenfunktion vor und nach TAVI-Evaluation unter einheitlicher Verwendung der MDRD-Formel. Das Ergebnis der möglichen Verbesserung bzw. Verschlechterung der Nierenfunktion hat demzufolge nicht an Aussagekraft verloren.

4.3 Limitationen

Möglicher Selektionsfehler im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen

In Abschnitt 4.1.1 wurde in Zusammenhang mit der vergleichsweise hohen KI-ANV-Inzidenz auf einen gewissen Selektionsfehler innerhalb der vorliegenden Studie hingewiesen. 76 Patienten der insgesamt 191 Patienten des Studienkollektivs konnten nicht in das Analysekollektiv Akutes Nierenversagen integriert werden, weil das Einschluss-

kriterium eines dokumentierten SKr-Werts mindestens alle 48 Stunden für den gesamten TAVI-Evaluationszeitraum bzw. bis zum Auftreten eines KI-ANV nicht erfüllt war. Die Berechnung des durchschnittlichen SKr-Werts vor TAVI-Evaluationsbeginn der aus diesem Grund ausgeschlossenen Patienten ergab den Wert 1,0 mg/dl (Min. 0,5 mg/dl, Max. 2,5 mg/dl). Der durchschnittliche SKr-Wert der 98 eingeschlossenen Patienten vor Evaluationsbeginn betrug demgegenüber 1,3 mg/dl (Min. 0,6 mg/dl, Max. 3,2 mg/dl). Diejenigen Patienten, die aus dem Analysekollektiv Akutes Nierenversagen ausgeschlossen wurden, hatten demzufolge eine signifikant bessere vorbestehende Nierenfunktion als die eingeschlossenen Patienten ($p < 0,001$). Hinsichtlich der Auswirkung der bestehenden Nierenfunktion auf das KI-ANV-Risiko muss davon ausgegangen werden, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten ein höheres KI-ANV-Risiko hatten als die aufgrund der SKr-Dokumentationslücken aus der Studie ausgeschlossenen Patienten. Der geschilderte Selektionsfehler ist dem retrospektiven Studiendesign geschuldet. Es konnte rückwirkend kein Einfluss auf die Frequenz der SKr-Bestimmung genommen und keine regelmäßige und gleichhäufige Messung für alle Patienten festgelegt werden. Patienten mit einer unauffälligen, guten Nierenfunktion erhielten aus ökonomischen und klinischen Gesichtspunkten im Verlauf weniger häufig eine SKr-Bestimmung, erfüllten in der Folge jedoch die Einschlusskriterien für das Analysekollektiv Akutes Nierenversagen nicht. So ist von einer verhältnismäßigen Über-Repräsentation der Patienten mit auffälligen SKr-Werten und einer dadurch bedingten Mitbeeinflussung der KI-ANV-Inzidenz auszugehen. Die Aufnahme von Patienten mit SKr-Dokumentationslücken von mehr als 48 Stunden hätte alternativ bedeutet, dass mögliche Fälle des KI-ANV unberücksichtigt geblieben wären.

Evaluationszeitraum im Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung

Wie in Abschnitt 1.3.1 ausgeführt, wird zur Definition der chronischen Niereninsuffizienz den aktuellen KDIGO-Leitlinien zufolge das Bestehen einer strukturellen oder funktionellen Störung über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten voraus gesetzt [95]. Um die Änderung eines CNV-Stadiums bzw. einen Progress diagnostizieren zu können, muss die Evaluation der Nierenfunktion über den gleichen Zeitraum erfolgen [95]. Im Rahmen dieser Studie wurden die Nierenparameter eine Woche vor Beginn der Untersuchungen und nach Abschluss der Interventionen erhoben. Von dem SKr-Mittelwert aus jeweils dieser Woche wurde anhand der eGFR auf die Nierenfunktion rückgeschlossen und unmittelbar die Einteilung in die einzelnen CNV-Stadien vorgenommen. Für die Annahme einer dauerhaften CNV-Stadienänderung ist der evaluierte Zeitraum zu kurz. Der Definition und den Leitlinien zufolge hätten die Nierenfunktionsparameter vor und nach TAVI-Evaluation über drei Monate hinweg

ausgewertet und der klinische Zustand beurteilt werden müssen. Mit Hilfe der Bestimmung des durchschnittlichen SKr-Werts von mehreren Tagen wurde nichtsdestotrotz versucht, die Nierenfunktion möglichst repräsentativ wiederzugeben und die Beeinflussung durch physiologische SKr-Schwankungen gering zu halten. Insbesondere für die Nierenfunktionsbestimmung nach Abschluss der Interventionen muss allerdings von einer noch anhaltenden und unmittelbaren Beeinflussung der Nierenfunktion durch die vorangegangene KM-Exposition sowie mögliche Hydrierung im Rahmen der Untersuchungen ausgegangen werden. Für die Patienten mit KI-ANV zum Zeitpunkt unmittelbar nach Abschluss der letzten Intervention kommen die Auswirkungen des stattfindenden akuten Geschehens dazu, da von einem Rückgang des SKr-Werts nach KI-ANV im Allgemeinen erst nach ein bis drei Wochen ausgegangen wird [147]. Obgleich keine endgültige Aussage über eine dauerhafte CNV-Stadienänderung getroffen werden konnte, lieferte diese Studie eine Einschätzung der Auswirkungen der TAVI-Evaluation über das akute Geschehen hinaus. Die hoch signifikante Korrelation der Inzidenzen der beiden Analysekollektive wies darüberhinaus auf den Zusammenhang zwischen einem akuten Geschehen und den anhaltenden und möglicherweise langfristigen Auswirkungen hin.

