

**Einfluss der Niereninsuffizienz auf den Verlauf nach MitraClip-
Therapie bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Marie Holle

aus

Hamburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Edith Lubos

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Markus Rinschen

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Markus Rinschen

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Christian Detter

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Christina Magnussen

Datum der mündlichen Prüfung: 18.03.2026

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Arbeitshypothese und Fragestellung | 5 |
| 2 | Einleitung | 6 |
| 2.1 | Mitralklappeninsuffizienz | 6 |
| 2.1.1 | Epidemiologie | 6 |
| 2.1.2 | Klassifikation | 6 |
| 2.1.3 | Diagnostik | 8 |
| 2.1.4 | Therapieoptionen der Mitralklappeninsuffizienz | 10 |
| 2.1.4.1 | Konservativ-medikamentöse Therapie der Mitralklappeninsuffizienz | 10 |
| 2.1.4.2 | Operative Therapieoptionen | 10 |
| 2.1.4.3 | Interventionelle Therapieoptionen | 11 |
| 2.2 | Katheterinterventionelle Edge-to-Edge-Therapie der Mitralklappe | 12 |
| 2.2.1 | Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien | 13 |
| 2.2.2 | Europäische Registerdaten | 14 |
| 2.3 | Herzinsuffizienz | 15 |
| 2.4 | Niereninsuffizienz | 16 |
| 2.4.1 | Kardiorenales Syndrom | 16 |
| 2.4.2 | Chronische Niereninsuffizienz | 16 |
| 2.4.3 | Akute Niereninsuffizienz | 17 |
| 2.4.4 | Assoziation von Nierenerkrankungen mit kardialen Eingriffen | 18 |
| 2.4.5 | Assoziation von Nierenerkrankungen mit katheterinterventioneller Edge-to-Edge-Therapie | 19 |
| 3 | Material und Methoden | 21 |
| 3.1 | Patientenkollektiv | 21 |
| 3.2 | Operationsrisiko | 21 |
| 3.3 | Einschlusskriterien | 22 |
| 3.4 | Ethikvotum | 22 |
| 3.5 | Datenerhebung | 22 |
| 3.5.1 | Klinische Anamnese | 23 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.5.2 | Bestimmung der Lebensqualität anhand des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaires | 24 |
| 3.5.3 | 6-Minuten-Gehtest | 25 |
| 3.5.4 | New York Heart Association Klasse | 26 |
| 3.5.5 | Echokardiographie | 27 |
| 3.5.6 | Labordiagnostik | 28 |
| 3.6 | Beurteilung der Nierenfunktion | 28 |
| 3.7 | Intervention | 29 |
| 3.8 | Statistische Auswertung..... | 30 |
| 4 | Ergebnisse | 32 |
| 4.1 | Patientencharakteristika..... | 33 |
| 4.2 | Periprozedurale Daten | 37 |
| 4.3 | Follow-Up-Untersuchungen | 38 |
| 4.4 | Analyse der Endpunkte..... | 41 |
| 4.4.1 | Tod..... | 41 |
| 4.4.2 | Kombinierter Endpunkt | 43 |
| 4.4.3 | Prädiktoren | 46 |
| 5 | Diskussion | 48 |
| 5.1 | Mortalität und kombinierter Endpunkt | 49 |
| 5.2 | Risikofaktoren des akuten Nierenversagens | 53 |
| 5.3 | Therapeutische Konsequenzen der Risikofaktoren | 58 |
| 5.4 | Limitationen..... | 59 |
| 6 | Zusammenfassung | 60 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 61 |
| 8 | Abkürzungsverzeichnis | 73 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 76 |
| 10 | Tabellenverzeichnis | 77 |
| 11 | Danksagung | 78 |
| 12 | Erklärung des Eigenanteils | 79 |
| 13 | Eidesstaatliche Erklärung | 80 |

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist eine häufige und relevante Herzklappenerkrankung. Etwa die Hälfte der Patienten können nicht operativ versorgt werden, weshalb das Clipverfahren als interventionelle Alternative entwickelt wurde.

Zahlreiche Studien zum Langzeitverlauf nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI, *engl.: transcatheter aortic valve implantation*), perkutaner Koronarintervention (PCI, *engl.: percutaneous coronary intervention*) und kardialen Operationen zeigen einen Zusammenhang zwischen akuter Niereninsuffizienz (AKI, *engl.: acute kidney injury*) und chronischer Niereninsuffizienz (CKD, *engl.: chronic kidney disease*) und der postinterventionellen Kurz- und Langzeitmortalität. Die Datenlage für den Einfluss bei katheterinterventioneller Edge-to-Edge-Therapie (TEER, *engl.: transcatheter edge-to-edge repair*) der Mitralklappe bspw. mittels MitraClip-Implantation deutet auf vergleichbare Zusammenhänge hin, allerdings ist die Datenlage bislang spärlich. Insbesondere weil der langfristige Einfluss von AKI und CKD bei diesen Patienten nicht untersucht ist, sind weitere Studien erforderlich. Aufgrund der hohen Komorbidität und Prävalenz von Nierenerkrankungen bei Patienten, die typischerweise einer MitraClip-Implantation unterzogen werden, ist eine genauere Untersuchung der Assoziationsstärke zwischen renaler Dysfunktion und Langzeitverlauf in dieser Patientenkohorte von großer Relevanz.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von AKI und CKD auf den Akut- und Langzeitverlauf nach MitraClip-Implantation bei Patienten mit funktioneller MI (FMR, *engl.: functional mitral regurgitation*) zu untersuchen. Dabei werden folgende Hypothesen geprüft:

- I. AKI ist mit einer erhöhten Kurz- und Langzeitsterblichkeit assoziiert.
- II. CKD führt zu einer signifikanten Verringerung des Kurz- und Langzeitüberlebens.
- III. Die Subgruppe mit dem schlechtesten Langzeitverlauf stellen Patienten mit akut auf chronischem Nierenversagen (AOC, *engl.: acute on chronic*; AKI auf CKD) dar.

2 Einleitung

2.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die MI ist definiert als eine Schlussunfähigkeit der beiden Mitralklappensegel.