Mangelnde Kenntnis prophylaktischer Maßnahmen

Eine weitere, dem retrospektiven Design geschuldete Einschränkung dieser Studie ist die fehlende Kenntnis von potentiell durchgeführten, prophylaktischen Maßnahmen wie beispielsweise intravenöser Hydrierung. Wie in Abschnitt 1.2.6 beschrieben ist die periprozedurale Volumengabe eine der wichtigsten, präventiven Maßnahmen im Zusammenhang mit dem KI-ANV. Ziel der Hydrierung ist die Steigerung der Nierenfunktion und Vermeidung einer durch das KM hervorgerufenen Nierenschädigung [91]. Insbesondere bei älteren Patienten, die bei Krankenhausaufnahme zusätzlich häufig Zeichen einer Dehydratation zeigen, hat sich die Hydrierung als effektive prophylaktische Maßnahme erwiesen [91, 154]. Eine detaillierte Informationsgewinnung über die Hydrierung einzelner Patienten des vorliegenden Kollektivs war aufgrund der retrospektiven Datenanalyse nicht möglich. Ungeachtet dessen sind die von der ESUR herausgegebenen und empfohlenen Hydrierungsprotokolle für Risikopatienten [155] im medizinischen Klinikalltag weit verbreitet. Innerhalb der vorliegenden Studie kann diesbezüglich von einer intravenösen Hydrierung insbesondere der Patienten mit eingeschränkter vorbestehender Nierenfunktion ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ausgegangen werden. Der signifikante Zusammenhang zwischen der verminderten eGFR und dem Auftreten eines Regresses, welcher als mögliche Konsequenz der Hydrierung gedeutet werden kann, unterstützt diese Annahme. Die Effektivität der intravenösen Hydrierung

wird dadurch bestätigt, obgleich sie angesichts der hohen KI-ANV-Inzidenz offensichtlich nicht wirksam genug war, das KI-ANV in einem Hochstrisiko-Kollektiv wie dem vorliegenden gänzlich zu vermeiden.

Verschiedene KM-Applikationswege

Eine weitere Einschränkung der Studie liegt in der Tatsache, dass durch die nahen zeitlichen Abstände zwischen MDCT und Koronarangiographie bzw. TAVI retrospektiv eine Unterscheidung zwischen der Korrelation des KI-ANV mit intravenöser bzw. intraarterieller KM-Applikation nicht vorgenommen werden konnte. Insgesamt 56,1% der Patienten des Analysekollektivs Akutes Nierenversagen und 49,2% der Patienten mit KI-ANV wurden mindestens zwei verschiedenen KM-Untersuchungen innerhalb von 3 Tagen unterzogen. Wie in Abschnitt 1.2.5 ausgeführt, wird hinsichtlich der Entwicklung eines KI-ANV die intravenöse KM-Applikation insgesamt für weniger risikobehaftet erachtet als die intra-arterielle; wissenschaftlicher Konsensus besteht diesbezüglich jedoch nicht [89]. Die intravenöse, im Rahmen der MDCT gegebene KM-Menge betrug für jeden Patienten 100 ml. Die während Koronarangiographie und TAVI intra-arteriell applizierte KM-Menge variierte. Patienten mit einer hohen Summe an Gesamt-KM im Rahmen der Interventionen bekamen demzufolge verhältnismäßig mehr KM intra-arteriell als diejenigen mit weniger Gesamt-KM. Im Regressionsmodell wurde die applizierte KM-Menge in Zweifachinteraktion mit der vorbestehenden Nierenfunktion als signifikanter Risikofaktor ermittelt. Eine hohe KM-Menge, verhältnismäßig also deutlich mehr intra-arteriell gegebenes KM, erhöhte das Risiko für ein KI-ANV bereits bei Patienten mit nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion. Dieses Ergebnis kann als erhöhtes KI-ANV-Risiko bei intra-arterieller Applikation innerhalb der vorliegenden Studie gedeutet werden, auch ohne dass die unterschiedlichen Applikationswege als separate Risikofaktoren in der Analyse berücksichtigt werden konnten.

Unterschiedliche Berücksichtigung von SKr-Schwankungen

Zur Beurteilung der Nierenfunktion vor Beginn der Untersuchungen wurde der Mittelwert aus bis zu acht und nach Abschluss der Interventionen aus bis zu sieben verschiedenen SKr-Werten errechnet. Ziel war es, intraindividuelle SKr-Schwankungen zu berücksichtigen und die tatsächliche Nierenfunktion der einzelnen Patienten bestmöglich zu erfassen, da zusätzlich zu den bereits erwähnten physiologischen SKr-Schwankungen insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion von einer deutlichen Tages-Varianz der SKr-Werte ausgegangen werden muss [156]. Eine weitere, dem retrospektiven Design der Studie geschuldete Einschränkung ist die Tatsache, dass nicht die gleiche Anzahl an SKr-Werten für alle Patienten zur Verfü-

gung stand. Während die Bestimmung vor der ersten Untersuchung aus durchschnittlich 3 Werten pro Patient erfolgte, standen nach Abschluss der Interventionen durchschnittlich 5,3 SKr-Werte pro Patient zur Verfügung. Intraindividuelle, tagesbedingte SKr-Schwankungen hatten so - insbesondere in der Nierenfunktionsbestimmung vor Evaluationsbeginn - unterschiedlich starke Auswirkungen.

Fehlende Berücksichtigung periprozeduraler Komplikationen

Trotz Minimal-Invasivität birgt auch die Durchführung der TAVI ein gewisses Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Komplikationen, wie beispielsweise Klappeninsuffizienz, Blutungen, Embolien, Schlaganfall und hämodynamische Instabilität bis zur Dekompensation [157, 158]. Die damit verbundenen Auswirkungen auf die Hämodynamik des Körperkreislaufs stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit der Funktionsfähigkeit der Nieren. Neben der Prozedur selbst können demzufolge auch Komplikationen im Rahmen der Durchführung der TAVI zu einer höheren Belastung der Nieren und konsekutiv vorübergehender Niereninsuffizienz führen. Entsprechendes gilt für die Vor Diagnostik per MDCT und Koronarangiographie. Die unter Umständen aufgetretenen Komplikationen bei den Patienten der vorliegenden Erhebung wurden nicht erfasst. Es ist also möglich, dass die evaluierten Fälle des ANV neben der KM-Applikation ursächlich mit periprozeduralen Komplikationen in Zusammenhang standen. Auch mit diesem Hintergrund erfolgte die Überprüfung der TAVI als separater Risikofaktor im Rahmen der Regressionsanalysen - unter unmittelbarer Berücksichtigung möglicherweise aufgetretener Komplikationen. Für die TAVI wurde also den potentiell aufgetretenen Komplikationen zwar nicht im Einzelnen, allerdings dem mit diesem Eingriff verbundenen Gesamtrisiko Rechnung getragen.

Größe des Studienkollektivs

Multiple Regressionsmodelle ermöglichen es, den potenziellen Zusammenhang zwischen einer abhängigen Response-Variable und mehreren, verschiedenen unabhängigen Prädiktor-Variablen zu modellieren und zu analysieren, welche der Prädiktor-Variablen einen Einfluss auf die Response-Variable haben. Die Güte des Regressionsmodells, einen solchen Einfluss zu entdecken - sofern er tatsächlich vorhanden ist - hängt auch vom Stichprobenumfang ab. Die Zahl der Beobachtungen, also die Größe des analysierten Kollektivs, sollte ungefähr 20 mal größer sein als die Zahl der untersuchten Prädiktoren bzw. Risikofaktoren [159], damit die Leistungsfähigkeit der Analyse hinreichend groß ist und die Aussagekraft der Studie aufrecht erhalten wird. Für die vorliegenden Kollektivgrößen von insgesamt 98 Patienten im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen und 170 Patienten im Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsän-

derung wurde diese Voraussetzung für die Analyse der 5 bzw. 6 Risikofaktoren mit ihren Haupteffekten näherungsweise erfüllt. Für die Analyse hinsichtlich der Zweifachinteraktionseffekte zwischen den einzelnen Risikofaktoren erhöhte sich die Anzahl der Prädiktoren jedoch auf bis zu 21, wodurch die Bestimmung an Genauigkeit verloren hat. Von der Reduktion auf eine Auswahl bestimmter Zweifachinteraktionen wurde in diesem Zusammenhang nichtsdestotrotz zugunsten der Vollständigkeit abgesehen.

4.4 Abschlussbetrachtung

Mit der vorliegenden Studie zur Entwicklung der Nierenfunktion nach TAVI-Evaluation und ggf. Implantation unter Beachtung aller KM-basierten Untersuchungen im Rahmen der Evaluation steht erstmalig eine die Voruntersuchungen und deren Einfluss vollständig umfassende und berücksichtigende Analyse zur Verfügung. Die Studie hebt sich dadurch von den zahlreichen Studien zu ANV nach TAVI ab, die ausschließlich die TAVI als KM-basierte Untersuchung betrachten. Mit der Auswertung zur CNV-Stadienänderung wurde ein Anhaltspunkt für die anhaltenden Auswirkungen der TAVI-Evaluation auf die Nierenfunktion geboten, von dem aus zukünftig weitere Analysen entwickelt werden können.

Die Erhebung ergab eine verhältnismäßig hohe KI-ANV-Inzidenz innerhalb des TAVI-Evaluationskollektivs, wobei das KI-ANV in den meisten Fällen bereits vor Durchführung der TAVI als Folge der präprozeduralen Bildgebung auftrat. Darüber hinaus erhielten einige voruntersuchte Patienten letzten Endes keine TAVI. Mit diesem Ergebnis liegt unter Berücksichtigung auch *der* evaluierten Patienten, die aufgrund nicht durchgeführter TAVI in bisherige Studien zu TAVI nicht integriert wurden, eine Aussage zu den Auswirkungen der Evaluationsuntersuchungen inklusive TAVI in vollem Umfang vor. Die hohe Inzidenz des KI-ANV belegt die Bedeutung dieses Krankheitsbildes und sollte zu einer sorgfältigeren Auswahl der Patienten bereits im Vorfeld der präprozeduralen Bildgebung veranlassen. Der signifikante Zusammenhang zwischen KI-ANV und vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung in dieser Studie bestätigte die Niereninsuffizienz als Hauptrisikofaktor für das KI-ANV. Eine genauere Berücksichtigung der Nierenfunktion aber auch der Konstellation von Risikofaktoren aus KM-Menge, zeitlichem Abstand zwischen einzelnen Untersuchungen und Vorliegen eines Diabetes mellitus könnte im Rahmen der TAVI-Evaluation möglicherweise dazu führen, zukünftig potentiell gesundheitsschädliche und bei nicht durchgeführter TAVI überflüssige Bildgebung zu vermeiden. Die Erhebung der Nierenfunktionsänderung auf Basis der CNV-Stadieneinteilung zeigte im Vergleich zur hohen KI-ANV-Inzidenz geringere Auswirkungen. Ein verhältnismäßig kleiner Anteil der Patienten befand sich nach TAVI-

Evaluation in einem schlechteren CNV-Stadium als vorher. Das unerwartete Ergebnis der durchschnittlich verhältnismäßig guten und vor allem besseren vorbestehenden Nierenfunktion unter den Patienten mit Progress im Vergleich zu denjenigen mit Regress, unterstreicht das Risiko *aller* Patienten im Zusammenhang mit nierenschädigenden Eingriffen und Hochrisiko-Konstellationen. Es verdeutlicht gleichzeitig die zunehmende Wirksamkeit der Hydrierung insbesondere von Patienten mit niedriger eGFR. Die hoch signifikante Korrelation von Patienten mit Progress und KI-ANV wies auf die anhaltenden und damit möglicherweise langfristigen Folgen des KI-ANV bzw. der TAVI-Evaluation hin.

Trotz ihrer Einschränkungen stellt diese Studie einen wichtigen Beitrag zum Krankheitsbild des KI-ANV innerhalb eines Hochrisikokollektivs dar, der unter Berücksichtigung der signifikanten Ergebnisse neue Erkenntnisse und verschiedene Anhaltspunkte liefert, die Entwicklung eines KI-ANV im Rahmen der TAVI-Evaluation zukünftig zu vermeiden.

5 Zusammenfassung

Zielsetzung. Patienten, die für eine TAVI (engl. Tanscatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) evaluiert werden, sind häufig mehreren Kontrastmittel (KM)-Applikationen innerhalb weniger Tage ausgesetzt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenz des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens (KI-ANV) sowie der anhaltenden Nierenfunktionsänderung zu ermitteln und deren Korrelation zu bestimmten Risikofaktoren innerhalb des Hochrisiko-Patientenkollektivs, das für eine TAVI evaluiert wird, zu überprüfen.