2.1.1 Epidemiologie

Nach der Aortenstenose stellt die MI das zweithäufigste Klappenvitium in Europa dar (Iung *et al.* 2003). Sie tritt in der westlichen Bevölkerung mit einer Prävalenz von schätzungsweise 1-2 % auf. Diese steigt jedoch mit zunehmendem Alter, sodass sie bei den ≥ 75 -Jährigen etwa 9 % beträgt (Nkomo *et al.* 2006). Bislang erfolgt eine operative Versorgung nur bei etwa 50% der Patienten mit hochgradiger symptomatischer MI. Je älter die Patienten und je ausgeprägter eine bestehende Linksherzinsuffizienz ist, desto höher steigt der entsprechende Anteil an nicht versorgten Patienten (Boekstegers *et al.* 2013). Auch Komorbiditäten und die damit verbundenen Operationsrisiken tragen zu der hohen Anzahl inoperabler Patienten bei (Mirabel *et al.* 2007). Der Bevölkerungsteil mit relevanter und symptomatischer MI wächst in Deutschland aufgrund des demographischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt 2019). Infolgedessen steigt auch die Relevanz alternativer Behandlungsmöglichkeiten, die aufgrund geringerer prozeduraler Risiken auch für ältere Menschen mit multiplen Komorbiditäten eingesetzt werden können (Nishimura *et al.* 2016).

2.1.2 Klassifikation

Man unterscheidet eine akute von einer chronischen Subform der MI. Die akute MI entsteht häufig traumatisch, etwa durch eine Ruptur der Chordae tendineae bei akutem Myokardinfarkt. Die chronische Form der MI kann meist zunächst kompensiert werden und bleibt daher in der Regel für längere Zeit asymptomatisch. Die Klassifikation der MI erfolgt vor allem nach der Ätiologie der Erkrankung. Dabei unterscheidet man die primäre bzw. degenerative MI (DMR, *engl.: degenerative mitral regurgitation*) und die sekundäre bzw. funktionelle MI (FMR) (Pfanmüller und Borger 2018). Während die DMR durch eine Erkrankung der Segel bzw. des Klappenhalteapparates entsteht, basiert die FMR auf einer veränderten Geometrie

der Herzhöhlen, zumeist des linken Ventrikels (LV), bedingt durch pathologische Umbauprozesse (Baumgartner *et al.* 2017).

Bei der DMR können morphologische Veränderungen an jeglichen Komponenten der Mitralklappe zu einer Klappeninsuffizienz führen. In der westlichen Bevölkerung basiert die DMR meist auf einem Mitralklappenprolaps, definiert als systolische Vorwölbung der Mitralklappe > 2 mm über den Mitralklappenannulus in der Längsachse in den Vorhof (David *et al.* 1993, De Bonis *et al.* 2017, Angermann *et al.* 2011, Delling und Vasan 2014). Die Papillarmuskeln, die als Anker der Chordae im Myokard dienen, können ebenfalls an der Pathogenese des Mitralklappenprolaps beteiligt sein, etwa bei Vorliegen rupturierter Papillarmuskeln im Rahmen einer ischämischen MI bei Zustand nach Myokardinfarkt (Enriquez-Sarano *et al.* 2009, Marchena *et al.* 2011). Als Folge der Ruptur der Chordae oder Papillarmuskeln kann wiederum ein *flail leaflet* auftreten. Damit ist die durch eine Ruptur erhöhte Beweglichkeit der betroffenen Klappe mit daraus resultierendem systolischem Zurückschlagen der Segelspitze und des proximalen Anteils der rupturierten Chordae in den Vorhof gemeint, aufgrund derer eine vergrößerte Regurgitationsöffnung entsteht (Angermann *et al.* 2011).

In Kontrast dazu kann sich die DMR auch in einer mangelnden Koaptation der Klappe mit normaler Segelbewegung äußern, meist basierend auf degenerativen Veränderungen (Séguéla *et al.* 2011). Doch auch restriktive Segelbewegung können im Kontext einer DMR auftreten, u.a. bei Inflammation, chronisch-rheumatischen Erkrankungen und iatrogenen Genese (Enriquez-Sarano *et al.* 2009).

Die FMR beruht nicht auf vorbestehenden Defekten der Klappe und des Klappenapparates, sondern auf pathologischen Umbauprozessen des LV oder seltener des linken Vorhofs, die zu einer sekundären Adaptation der Klappensegel führen. Diese geht meist aus einer Klappenannulus-Dilatation mit daraus resultierendem Koaptationsdefekt zwischen den Klappensegeln hervor, gegebenenfalls mit zeltartiger Vorwölbung der Segel in den LV (*Tenting*) durch erhöhte Zugkraft verlagert Papillarmuskeln (*Tethering*) bei linksherzinsuffizienzbedingter LV-Dilatation (Nickenig *et al.* 2013, Asgar *et al.* 2015). Ursächlich für die FMR sind häufig sowohl ischämische als auch nicht-ischämische Kardiomyopathien, Myokarditiden und LV-Dysfunktionen anderer Genese, die

linksventrikuläres *remodelling* bedingen (Marchena *et al.* 2011). Ischämische Formen der FMR beruhen, abgesehen von der ischämischen Kardiomyopathie, meist auf pathologischen linksventrikulären Umbauprozessen nach Myokardinfarkt mit Verlagerung der Papillarmuskeln und seltener auf Papillarmuskelfarkten (Asgar *et al.* 2015).

Eine u.a. prognostisch wichtige Besonderheit der FMR stellt die dynamische Interaktion von FMR und dem LV dar. Aufgrund der MI erhöht sich das Schlagvolumen und bedingt durch das Pendelvolumen dilatiert der LV; eine weitere Dilatation und eingeschränkte Kontraktilität des LV bedingen wiederum eine verstärkte Insuffizienz der Mitralklappe. So kommt es zu einem Circulus vitiosus, der eine kontinuierliche Steigerung der MI und weitere Einschränkung der LV-Funktion zur Folge haben kann (Yoran *et al.* 1979).

Aufgrund einer fehlenden einheitlichen Terminologie der MI und der dadurch resultierenden eingeschränkten Interpretation und Vergleichbarkeit von Studien, die sich mit diesem Krankheitsbild befassen, hat sich zudem die Subklassifikation der MI nach Carpentier etabliert (Coutinho und Antunes 2017). Hierbei wird die Einteilung der MI nicht dichotom nach Ätiologie, sondern funktionell nach der Beweglichkeit der Klappensegel in normale (Typ I), exzessive (Typ II) und eingeschränkte (Typ III) Segelmotilität vorgenommen (Carpentier 1983). Der Subtyp III wird nach Carpentier noch weiter unterteilt in eine Bewegungseinschränkung während der Diastole und Systole (IIIa) und während der Systole (IIIb). Während sich die DMR als Carpentier I, II und IIIa manifestieren kann, können bei der FMR entweder die Carpentier-Klassen I oder IIIb vorliegen (Enriquez-Sarano *et al.* 2009).