Patienten und Methoden. Von insgesamt 207 erfassten Patienten, die eine Koronarangiographie oder eine Multidetektor-Computertomographie im Rahmen der TAVI-Evaluation erhalten hatten, konnten 98 Patienten in die Analyse Akutes Nierenversagen und 170 in die Analyse Anhaltende Nierenfunktionsänderung integriert werden. Die Inzidenz des KI-ANV bzw. die der Stadienänderung wurde ermittelt und deren Zusammenhang mit folgenden Risikofaktoren überprüft: Alter, Geschlecht, vorbestehende Nierenfunktion, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, KM-Menge, Dauer der Untersuchungsperiode bzw. durchschnittlich pro Tag gegebene KM-Menge und Durchführung der TAVI. Abschließend wurde die Korrelation zwischen dem Auftreten des KI-ANV und der Änderung des Stadiums der Nierenfunktion überprüft.

Ergebnisse. 67 (68,4%) Patienten entwickelten ein KI-ANV und es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der vorbestehenden Nierenfunktion ($p = 0,01$) und dem Auftreten des KI-ANV vor Durchführung der TAVI ($p = 0,02$). 36 (53,7%) Patienten entwickelten das KI-ANV vor TAVI und 13 (19,4%) von ihnen erhielten keine TAVI. 22 (22,4%) Patienten bekamen eine TAVI ohne ein KI-ANV zu entwickeln. Eine signifikante Zweifachinteraktion zwischen einzelnen Risikofaktoren bzgl. eines KI-ANV zeigte sich u.a. für die vorbestehende Nierenfunktion und die KM-Menge ($p = 0,007$). 20 (11,7%) Patienten hatten eine Verschlechterung (Progress), 25 (14,7%) eine Verbesserung (Regress) der anhaltenden Nierenfunktion, wobei ein signifikanter Zusammenhang mit der vorbestehenden Nierenfunktion ($p = 0,009$) bestand. 2 (1,2%) Patienten wurden im Rahmen der TAVI-Evaluation dialysepflichtig, wobei beide im Verlauf von einem Jahr verstarben. 7 (35%) der Patienten mit Progress erhielten keine TAVI. Die Korrelationsprüfung der Inzidenzen war hoch signifikant ($p = 0,00159$): 18 (27,3%) Patienten der KI-ANV-Gruppe entwickelten einen Progress, 18 (100%) der Patienten mit Progress hatten zuvor ein KI-ANV.

Schlussfolgerung. Das KI-ANV tritt bei den meisten Patienten bereits vor Durchführung der TAVI als Folge der präprozeduralen Bildgebung auf und steht in engem Zusammenhang mit einer Verschlechterung des Stadiums der Nierenfunktion, wobei in einigen Fällen letztlich keine TAVI durchgeführt wird. Die mit dem KI-ANV verbundene schlechte Prognose sollte zu einer sorgfältigeren Auswahl der Patienten bereits im Vorfeld der präprozeduralen KM-Untersuchungen veranlassen. Die konsequentere Berücksichtigung von Risikofaktoren könnte insbesondere dazu führen, dass potentiell gesundheitsschädliche und letztlich nicht profitable Bildgebung vermieden wird.

6 Summary

Objectives. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) requires prior assessment involving the use of iodinated contrast medium (CM). Patients who are evaluated for TAVI often are exposed to several CM-applications within a few days. Purpose of this study was to evaluate the incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) and change of kidney function stage in correlation to potential risk factors in patients undergoing TAVI evaluation.

Subjects and methods. Out of 207 identified patients undergoing coronary angiography or multidetector computed tomography for TAVI evaluation datasets from 98 for CI-AKI group and 170 patients for change of kidney function stage group were eligible for evaluation. Incidence of CI-AKI or change in kidney function stage were correlated to potential risk factors: age, gender, kidney function, heart failure, diabetes, amount of CM, duration of examination period, average amount of CM per day and transaction of TAVI. Finally the correlation between developing CI-AKI and a change in kidney function stage was calculated.

Results. CI-AKI was observed in 67 (68.4%) patients and showed a correlation with prior kidney function ($p = 0.01$) and occurrence before TAVI ($p = 0.02$). CI-AKI occurred in 36 (53.7%) patients before TAVI, 13 (19.4%) of them finally had no TAVI. Only 22 (22.4%) patients had TAVI without developing CI-AKI. There was a significant interaction amongst others between the risk factors kidney function and amount of CM ($p = 0.07$). Progress of chronic kidney disease occurred in 20 (11.7%) patients, regress in 25 (14.7%). Significance was identified with pre-existing kidney function ($p = 0.009$). 2 (1,2%) patients developed a need for dialysis during hospitalization, both of them died within one year. 7 out of 20 (35%) patients with progress finally had no TAVI. Correlation between CI-AKI and progress of chronic kidney disease was highly significant ($p = 0.00159$): 18 (27.3%) patients of the CI-AKI-group had a progress and 18 (100%) patients with a progress also had CI-AKI.