2.1.3 Diagnostik

Neben einer Anamnese und körperlichen Untersuchung sind zur Diagnosestellung und ätiologischen Einteilung der MI in der Regel zusätzliche Schritte erforderlich. Die chronische MI bleibt oft lange Zeit asymptomatisch und äußert sich erst durch Symptome der Linksherzinsuffizienz wie Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Palpitation, Schwindel, Ödeme oder nächtliches Husten (Nickenig *et al.* 2013). Auskultatorisch findet sich typischerweise ein bandförmiges, hochfrequentes, häufig in die Axilla fortgeleitetes Holosystolikum mit Punctum maximum über dem Apex cordis (Pfanmüller und Borger 2018).

Fundamental für Diagnosestellung und Therapieplanung ist die Echokardiographie, weil damit zwischen einer primären und sekundären MI differenziert, die Genese durch die Darstellung von Kalzifizierungen, Degeneration, rupturierten Chordae etc. bestimmt und der Schweregrad erfasst werden kann (Nickenig *et al.* 2013). Auch lassen sich Auswirkungen der MI auf die Funktionen des LV, linken Vorhofs und rechten Ventrikels, sowie auf *remodelling*-Prozesse und auf den pulmonalarteriellen Druck beschreiben (Baumgartner *et al.* 2017, Baumgartner *et al.* 2018). Die drei anterioren (A1-3) und posterioren (P1-3) Segmente der Mitralklappensegel lassen sich in der Echokardiographie gut darstellen und geben mittels des durch Farbdoppler dargestellten Jets Aufschluss über das für die Insuffizienz verantwortliche Klappensegment. Zusätzlich kann eine 3D-Echokardiographie Aufschluss über die Klappenmorphologie geben und bei der Therapieplanung helfen (Lancellotti *et al.* 2013). Neben der morphologischen Beurteilung der Mitralklappe erfolgt auch die Erhebung qualitativer, quantitativer und semiquantitativer Parameter für die Einteilung des Schweregrades der MI (Baumgartner *et al.* 2018). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt dabei die Einteilung in drei Schweregrade (leichtgradig, mittelgradig und hochgradig) anhand einer Kombination aus verschiedenen Parametern (Boekstegers *et al.* 2013). Allerdings finden in der Literatur auch andere Klassifikationssysteme Anwendung, wie die Einteilung nach Foster in vier Grade, nämlich leichtgradig (1+), mittelgradig (2+), mittel- bis hochgradig (3+) und hochgradig (4+; Foster *et al.* 2007).

Ein häufiger Befund bei Patienten mit relevanter MI ist das Auftreten von Vorhofflimmern, weshalb auch ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm zur Basisdiagnostik der MI gehört (Baumgartner *et al.* 2018).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt außerdem eine Laboruntersuchung als Herzinsuffizienzdiagnostik inklusive Bestimmung des *brain natriuretic peptide* (BNP) (Nickenig *et al.* 2013). Einige Studien konnten eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration dieses Hormons und der Schwere der MI und Herzinsuffizienz sowie die Prädiktabilität der Prognose durch den Marker aufzeigen (Sutton *et al.* 2003, Detaint *et al.* 2005).

2.1.4 Therapieoptionen der Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der MI kann sowohl medikamentös, als auch operativ bzw. interventionell gestaltet werden und richtet sich vor allem nach dem Schweregrad und der Ätiologie der MI, der Symptomatik sowie den zugrundeliegenden Begleiterkrankungen des Patienten.

2.1.4.1 Konservativ-medikamentöse Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Bei der DMR mit normwertiger Funktion des LV gibt es bezüglich der Prognose keinerlei Evidenz für den Nutzen einer medikamentösen Therapie. Allerdings sollten Patienten mit manifester Herzinsuffizienz in jedem Fall eine medikamentöse Behandlung entsprechend den aktuellen Leitlinien für Herzinsuffizienz erhalten (Vahanian *et al.* 2021).

Für die FMR bildet die medikamentöse Therapie gemäß den Leitlinien für Herzinsuffizienz die Basis jedweder Behandlung. Hierzu gehört die Gabe von ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, Beta-Blocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten, SGLT2-Inhibitoren sowie gegebenenfalls zusätzlich eine diuretische Therapie bei Flüssigkeitsretention (McDonagh *et al.* 2021). Sofern indiziert kann durch eine Stimulation zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) eine Reduktion der MI erreicht werden. Sofern es zu keiner Verbesserung der Symptome unter optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie kommt, sollte bei weiterhin bestehender relevanter FMR ein operativer bzw. interventioneller Therapieansatz erwogen werden (Vahanian *et al.* 2021).

2.1.4.2 Operative Therapieoptionen

Operative herzchirurgische Ansätze zur Therapie sind sowohl ein Mitralklappenersatz als auch eine Mitralklappenrekonstruktion. Bei einem Klappenersatz können sowohl biologische, als auch mechanische Klappen eingesetzt werden. Bei der operativen Rekonstruktion können ebenfalls verschiedene Techniken angewandt werden, wie etwa die Implantation artifizierlicher Chordae, Teilresektionen eines Segments bei einem Prolaps, oder eine

Anuloplastie mit Einsatz eines prosthetischen Rings oder eines Bandes (Fedak *et al.* 2008, Glower Donald 2012).

Eine Operation ist bei der DMR hauptsächlich bei symptomatischer MI mit einem vom sog. *Heart Team* als akzeptabel eingestuften Operationsrisiko und unabhängig von der Symptomatik bei Vorliegen bestimmter echokardiographischer Kriterien indiziert. Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer DMR ohne die genannten Faktoren hat sich die Strategie des sog. *Watchful waiting* als Methode der Wahl etabliert (Vahanian *et al.* 2021).

Bei der FMR liegt eine insgesamt geringere Datenlage bzgl. der operativen Versorgung und dadurch schlechtere Evidenz vor, weshalb eine herzchirurgische Therapieentscheidung patientenspezifisch und interdisziplinär durch ein *Heart Team* getroffen werden sollte. Durch die bei der FMR häufiger vorliegenden Komorbiditäten ist das Operationsrisiko im Vergleich zur DMR meist relevant erhöht (Nickenig *et al.* 2013). Daher ist eine Operation nur bei Erfüllung bestimmter Kriterien indiziert. Empfohlen wird eine Mitralklappenoperation bei Patienten mit schwerer FMR, bei denen die Symptome trotz optimaler medikamentöser Therapie persistieren sowie simultan zu einem herzchirurgischen Eingriff, sofern dieser bei einem Patienten ohnehin durchgeführt wird und eine relevante FMR besteht. Liegt keine weitere interventionsbedürftige kardiale Erkrankung vor, kann eine Mitralklappenoperation erwogen werden, wenn das *Heart Team* eine Operation für angemessen hält (Vahanian *et al.* 2021).

2.1.4.3 Interventionelle Therapieoptionen

Neben der konservativen und operativen Behandlung besteht ebenfalls die Möglichkeit, die Mitralklappe interventionell zu behandeln.

Dabei hat sich die kathetergestützte Reparatur der Mitralklappe mittels Edge-to-Edge-Reparatur bei Patienten mit schwerer DMR, die ein hohes Operationsrisiko oder Inoperabilität aufweisen, bestimmte echokardiographische Kriterien erfüllen und bei denen Aussicht auf Behandlungserfolg durch die Intervention besteht, als sichere Alternative zur Mitralklappenoperation erwiesen (Vahanian *et al.* 2021).

Bei Patienten mit FMR sollten TEER-Interventionen lediglich bei schwerer symptomatischer Insuffizienz erwogen werden, wenn eine Operation nicht in Frage

kommt und Kriterien erfüllt werden, die ein Ansprechen auf die Therapie nahelegen. Werden diese Kriterien nicht erfüllt, kann eine TEER-Prozedur zur Verbesserung der Lebensqualität und Symptomlast diskutiert werden (Vahanian *et al.* 2021). Die individuelle Festlegung der therapeutischen Strategie sollte von einem *Heart Team* diskutiert und festgesetzt werden (Nickenig *et al.* 2013). Die häufigste und einzige Form der Mitralkappenintervention, für die aufgrund ausreichender Erfahrung und Studienlage Empfehlungen der *European Society of Cardiology* (ESC) vorliegen, ist die kathetergestützte Edge-to-Edge-Mitralkappenreparatur. Andere Transkatheterinterventionen, wie die Transkatheter-Anuloplastie oder der Transkatheter-Mitralkappenersatz, werden nicht großflächig durchgeführt und weisen bislang eine eingeschränkte Studienlage auf (Vahanian *et al.* 2021).

2.2 Katheterinterventionelle Edge-to-Edge-Therapie der Mitralklappe

Für die Durchführung der TEER-Prozedur stehen zwei verschiedene Systeme bereit. Diese basieren auf einem im Jahre 1991 von Ottavio Alfieri entwickelten herzchirurgischen Verfahren (sog. Edge-to-Edge-Technik), bei dem nach Lokalisation des Regurgitationsjets der freie Rand des für die Regurgitation verantwortlichen Anteils des kranken Segels mit dem Rand des gegenüberliegenden Segels vernäht wird. Abhängig von der Lage der Pathologie entsteht dadurch bei einer kommissuralen Naht eine einzelne Öffnungsfläche, bei einer Naht im mittleren A2/P2-Segment hingegen eine Klappe mit zwei getrennten Öffnungsflächen (De Bonis und Alfieri 2010).

Seit 2008 ist die Behandlung mittels MitraClip-Implantation (Abbott, Abbott Park, Illinois, USA) für beide Ätiologien (also für DMR- und FMR-Patienten) CE-zertifiziert und damit in Europa zugelassen (Nishimura *et al.* 2016, Puls *et al.* 2015). Neben diesem Verfahren wird zunehmend das 2019 CE-zertifizierte PASCAL-System (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) eingesetzt (Praz *et al.* 2017). Die Studienlage zu TEER-Prozeduren hat sich über das letzte Jahrzehnt hinweg deutlich verbessert, allerdings gibt es weiterhin wenig verfügbare Daten zum langfristigen Verlauf nach erfolgter Intervention.

2.2.1 Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien

Die ersten Ergebnisse zur Sicherheit und Machbarkeit der MitraClip-Implantation lieferte die US-amerikanische EVEREST-I-Studie (*Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study*) mit einem Patientenkollektiv von n=27. Eingeschlossen wurden prinzipiell operable Patienten beider Subformen der MI. In dieser Studie konnte erstmals die Sicherheit des Verfahrens demonstriert werden (Feldman *et al.* 2005).

In der EVEREST-II-Studie wurden daraufhin n=279 operable Patienten in einem 2:1-Verhältnis randomisiert auf entweder MitraClip-Implantation oder konventionelle, offen-chirurgische Mitralklappenoperation. Zusammengefasst zeigten die Ergebnisse dieser Studie die Überlegenheit der Operation in Bezug auf die Reduktion der MI, allerdings erwies sich die Behandlung mittels MitraClip als sicherer bei einem vergleichbaren klinischen Gesamtverlauf (Feldman *et al.* 2011, Feldman *et al.* 2015).

Da in den EVEREST-Studien jedoch nur operable Patienten eingeschlossen wurden, spiegeln die untersuchten Kohorten nicht die Therapierealität wider. Folglich können die Ergebnisse nicht direkt auf den klinischen Alltag übertragen werden.

Für Aufmerksamkeit sorgten 2018 zwei fast zeitgleich im *New England Journal of Medicine* publizierte randomisiert-kontrollierte Studien, die daraufhin zu einer Anpassung der Leitlinien-Empfehlungen zur Patientenselektion führten. Die französische MITRA-FR-Studie (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation*) und die US-amerikanische/kanadische COAPT-Studie (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*) untersuchten jeweils prospektiv und in einem 1:1-Verhältnis randomisiert die Wirksamkeit der TEER-Intervention zusätzlich zu einer leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei symptomatischen Patienten mit relevanter FMR und linksventrikulärer Dysfunktion (Obadia *et al.* 2018, Stone *et al.* 2018).

Die COAPT-Studie zeigte die Überlegenheit der MitraClip-Implantation bei fortbestehender Medikamenteneinnahme gegenüber der alleinigen medikamentösen Behandlung bei herzinsuffizienten Patienten mit mindestens

mittelschwerer bis schwerer FMR (Stone *et al.* 2018). Im Gegensatz dazu konnte in der MITRA-FR Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den konservativ-medikamentös und den mit TEER behandelten Patienten festgestellt werden (Obadia *et al.* 2018).

Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse könnten sich neben Unterschieden bezüglich des durchschnittlichen Anteils multipler implantierter Clips und des Nachbeobachtungszeitraums unter anderem durch Abweichungen der Einschlussverfahren erklären. Vor Einschluss in die COAPT-Studie wurde bei allen Patienten ein Therapieversuch mit der maximal verträglichen Dosis der einzelnen Herzinsuffizienzmedikamente durchgeführt und damit sichergestellt, dass tatsächlich eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz vorlag. Zudem divergieren die Studienkohorten hinsichtlich des Verhältnisses von MI zu Herzinsuffizienz. Während die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) mit 41 mm² bei der COAPT-Studie größer war als die der MITRA-FR Kohorte mit 31 mm², war das linksventrikuläre enddiastolische Volumen kleiner. Da die MitraClip-Implantation nur auf die MI bzw. die EROA einen direkten Einfluss hat, könnten sich durch dieses abweichende Verhältnis von EROA zu linksventrikulärem enddiastolischem Volumen und die damit einhergehende Implikation für den Behandlungserfolg die unterschiedlichen Mortalitätsraten ergeben (Nishimura und Bonow 2018).