Conclusions. CI-AKI mainly occurs before TAVI as a consequence of pre-procedural imaging and has a strong correlation with a worsening of kidney function stage. Several evaluated patients will finally have no TAVI. The poor prognosis linked with CI-AKI should encourage improvement in patient selection already when referring patients to pre-procedural CM-examinations. The consequent consideration of risk factors before pre-procedural evaluation may prevent potential harmful and finally not profitable imaging.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	N-Acetylcystein
ANV	Akutes Nierenversagen
CI-AKI	contrast-induced acute kidney injury
CM	contrast medium
CNV	Chronisches Nierenversagen
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KI-ANV	Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen
KM	Kontrastmittel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Median
Max.	Maximum
MDCT	Multidetektorcomputertomographie
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Min.	Minimum
Qu.	Quartil
S	Standardabweichung
SKr	Serum-Kreatinin
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
\bar{X}	Arithmetisches Mittel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 KI-ANV-Stadien gemäß KDIGO-Leitlinien [30].....	5
Tabelle 2 Risikofaktoren des KI-ANV (modifiziert aus [79])	10
Tabelle 3 CNV-Stadien gemäß KDIGO-Leitlinien [95]	12
Tabelle 4 Deskriptive statistische Angaben zu den kontinuierlichen Variablen innerhalb des Analysekollektivs Akutes Nierenversagen (n = 98)	27
Tabelle 5 Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Gruppen <i>KI-ANV</i> und <i>Kein KI- ANV</i>	28
Tabelle 6 Deskriptive statistische Angaben zu den kontinuierlichen Variablen innerhalb des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung (n = 170)	39
Tabelle 7 Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Gruppen <i>Progress, keine Veränderung</i> und <i>Regress</i>	40
Tabelle 8 Häufigkeitsverteilungen der Patienten der Gruppen <i>Progress, keine Veränderung</i> und <i>Regress</i> in den Gruppen <i>KI-ANV</i> und <i>Kein KI-ANV</i>	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm des Analysedesigns.....	23
Abbildung 2 Flussdiagramm des Analysedesigns mit Fallzahlen	24
Abbildung 3 Anzahl der Patienten der Gruppe <i>KI-ANV</i> in den einzelnen <i>KI-ANV</i> - Stadien	25
Abbildung 4 Häufigkeiten der jeweils durchgeführten Interventionen vor dem Auftreten des <i>KI-ANV</i> bei den Patienten der Gruppe <i>KI-ANV</i>	26
Abbildung 5 Anzahl der Patienten in den einzelnen <i>CNV</i> -Stadien der Gruppen <i>KI-ANV</i> und <i>Kein KI-ANV</i> vor Evaluationsbeginn.....	26
Abbildung 6 Effekte-Plots der Risikofaktoren <i>GFRprä</i> , <i>Gesamt-KM</i> , <i>Zeitraum</i> , <i>Herzinsuffizienz</i> , <i>Diabetes mellitus</i> und <i>TAVI</i> ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	29
Abbildung 7 Interaktionseffekte-Plots für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren <i>GFRprä</i> und <i>Gesamt-KM</i> im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	31
Abbildung 8 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren <i>Gesamt-KM</i> und <i>TAVI</i> im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	32
Abbildung 9 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren <i>Zeitraum</i> und <i>Diabetes mellitus</i> im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	33
Abbildung 10 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren <i>Zeitraum</i> und <i>TAVI</i> im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen...33	33
Abbildung 11 Effekte-Plots der Risikofaktoren <i>GFRprä</i> , <i>KM-Zeit-Quotient</i> , <i>Herzinsuffizienz</i> , <i>Diabetes mellitus</i> und <i>TAVI</i> ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	34
Abbildung 12 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren <i>KM-Zeit-Quotient</i> und <i>Diabetes mellitus</i> im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	35

Abbildung 13 Interaktionseffekt-Plot für den Zweifachinteraktionseffekt zwischen den Risikofaktoren <i>KM-Zeit-Quotient</i> und <i>TAVI</i> im Analysekollektiv Akutes Nierenversagen	36
Abbildung 14 Häufigkeiten der Patienten des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung in den CNV-Stadien vor Untersuchungsbeginn und nach Abschluss der Interventionen	38
Abbildung 15 Häufigkeiten der Patienten der Gruppe <i>Progress</i> in den CNV-Stadien vor Untersuchungsbeginn und nach Abschluss der Interventionen	38
Abbildung 16 Absolute Veränderungen der eGFR zwischen dem Zeitpunkt vor Untersuchungsbeginn und nach Abschluss der Interventionen in Bezug zur vorbestehenden Nierenfunktion der einzelnen Patienten des Analysekollektivs Anhaltende Nierenfunktionsänderung	39
Abbildung 17 Effekte-Plots der Risikofaktoren <i>GFRprä</i> , <i>Gesamt-KM</i> , <i>Zeitraum</i> , <i>Herzinsuffizienz</i> , <i>Diabetes mellitus</i> und <i>TAVI</i> ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung ...	41
Abbildung 18 Effekte-Plots der Risikofaktoren <i>GFRprä</i> , <i>KM-Zeit-Quotient</i> , <i>Herzinsuffizienz</i> , <i>Diabetes mellitus</i> und <i>TAVI</i> ohne Berücksichtigung von Interaktionseffekten im Analysekollektiv Anhaltende Nierenfunktionsänderung ...	42
Abbildung 19 Extended Cohen-Friendly Association Plot des Pearsons χ^2 -Test zur Korrelation der Inzidenzen der Analysekollektive Akutes Nierenversagen und Anhaltende Nierenfunktionsänderung	44

Literaturverzeichnis

1. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
2. Lindroos, M., et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(5): p. 1220-5.
3. Ben-Dor, I., et al., *Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(11): p. 1150-6.
4. Safian, R.D., et al., *Balloon aortic valvuloplasty in 170 consecutive patients*. N Engl J Med, 1988. **319**(3): p. 125-30.
5. Holmes, D.R., Jr., et al., *2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(13): p. 1200-54.
6. Vahanian, A., et al., *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 (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
7. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 2438-88.
8. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
9. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
10. Stortecky, S., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: the procedure*. Heart, 2012. **98 Suppl 4**: p. iv44-51.
11. Petronio, A.S., et al., *Current status of transcatheter valve therapy in Europe: results from an EAPCI survey*. EuroIntervention, 2016. **12**(3).
12. Lichtenstein, S.V., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience*. Circulation, 2006. **114**(6): p. 591-6.
13. Wenaweser, P., et al., *Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes*. Am Heart J, 2011. **161**(6): p. 1114-24.

14. Modine, T., et al., *Transcatheter aortic valve implantation using the axillary/subclavian access with patent left internal thoracic artery to left anterior descending artery: feasibility and early clinical outcomes*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(6): p. 1416-20.
15. Webb, J.G. and D.A. Wood, *Current status of transcatheter aortic valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 483-92.
16. Eltchaninoff, H., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications*. Arch Cardiovasc Dis, 2008. **101**(2): p. 126-32.
17. Baranowski, J., et al., *Echo-guided presentation of the aortic valve minimises contrast exposure in transcatheter valve recipients*. Catheter Cardiovasc Interv, 2011. **77**(2): p. 272-5.
18. Gutberlet, M., et al., *Bildgebung vor Transkatheteraortenklappenersatz*. Radiologe, 2013. **53**(10): p. 886-95.
19. Binder, R.K., et al., *The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(5): p. 431-8.
20. Achenbach, S., et al., *SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2012. **6**(6): p. 366-80.
21. Ibrahim, K., S. Quick, and R. Strasser, *Kathetergestützter Aortenklappenersatz*. Kardiologie up2date, 2012. **8**(4): p. 266-272.
22. Berg, K.J., *Nephrotoxicity related to contrast media*. Scand J Urol Nephrol, 2000. **34**(5): p. 317-22.
23. Katzberg, R.W., *Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity*. Radiology, 1997. **204**(2): p. 297-312.
24. Almen, T., *Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolality*. J Theor Biol, 1969. **24**(2): p. 216-26.
25. Barrett, B.J. and E.J. Carlisle, *Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media*. Radiology, 1993. **188**(1): p. 171-8.
26. Jo, S.H., et al., *Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(5): p. 924-30.
27. Rudnick, M.R., et al., *Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study*. Kidney Int, 1995. **47**(1): p. 254-61.