Basierend auf diesen Ergebnissen sollten TEER-Interventionen laut ESC-Leitlinie nur bei Erfüllen der COAPT-Kriterien erwogen werden (Vahanian *et al.* 2021).

2.2.2 Europäische Registerdaten

Aufschlüsse über die Effektivität der TEER-Behandlung in einem Setting, das die Realität der Behandlung im europäischen Raum widerspiegelt, sollte die ACCESS-EU-Studie (*ACCESS-Europe A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe*) bringen. Die Patienten wiesen ein hohes Operationsrisiko sowie überdurchschnittlich viele Komorbiditäten auf und waren mehrheitlich an einer FMR erkrankt. Das Register konnte zeigen, dass die Intervention auch bei alten und Hochrisiko-Patienten, die in Europa den Großteil der TEER-Patienten ausmachen, sicher und effektiv ist (Maisano *et al.* 2013).

Das TRAMI-Register (*Transcatheter Mitral Valve Interventions*) lieferte neue Erkenntnisse zum deutschen Patientenkollektiv und unterstrich erneut, dass die

europäische Zielgruppe des MitraClips etwa 10 Jahre älter ist, als das Patientenkollektiv der EVEREST-II-Studie und vermehrt Komorbiditäten sowie ein umgekehrtes Verhältnis von FMR (71,3 %) zu DMR aufweist (Feldman *et al.* 2015, Puls *et al.* 2015, Iliadis *et al.* 2020).

Wie die Studienlage insgesamt zeigt, ist die MitraClip-Implantation eine wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit DMR als auch FMR. Insbesondere ältere, multimorbide Patienten mit hohem Operationsrisiko und FMR können von der Intervention profitieren. Jedoch bedarf es weiterer langfristig angelegter Studien, um mehr Daten über den Langzeitverlauf nach TEER zu gewinnen.

2.3 Herzinsuffizienz

Einen besonderen Stellenwert bei der Betrachtung der FMR nimmt die Herzinsuffizienz ein, die bei einem Großteil der behandlungsbedürftigen Patienten vorliegt und dadurch wesentlich für die Therapieplanung ist. Die FMR kann sowohl eine Herzinsuffizienz induzieren als auch eine bestehende Herzinsuffizienz weiter verschlechtern (Ponikowski *et al.* 2016). Das Risiko im Rahmen einer FMR eine Herzinsuffizienz zu entwickeln steigt dabei mit zunehmendem Schweregrad der Klappeninsuffizienz (Shah *et al.* 2019). Umgekehrt kann eine Herzinsuffizienz auch eine FMR durch Dilatation und pathologischen Umbau des LV bedingen (Ponikowski *et al.* 2016).

In Studien stellen FMR-Patienten mit Herzinsuffizienz ein häufig untersuchtes Patientenkollektiv dar. Dabei sind die Schwere der Herzinsuffizienz sowie deren Komplikationen wichtige Parameter in der Beurteilung der Effektivität von Behandlungsoptionen der MI.

Definitionsgemäß liegt bei der Herzinsuffizienz eine kardiale Funktionseinschränkung vor, die sich durch Symptome der eingeschränkten kardialen Pumpfunktion äußert und mit einer stark eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht (Mosterd und Hoes 2007). Die Mortalität nach einem Jahr liegt ohne adäquate Therapie je nach Schweregrad bei 20-30 % (bei milder bis moderater Herzinsuffizienz) bis über 50 % (bei schwerer Herzinsuffizienz) und ist damit vergleichbar mit der Mortalität maligner Erkrankungen (Watson *et al.* 2000, McMurray und Stewart 2000). Für die Diagnose einer Herzinsuffizienz ist neben der

Erhebung typischer Herzinsuffizienzsymptome und Bestimmung des N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) vor allem die Echokardiographie von Relevanz, um die Insuffizienz zu objektivieren (Mosterd und Hoes 2007). Zudem gilt es, mögliche Komorbiditäten der Erkrankung zu erkennen und in die Behandlungsstrategie einzubeziehen, da diese die Behandlung der Herzinsuffizienz erschweren und die Prognose negativ beeinflussen können (Mosterd und Hoes 2007).

2.4 Niereninsuffizienz

Eine häufige und relevante Komorbidität bei Herzinsuffizienz ist die Niereninsuffizienz. Sie tritt mit einer Prävalenz von 57 % bei Herzinsuffizienzpatienten auf und geht mit einer erhöhten Mortalität einher (de Silva *et al.* 2005, Dries *et al.* 2000).

2.4.1 Kardiorenales Syndrom

Der besondere Stellenwert der Nierenerkrankungen im Rahmen des Herzinsuffizienzmanagements wird bei Betrachtung des kardiorenalen Syndroms deutlich. Dieses beschreibt eine über neurohormonelle Feedback-Mechanismen vermittelte Interaktion zwischen hämodynamischen Veränderungen bei Herzinsuffizienz und der renalen Funktion. Über diese pathophysiologische Wechselwirkung beeinflussen und bedingen sich Herz- und Nierenerkrankungen gegenseitig (Rangaswami *et al.* 2019).

2.4.2 Chronische Niereninsuffizienz

Die CKD ist definiert als eine über mindestens 3 Monate bestehende Einschränkung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR, *engl.: estimated glomerular filtration rate*) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Auch spricht man von einer CKD, wenn andere Hinweise einer Nierenfunktionsstörung vorliegen, die sich als Pathologien im Urinsediment, Serum, in der Histologie oder der Bildgebung darstellen (Webster *et al.* 2017). Die geschätzte Prävalenz der CKD liegt in der deutschen Bevölkerung zwischen 18-79 Jahren bei 2,3 % und steigt mit dem Alter, sodass etwa jeder Achte der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen betroffen ist (Girndt *et al.* 2016). Die

Klassifikation der CKD erfolgt anhand der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2013)-Leitlinien basierend auf der Höhe der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Eine GFR von 45-59 ml/min/1,73 m² stellt demnach eine milde bis moderate CKD (Grad 3a) dar, eine GFR von 30-44 ml/min/1,73 m² eine moderate bis schwere (Grad 3b) und eine GFR von 15-29 ml/min/1,73 m² eine schwere CKD (Grad 4) dar. Eine GFR < 15 (Grad 5) gilt schließlich als Nierenversagen (KDIGO 2013). Zusätzlich wird eine Einstufung der Albuminurie (mg/24 h) empfohlen. Die Kombination der beiden Einteilungen ermittelt das kardiovaskuläre und Mortalitäts-Risiko, das steigt, je niedriger die GFR und je höher die Albuminurie ist (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2013).