28. Schneider, C., *MR-Phasenkontrastangiographie zur Messung des humanen renalen Blutflusses nach intravenöser Gabe jodhaltigen Röntgen-Kontrastmittels*. 2007.
29. Alwall, N., et al., *Acute renal failure following angiography especially the risk of repeated examination, revealed by eight cases (two deaths)*. Acta Chir Scand, 1955. **109**(1): p. 11-9.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* Kidney Int Suppl, 2012. **2**(1): p. 1-138.
31. Thomsen, H.S. and S.K. Morcos, *Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines*. Br J Radiol, 2003. **76**(908): p. 513-8.
32. Bellomo, R., et al., *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*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12.
33. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R31.
34. Waybill, M.M. and P.N. Waybill, *Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention*. J Vasc Interv Radiol, 2001. **12**(1): p. 3-9.
35. McCullough, P.A. and K.R. Sandberg, *Epidemiology of contrast-induced nephropathy*. Rev Cardiovasc Med, 2003. **4** Suppl 5: p. S3-9.
36. Goldfarb, S., et al., *Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(2): p. 170-9.
37. McCullough, P.A., et al., *Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy*. Am J Cardiol, 2006. **98**(6A): p. 5K-13K.
38. Stolker, J.M., et al., *Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(14): p. 1433-40.
39. Rudnick, M.R., S. Goldfarb, and J. Tumlin, *Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer?* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(1): p. 261-2.
40. Madershahian, N., et al., *Renal impairment and transapical aortic valve implantation: impact of contrast medium dose on kidney function and survival*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(6): p. 1225-32.
41. Van Linden, A., et al., *Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(6): p. 835-42; discussion 842-3.
42. Nash, K., A. Hafeez, and S. Hou, *Hospital-acquired renal insufficiency*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(5): p. 930-6.

43. Hou, S.H., et al., *Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study*. Am J Med, 1983. **74**(2): p. 243-8.
44. McCullough, P.A., et al., *Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality*. Am J Med, 1997. **103**(5): p. 368-75.
45. Iakovou, I., et al., *Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention*. J Invasive Cardiol, 2003. **15**(1): p. 18-22.
46. Polena, S., et al., *Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease*. Proc West Pharmacol Soc, 2005. **48**: p. 134-5.
47. McCullough, P., *Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention*. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. **67**(3): p. 335-43.
48. Rihal, C.S., et al., *Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention*. Circulation, 2002. **105**(19): p. 2259-64.
49. Solomon, R.J., et al., *Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect?* Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(7): p. 1162-9.
50. Weisbord, S.D., et al., *Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(10): p. 2871-7.
51. Dangas, G., et al., *Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables*. Am J Cardiol, 2005. **95**(1): p. 13-9.
52. Gruberg, L., et al., *The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(5): p. 1542-8.
53. Gruberg, L., et al., *Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions*. Catheter Cardiovasc Interv, 2001. **52**(4): p. 409-16.
54. Katzberg, R.W. and R. Lamba, *Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction?* Radiol Clin North Am, 2009. **47**(5): p. 789-800, v.
55. Rudnick, M. and H. Feldman, *Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences?* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(1): p. 263-72.
56. Detrenis, S., et al., *Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(8): p. 1542-50.
57. Katzberg, R.W., et al., *Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography*. Invest Radiol, 1977. **12**(5): p. 381-8.

58. Caldicott, W.J., N.K. Hollenberg, and H.L. Abrams, *Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system.* Invest Radiol, 1970. **5**(6): p. 539-47.
59. Persson, P.B., P. Hansell, and P. Liss, *Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy.* Kidney Int, 2005. **68**(1): p. 14-22.
60. Haylor, J.L. and S.K. Morcos, *Endothelin antagonism and contrast nephropathy.* Kidney Int, 2000. **58**(5): p. 2239.
61. Newaz, M.A. and A.O. Oyekan, *Vascular responses to endothelin-1, angiotensin-II, and U46619 in glycerol-induced acute renal failure.* J Cardiovasc Pharmacol, 2001. **38**(4): p. 569-77.
62. Katzberg, R.W., *Contrast medium-induced nephrotoxicity: which pathway?* Radiology, 2005. **235**(3): p. 752-5.
63. Fischer, H.W., et al., *Systemic response to excretory urography. Work in progress.* Radiology, 1984. **151**(1): p. 31-3.
64. Heyman, S.N., C. Rosenberger, and S. Rosen, *Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy.* Nephrol Dial Transplant, 2005. **20 Suppl 1**: p. i6-11.
65. Talner, L.B. and A.J. Davidson, *Effect of contrast media on renal extraction of PAH.* Invest Radiol, 1968. **3**(5): p. 301-9.
66. Humes, H.D., D.A. Hunt, and M.D. White, *Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells.* Am J Physiol, 1987. **252**(2 Pt 2): p. F246-55.
67. Messana, J.M., et al., *Comparison of the toxicity of the radiocontrast agents, iopamidol and diatrizoate, to rabbit renal proximal tubule cells in vitro.* J Pharmacol Exp Ther, 1988. **244**(3): p. 1139-44.
68. Hardiek, K., et al., *Proximal tubule cell response to radiographic contrast media.* Am J Physiol Renal Physiol, 2001. **280**(1): p. F61-70.
69. Beeri, R., et al., *Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys.* Kidney Int, 1995. **47**(6): p. 1806-10.
70. Hizoh, I., et al., *Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity.* Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(4): p. 911-8.
71. Heyman, S.N., et al., *Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin.* Kidney Int, 1991. **40**(4): p. 632-42.
72. Han, W.K., et al., *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury.* Kidney Int, 2002. **62**(1): p. 237-44.
73. Baliga, R., et al., *Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure.* Drug Metab Rev, 1999. **31**(4): p. 971-97.
74. Bakris, G.L., et al., *Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals.* Am J Physiol, 1990. **258**(1 Pt 2): p. F115-20.

75. Yoshioka, T., A. Fogo, and J.K. Beckman, *Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion*. *Kidney Int*, 1992. **41**(4): p. 1008-15.
76. Swartz, R.D., et al., *Renal failure following major angiography*. *Am J Med*, 1978. **65**(1): p. 31-7.
77. Lameire, N., et al., *Baseline renal function screening*. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(6A): p. 21K-26K.
78. Fliser, D., et al., *A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27**(12): p. 4263-72.
79. Stacul, F., et al., *Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines*. *Eur Radiol*, 2011. **21**(12): p. 2527-41.
80. Manske, C.L., et al., *Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography*. *Am J Med*, 1990. **89**(5): p. 615-20.
81. Barrett, B.J., et al., *Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media*. *Kidney Int*, 1992. **41**(5): p. 1274-9.
82. Weisberg, L.S., P.B. Kurnik, and B.R. Kurnik, *Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus*. *Kidney Int*, 1994. **45**(1): p. 259-65.
83. Mehran, R. and E. Nikolsky, *Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk*. *Kidney Int Suppl*, 2006(100): p. S11-5.
84. McCullough, P.A., et al., *Risk prediction of contrast-induced nephropathy*. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(6A): p. 27K-36K.
85. Toprak, O., *Risk markers for contrast-induced nephropathy*. *Am J Med Sci*, 2007. **334**(4): p. 283-90.
86. Cigarroa, R.G., et al., *Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease*. *Am J Med*, 1989. **86**(6 Pt 1): p. 649-52.
87. Taliercio, C.P., et al., *Risks for renal dysfunction with cardiac angiography*. *Ann Intern Med*, 1986. **104**(4): p. 501-4.
88. Davidson, C., et al., *Contrast medium use*. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(6A): p. 42K-58K.
89. Nyman, U., et al., *Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections?* *Eur Radiol*, 2012. **22**(6): p. 1366-71.
90. Kooiman, J., et al., *Contrast-induced acute kidney injury and clinical outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: risk comparison adjusted for patient characteristics by design*. *Am Heart J*, 2013. **165**(5): p. 793-99, 799 e1.

91. Sterling, K.A., T. Tehrani, and M.R. Rudnick, *Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008. **17**(6): p. 616-23.
92. Kelly, A.M., et al., *Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy*. *Ann Intern Med*, 2008. **148**(4): p. 284-94.
93. Webb, J.G., et al., *A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect*. *Am Heart J*, 2004. **148**(3): p. 422-9.
94. Liu, R., et al., *N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis*. *J Gen Intern Med*, 2005. **20**(2): p. 193-200.
95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int Suppl*, 2013. **3**(1): p. 1-150.
96. Girndt, M., et al., *The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1)*. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. **113**(6): p. 85-91.
97. McCullough, K., et al., *Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27**(5): p. 1812-21.
98. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. *JAMA*, 2007. **298**(17): p. 2038-47.
99. Schaeffner, E.S., et al., *Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older*. *Ann Intern Med*, 2012. **157**(7): p. 471-81.
100. Go, A.S., et al., *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
101. Eknoyan, G., et al., *Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(25): p. 2010-9.
102. Tonelli, M., et al., *Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(7): p. 2034-47.
103. Keith, D.S., et al., *Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(6): p. 659-63.
104. James, M.T., et al., *CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia*. *Am J Kidney Dis*, 2009. **54**(1): p. 24-32.
105. Taal, M.W. and B.M. Brenner, *Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores*. *Kidney Int*, 2006. **70**(10): p. 1694-705.
106. Tsai, W.C., et al., *Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(11): p. e3013.

107. Mettang, T. and U. Kuhlmann, *Chronische Niereninsuffizienz*, in U. Kuhlmann, et al., Hrsg. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*, 5. Aufl. 2008, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 308-380.
108. Meguid El Nahas, A. and A.K. Bello, *Chronic kidney disease: the global challenge*. Lancet, 2005. **365**(9456): p. 331-40.
109. Collins, A.J., et al., *Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(3 Suppl 3): p. S71-7.
110. Scherbaum, W.A. and S. Martin, *Spezielle Pathophysiologie: Diabetes mellitus*, in W. Siegenthaler and H. Blum, Hrsg. *Klinische Pathophysiologie*, 9. Aufl. 2006, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 78-106.
111. Ruster, C. and G. Wolf, *Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie*. Der Nephrologe, 2007. **2**(5): p. 325-332.
112. Tracy, R.E. and T. Ishii, *What is 'nephrosclerosis'? lessons from the US, Japan, and Mexico*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(9): p. 1357-66.
113. Caetano, E.R., et al., *Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure*. Hypertension, 2001. **38**(2): p. 171-6.
114. Bühl, A., *SPSS 16: Einführung in die moderne Datenanalyse*. 11. Aufl. 2008, München: Pearson.
115. Venables, W.N. and B.D. Ripley, *Modern Applied Statistics with S*. 4. Aufl. 2002, New York: Springer.
116. Fox, J., *Effect Displays in R for Generalised Linear Models*. Journal of Statistical Software, 2003. **8**(15): p. 1-27.
117. J., F. and J. Hong, *Effect Displays in R for Multinomial and Proportional-Odds Logit Models: Extensions to the effects Package*. Journal of Statistical Software, 2009. **32**(1): p. 1-24.
118. Meyer, D., A. Zeileis, and K. Hornik, *vcd: Visualizing Categorical Data. R package version 1.3-1*. 2013.
119. Meyer, D., A. Zeileis, and K. Hornik, *The Strucplot Framework: Visualizing Multi-Way Contingency Tables with vcd*. Journal of Statistical Software, 2006. **17**(3): p. 1-48.
120. Meyer, D., A. Zeileis, and K. Hornik, *Residual-based Shadings for Visualizing (Conditional) Independence*. Journal of Computational and Graphical Statistics, 2007. **16**(3): p. 507-525.
121. Ronco, C., F. Stacul, and P.A. McCullough, *Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media*. Eur Radiol, 2013. **23**(2): p. 319-23.
122. Gargiulo, G., et al., *Impact of postoperative acute kidney injury on clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of 5,971 patients*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015. **86**(3): p. 518-27.