Diagnostisch gilt es bei reduzierter eGFR und Proteinurie zwischen dem Vorliegen einer CKD und einer AKI zu unterscheiden. Essenziell ist außerdem die Abklärung der Genese (Drawz und Rahman 2015). Klinisch bleibt die CKD allerdings oft asymptomatisch bis in hohe Stadien, sodass sie sich erst spät durch Symptome infolge einer Elektrolytverschiebung, Urämie oder einer erhöhten renalen Wasserretention bemerkbar macht (Chen *et al.* 2019, Drawz und Rahman 2015).

Die Behandlung der CKD sollte in erster Linie durch Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung erfolgen. Ist dies nicht möglich, wird die Hemmung der Krankheitsprogression und die Verhinderung von Komplikationen angestrebt (Levey und Coresh 2012). Komplikationen können in vielen verschiedenen Organsystemen auftreten. Insbesondere das kardiovaskuläre Risiko ist mit einer 57 % höheren kardiovaskulären Mortalität bei einer GFR < 60 im Rahmen der CKD erhöht (Webster *et al.* 2017).

2.4.3 Akute Niereninsuffizienz

Von der CKD unterschieden werden muss die AKI, die eine akute, potentiell reversible Reduktion der Nierenfunktion darstellt, die zum Nierenversagen führen kann (Gaut und Liapis 2020). Sie tritt bei etwa 5 % der Patienten auf Intensivstationen auf. Die KDIGO definiert die AKI als einen Serumkreatininanstieg von 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden bzw. um 150 % innerhalb von 7 Tagen oder eine Abnahme der Urinmenge auf < 0,5 ml/kg Körpergewicht pro Stunde über mindestens 6 Stunden (Bienholz und Kribben 2013).

Anhand der Ätiologie wird zwischen drei Formen differenziert: der prärenalen, renalen und postrenalen AKI. Die prärenale AKI ist mit einem Anteil von 60-80 % die häufigste Form der AKI und wird durch eine Minderperfusion der Nieren induziert, die in einer Abnahme der GFR resultiert (Beige *et al.* 2007, Lameire *et al.* 2005). Durch Behebung der Ursache ist sie direkt reversibel, ohne Elimination der Ursache resultiert die Minderperfusion jedoch in einer akuten Tubulusnekrose. Die dritte, postrenale Form der AKI entsteht durch eine Abflussbehinderung des Harns, wie bei Erkrankungen der Prostata oder Karzinomen des Abdomens (Lameire *et al.* 2005).

Hauptsymptome der AKI sind eine Oligo- oder Anurie, allerdings sind ebenso eine Norm- oder Polyurie möglich (Feldkamp *et al.* 2011, Sitter *et al.* 2002). Neben einer ausführlichen Anamnese mit Erhebung der klinischen Symptomatik sollte daher im Rahmen der Diagnostik die Diuresemenge bestimmt und eine umfassende körperliche Untersuchung durchgeführt werden sowie eine Blut- und Urindiagnostik erfolgen. Zudem sollte eine Bildgebung, in der Regel in Form einer Sonographie, und gegebenenfalls eine Nierenbiopsie erfolgen (Lameire *et al.* 2013, Kellum *et al.* 2013). Die Therapie umfasst die Behandlung der Krankheitsursache und der Symptome, in schweren Fällen auch eine Nierenersatztherapie (Beige *et al.* 2007).

Im Verlauf der AKI sind Komplikationen in diversen Organsystemen möglich, so auch im kardiovaskulären System, in dem unter anderem Kardiomyopathie oder Perikarditis im Rahmen einer AKI auftreten können (Druml 2010, 2003). Diese tragen insbesondere bei Patienten mit Multiorganversagen zur hohen Mortalitätsrate der Erkrankung bei. Bei Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie beträgt die Krankenhausmortalität über 50 % (Lameire *et al.* 2005).

2.4.4 Assoziation von Nierenerkrankungen mit kardialen Eingriffen

Der dargestellte Zusammenhang zwischen Erkrankungen der Niere und Herzerkrankungen, insbesondere die Assoziation von CKD und Herzerkrankungen, wurde bereits in einigen Studien untersucht. Laut der *ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention for clinical practice* (Visseren *et al.* 2021) erhöht eine CKD das kardiovaskuläre Risiko bereits ab einer eGFR < 75 ml/min/1,73 m². Auch ist die Höhe der GFR bei chronischer Herzinsuffizienz stärker mit der Mortalität assoziiert als New York Heart Association (NYHA)-Klasse und LVEF

(linksventrikuläre Ejektionsfraktion) (Hillege *et al.* 2000). So konnten Go *et al.* (2004) in einer Datenbank-Analyse eines Gesundheitsdienstleisters zeigen, dass sich die Rate kardiovaskulärer Ereignisse, die Hospitalisierungsrate und das Gesamtmortalitätsrisiko umgekehrt proportional zur eGFR verhielten.

Gleichermaßen besteht bei Herzklappenoperationen, PCI und TAVI eine Assoziation zwischen der Nierenfunktion und Mortalitätsrate (Gibson *et al.* 2008, Parikh *et al.* 2012, Patel *et al.* 2017, D'Ascenzo *et al.* 2013).

Nicht nur für die CKD wurde in Studien eine Assoziation mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko aufgezeigt, auch für die AKI konnte diese Assoziation festgestellt werden. Mit einer Inzidenz von bis zu 30 % bei kardial operierten Patienten (Rosner und Okusa 2006) und 8,3 bis 57 % bei TAVI-Patienten (Elhmidi *et al.* 2014) ist die AKI eine häufige Komplikation kardialer Eingriffe. Zudem konnte in einer Studie von Bagur *et al.* ein erhöhtes perioperatives Risiko bei TAVI-Patienten mit AKI festgestellt werden ($p=0,005$). Damit stellte sich das Auftreten einer AKI mit einem vierfach erhöhten Risiko als unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität heraus (Bagur *et al.* 2010).