123. Jochheim, D., et al., *Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation*. Clin Radiol, 2014. **69**(10): p. 1034-8.
124. Barbanti, M., et al., *Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis: results from a large multicentre Italian research project*. EuroIntervention, 2014. **10**(1): p. 133-40.
125. Alassar, A., et al., *Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, risk factors, and prognostic effects*. Innovations (Phila), 2012. **7**(6): p. 389-93.
126. Koifman, E., et al., *Comparison of acute kidney injury classifications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: Predictors and long-term outcomes*. Catheter Cardiovasc Interv, 2016. **87**(3): p. 523-31.
127. Barbash, I.M., et al., *Incidence and predictors of acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement*. Am Heart J, 2012. **163**(6): p. 1031-6.
128. Kong, W.Y., G. Yong, and A. Irish, *Incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation*. Nephrology (Carlton), 2012. **17**(5): p. 445-51.
129. Gebauer, K., et al., *The risk of acute kidney injury and its impact on 30-day and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation*. Int J Nephrol, 2012. **2012**: p. 483748.
130. Elhmidi, Y., et al., *Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Am Heart J, 2011. **161**(4): p. 735-9.
131. Aregger, F., et al., *Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(7): p. 2175-9.
132. Moat, N.E., et al., *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(20): p. 2130-8.
133. Sinning, J.M., et al., *Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(11): p. 1141-9.
134. Newhouse, J.H., et al., *Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(2): p. 376-82.
135. Rao, Q.A. and J.H. Newhouse, *Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis*. Radiology, 2006. **239**(2): p. 392-7.
136. McDonald, J.S., et al., *Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis*. Radiology, 2013. **267**(1): p. 119-28.

137. Davenport, M.S., et al., *The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now?* AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(4): p. 784-9.
138. Dworkin, L.D., *Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001. **10**(5): p. 551-3.
139. Gaspari, F., N. Perico, and G. Remuzzi, *Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate.* Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998. **7**(6): p. 675-80.
140. Bostom, A.G., F. Kronenberg, and E. Ritz, *Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels.* J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(8): p. 2140-4.
141. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts.* Clin Chem, 1992. **38**(10): p. 1933-53.
142. Jung, K. and M. Jung, *Cystatin C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine.* Nephron, 1995. **70**(3): p. 370-1.
143. Leung, N., *A tale of two markers.* Liver Transpl, 2002. **8**(7): p. 600-2.
144. Herget-Rosenthal, S., A. Bokenkamp, and W. Hofmann, *How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations?* Clin Biochem, 2007. **40**(3-4): p. 153-61.
145. Grubb, A., et al., *Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate.* Acta Med Scand, 1985. **218**(5): p. 499-503.
146. Herget-Rosenthal, S., et al., *Early detection of acute renal failure by serum cystatin C.* Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 1115-22.
147. Berns, A.S., *Nephrotoxicity of contrast media.* Kidney Int, 1989. **36**(4): p. 730-40.
148. Levey, A.S., et al., *Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values.* Clin Chem, 2007. **53**(4): p. 766-72.
149. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
150. Myers, G.L., et al., *Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program.* Clin Chem, 2006. **52**(1): p. 5-18.
151. Rule, A.D., et al., *Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease.* Ann Intern Med, 2004. **141**(12): p. 929-37.

152. Cirillo, M., P. Anastasio, and N.G. De Santo, *Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function*. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(9): p. 1791-8.
153. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 604-12.
154. Weisbord, S.D. and P.M. Palevsky, *Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(1): p. 273-80.
155. Nicola, R., et al., *Contrast Media Extravasation of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging: Management Guidelines for the Radiologist*. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2016. **45**(3): p. 161-4.
156. Reinhard, M., E.J. Erlandsen, and E. Randers, *Biological variation of cystatin C and creatinine*. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009. **69**(8): p. 831-6.
157. Leon, M.B., et al., *Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(3): p. 253-69.
158. Chakravarty, T., et al., *Complications after transfemoral transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable prosthesis: The importance of preventative measures and contingency planning*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013.
159. Schneider, A., G. Hommel, and M. Blettner, *Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(44): p. 776-82.

Publikationsverzeichnis

Veröffentlichung

Christian Schneider, MD; Antonia Brumberg; Fritz C. Roller, MD; Johannes Rixe, MD; Peter Roth, MD; Gabriele A. Krombach, MDC. *Multimodality imaging evaluation before transcatheter aortic valve implantation: incidence of contrast-induced acute kidney injury, risk factors and prognosis*. Clinical Radiology, 2018

Poster

„Multimodality imaging evaluation before TAVI: incidence of CI-AKI in relation to known risk factors“, ECR 2015, Wien, Österreich, 04.03.2015 - 08.03.2015

„Akutes Nierenversagen in der multimodalen Evaluation vor und nach perkutanem Aortenklappenersatz: Inzidenz und Risikofaktoren“, Deutscher Röntgenkongress 2015, Hamburg, Deutschland, 13.05.2015 - 16.05.2015

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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. med. Christian Schneider für die Idee zu dieser Arbeit und seine sehr kompetente und verlässliche Betreuung über die gesamte Zeit. Im Rahmen der äußerst angenehmen Zusammenarbeit haben seine konstruktiven Ratschläge, Hilfestellungen sowie fortwährende Gesprächsbereitschaft grundlegend zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach, Klinikdirektorin der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Gießen, danke ich für die Möglichkeit zur Realisierung meiner Doktorarbeit.

Ein ausgesprochener Dank geht an Herrn AOR Dr. Gerrit Eichner. Seine Bereitschaft zur inhaltlichen Zusammenarbeit und Unterstützung dieser Studie durch seine Fachkenntnisse im Bereich der Statistik haben die professionelle Auswertung der Daten ermöglicht. Die konstruktiven Hinweise und sein Engagement waren zu keinem Zeitpunkt selbstverständlich und außerordentlich wertvoll.

Meinem Bruder Dr. med. Joachim Brumberg danke ich für das sorgfältige Gegenlesen sowie die hilfreichen Rückmeldungen zum inhaltlichen Verständnis.

Für ihr Zuhören, ihre Aufmunterung und Motivation in den anstrengenderen Phasen der Datenerfassung und Fertigstellung der Arbeit danke ich Charlott Reuter und Claudine Mutschler.

Zuletzt danke ich von Herzen meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre Unterstützung sowie den Rückhalt, die Bestärkung und Förderung, welche die Verwirklichung meiner beruflichen Vorstellungen ermöglicht haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6712-0



9 783835 196712 0