2.4.5 Assoziation von Nierenerkrankungen mit katheterinterventioneller Edge-to-Edge-Therapie

Die Datenlage für den Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsstörungen und deren Auswirkung auf die Mortalität nach TEER-Prozedur ist hingegen eingeschränkt. In einer großen Studie von Schueler *et al.* lag eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min) bei 62,7 % der Patienten vor. Die 30-Tages- und Krankenhausmortalität, sowie der prozedurale Misserfolg waren bei Patienten mit schwerer renaler Funktionseinschränkung mit einem mehr als dreifach erhöhten Risiko assoziiert und damit signifikant höher, als bei moderater renaler Funktionseinschränkung oder Patienten mit uneingeschränkter eGFR ($p<0,0001$; Schueler *et al.* 2016).

Auch andere Studien stellten diesen Zusammenhang zwischen Baseline-eGFR und Mortalitätsrisiko mit einem bis zu 10-fach erhöhten und nach einem Jahr noch bestehenden Mortalitätsrisiko bei schwerer CKD fest (Ohno *et al.* 2016, Estévez-Loureiro *et al.* 2015, Wang *et al.* 2015).

Eine sowohl akute als auch nach einem Jahr bestehende signifikante Verbesserung der eGFR trat bei Rassaf *et al.* bei Patienten mit schwerer CKD im Rahmen einer MI-Reduktion um 2-3 Grade sowie bei Wang *et al.* bei einer Reduktion auf Grad 2+ oder weniger ein. Eine geringere Reduktion und eine eGFR > 60 ml/min waren hingegen mit einer Verschlechterung der eGFR assoziiert (Rassaf *et al.* 2015, Wang *et al.* 2015).

Diese Ergebnisse zeigen zum einen die prognostischen Auswirkungen einer CKD auf die Mortalität nach MitraClip-Implantation, zum anderen allerdings auch die Relevanz der Intervention für die Reduktion der CKD durch Stabilisierung der kardioresalen Achse (Rassaf *et al.* 2015).

Studien zum Auftreten und Einfluss einer AKI nach TEER-Eingriffen existieren hingegen bisher nur wenige. Taramasso *et al.* berichteten von einer AKI-Inzidenz von 23,8 %. Die AKI stellte sich als unabhängiger Prädiktor ($p=0,0005$) der Mortalität heraus (Taramasso *et al.* 2013).

Spieker *et al.* (2018) analysierten ebenfalls Daten von Patienten nach erfolgter MitraClip-Implantation mit einem hohen Operationsrisiko. Auch in dieser Studie war das Auftreten einer AKI mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ($p<0,001$).

Sowohl die CKD, als auch die AKI sind in bisherigen Studien demnach mit einer erhöhten Komplikations- und Mortalitätsrate bei kardialen Operationen und Interventionen assoziiert. Der Einfluss von CKD und AKI auf die Mortalität nach MitraClip-Implantation wurde allerdings bislang nicht hinreichend untersucht. Die aktuelle Studienlage suggeriert, dass CKD und AKI auch für die Therapieplanung der MI und für das peri- sowie postinterventionelle Management bei MitraClip-Implantation von hoher Relevanz sind. Insbesondere Studien zum Langzeitverlauf sowie Studien, die den Einfluss *beider* Nierenerkrankungen analysieren und vergleichen, fehlen jedoch.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss von sowohl AKI als auch CKD auf den akuten und langfristigen Verlauf nach MitraClip-Implantation in einer größeren Studienpopulation zu ermitteln.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 1098 Patienten mit relevanter MI ausgewertet, die in dem Zeitraum zwischen September 2008 und September 2020 einer TEER-Therapie mittels MitraClip-Implantation (Abbott Medical, Santa Clara, California, USA) im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg unterzogen wurden. Alle Patienten wurden zuvor im interdisziplinären *Heart Team*, bestehend aus erfahrenen Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten, besprochen und als inoperabel eingestuft.

3.2 Operationsrisiko

Für die Einschätzung des Operationsrisikos wurde der logistische EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) verwendet, der die prozentuale Wahrscheinlichkeit der Krankenhausmortalität nach einer Herz-Operation angibt. Hierbei wird ein Score aus insgesamt 17 Risikofaktoren ermittelt, die sich aus neun patientenbezogenen, vier kardialen und vier operationsabhängigen Faktoren zusammensetzen. Per logistischer Regression wird durch unterschiedliche Gewichtung der Faktoren das Mortalitätsrisiko nach einer kardialen Operation berechnet (Nashef *et al.* 1999, Roques *et al.* 2003). Je nach EuroSCORE spricht man von verschiedenen Risikogruppen: Bei einem EuroSCORE von 1-2 % handelt es sich um ein geringes Risiko („low risk“), bei 3-5 % um ein mittleres („medium risk“) und ab einem Wert von 6 % um ein hohes Operationsrisiko („high risk“; Metzler und Winkler 2012). Der Score ist einfach in der Anwendung und hat sich in Europa als Goldstandard etabliert, allerdings wird inzwischen anerkannt, dass er das Operationsrisiko überschätzt (Antunes 2010).

Daher wurde zudem der US-amerikanische *Society of Thoracic Surgeons Predicated Risk of Mortality* (STS-PROM) Score erhoben. Im Gegensatz zum EuroSCORE kann der STS-Score nur bei fünf Arten kardialer Eingriffe eingesetzt werden, u.a. bei Mitralklappenersatz und -rekonstruktion (Puskas *et al.* 2012). Neben der Einschätzung des Kurz- und Langzeitüberlebens kann der Score auch zur Risikovorhersage anderer Outcomes wie dem Auftreten eines Schlaganfalls

oder einer Niereninsuffizienz nach einem kardialen Eingriff verwendet werden. Das Operationsrisiko wird dabei wie beim EuroSCORE in Prozent angegeben (Ad *et al.* 2016).

3.3 Einschlusskriterien

Für den Einschluss in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Das Vorliegen einer symptomatischen mittelschweren bis schweren MI;
2. Die vom interdisziplinären *Heart Team* evaluierte Inoperabilität des Patienten aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos;
3. Eine für das MitraClip-System geeignete Klappenanatomie. Um eine richtige und sichere Positionierung des Clips zu gewährleisten, müssen bestimmte anatomische Kriterien erfüllt werden (Deuschl *et al.* 2016):
 - a. Die Koaptationslänge muss $> 2\text{mm}$ sein
 - b. Die Koaptationsweite muss $< 11\text{mm}$ sein
 - c. Bei einem „Flail leaflet“ muss zusätzlich
 - i. Der „Flail gap“ $\leq 10\text{mm}$ und
 - ii. Die Flail-Weite $\leq 15\text{mm}$ sein.
4. Die schriftliche Einwilligung in die Intervention nach ausführlichem ärztlichem Aufklärungsgespräch.
5. Die schriftliche Einwilligung in die Studie nach ausführlichem ärztlichem Aufklärungsgespräch.

3.4 Ethikvotum

Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer vor. Die Studie wurde im Einklang mit den Beschlüssen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Studienteilnehmer können ihr Einverständnis in die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

3.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte jeweils kurz vor der Intervention (Baseline) und zu den geplanten Follow-up-Untersuchungen, welche nach 6 und 12 Monaten und anschließend jährlich bis 60 Monate postinterventionell durchgeführt wurden. Bei

jeder Datenerhebung wurde der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) durchgeführt, die Symptomlast der Herzinsuffizienz eingeteilt nach der NYHA-Klassifikation vorgenommen, der *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) von dem Patienten ausgefüllt und Komorbiditäten sowie Rehospitalisierungen dokumentiert. Eine umfangreiche laborchemische Untersuchung wurde sowohl 1-3 Tage vor der MitraClip-Implantation, als auch 2-5 Tage postinterventionell und anschließend bei jeder ambulanten Nachuntersuchung bestimmt. Das Blut wurde direkt nach der Abnahme in das hauseigene Labor transportiert und dort analysiert. Außerdem wurde prä- und postinterventionell sowie bei allen Follow-up-Untersuchungen eine Echokardiographie durch einen erfahrenen Kardiologen durchgeführt.

Sofern dem Patienten ein Klinikbesuch für das Follow-up nicht möglich war, wurden die anamnestischen Daten und der MLHFQ per strukturiertem Telefon-Interview erhoben. Dem Patienten wurde zudem empfohlen, bei seinem niedergelassenen Kardiologen vorstellig zu werden. Informationen zum Tod eines Patienten wurden nach Möglichkeit durch Beschaffen des entsprechenden Arztbriefes gewonnen, bzw. überprüft.

3.5.1 Klinische Anamnese

Bei Baseline wurde eine ausführliche Anamnese durchgeführt, bei der neben der Größe, dem Gewicht und dem daraus errechneten Body-Mass-Index (BMI) kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiale und mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziierte Vorerkrankungen, sowie kardiologische Interventionen in der Vergangenheit erhoben wurden.

Als wichtigste, allgemein anerkannte Risikofaktoren wurden das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus, einer Hypercholesterinämie und eines Nikotinkonsums dokumentiert. Diese Risikofaktoren werden auch von der ESC als wichtigste Risikofaktoren in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen genannt (Piepoli *et al.* 2016).

Die Erhebung relevanter Vorerkrankungen umfasste folgende Krankheitsbilder:

- Ischämische und dilatative Kardiomyopathie
- Vorhofflimmern

- Koronare Herzerkrankung (KHK)
- Myokardinfarkt
- Apoplex
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Pulmonale Hypertonie
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Niereninsuffizienz

Zudem wurden in der Vergangenheit stattgefundene Bypass-Operationen (CABG), PCI, Implantationen eines CRT-Devices, sowie Aortenklappen-Interventionen und Mitralklappen-Rekonstruktionen erfasst.

3.5.2 Bestimmung der Lebensqualität anhand des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaires

Mithilfe des MLHFQ wurde der patientenberichtete Einfluss der TEER-Behandlung auf die Lebensqualität erhoben. Der Fragebogen wurde von der University of Minnesota entwickelt, um die Auswirkungen einer Therapie auf die Lebensqualität bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz zu testen. Dabei wird der Patient aufgefordert, 21 Fragen zum Einfluss emotionaler, sozioökonomischer und physischer Einflüsse der Herzinsuffizienz auf seine Lebensqualität zu beantworten. Die Fragen beziehen sich auf Symptome und Einschränkungen, die von Herzinsuffizienzpatienten erlebt werden und durch Therapie der Herzinsuffizienz verbessert werden können. Die Beantwortung der Fragen erfolgt anhand einer Likert-Skala, auf der der Patient den Einfluss der jeweiligen Kategorie auf seine Lebensqualität angibt. Die Likert-Skala erlaubt eine Quantifizierung der patientenberichteten Lebensqualität für die einzelnen Bereiche der drei o.g. Dimensionen und reicht von 0 bis 5, wobei ein Wert von 0 keine Beeinträchtigung und 5 eine größtmögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt. Der Score wird anschließend durch die ungewichtete Summation der einzelnen angekreuzten Punktwerte errechnet. Somit ergibt sich ein Punktwert von Null bis maximal 105 Punkten. Je größer der Wert, desto stärker fühlt sich der Patient durch die Herzinsuffizienz in der Lebensqualität beeinträchtigt. Die bei den Follow-ups erhobenen Scores werden zur Evaluation des Therapieansprechens mit dem Ausgangswert des Patienten verglichen, aufgrund der Subjektivität des

Patientenempfindens jedoch nicht mit den Scores anderer Patienten der Kohorte (Rector und Cohn 1992).

Der MLHFQ kann bei Herzinsuffizienz jeglicher Ätiologie angewandt werden (Kelkar *et al.* 2016). Auch weist der Fragebogen eine hohe Reliabilität auf (Rector und Cohn 1992).

3.5.3 6-Minuten-Gehtest

Zur Beurteilung der funktionellen Kapazität der Patienten wurde der 6MWT durchgeführt. Dieser Test wird bei moderater bis schwerer Herz- oder Lungenerkrankung angewandt, um das Ansprechen einer Therapie zu evaluieren. Hierbei wird die Strecke gemessen, die ein Patient in einem Zeitraum von sechs Minuten im schnellsten für ihn möglichen Gehtempo zurücklegen kann. Dadurch kann der Recall Bias, bzw. die Über- und Unterschätzung der für den Patienten möglichen körperlichen Belastung, die im Rahmen von Befragung des Patienten bezüglich seiner Belastbarkeit auftreten, vermieden werden und eine objektive Beurteilung der funktionellen Kapazität erfolgen. Die Variabilität des Tests hängt von vielen Faktoren ab, wie beispielsweise der Größe, des Alters, Gewichts, Geschlechts und den pulmonalen, kardiovaskulären und muskuloskelettalen Vorerkrankungen des Patienten. Der dem Testverfahren geschuldeten Variabilität kann hingegen durch Standardisierung des Tests entgegengewirkt werden (American Thoracic Society 2002).

Voraussetzung für den 6MWT ist ein 30 m langer, gerader Gang mit festem und ebenem Boden, sowie geeignetes Schuhwerk und gemütliche Kleidung des Patienten. Vor dem Test ist zudem abzuklären, ob Ausschlusskriterien bei dem Patienten vorliegen. Zu den absoluten Ausschlusskriterien zählen eine instabile Angina Pectoris und ein stattgehabter Myokardinfarkt im letzten Monat, zu den relativen Ausschlusskriterien zudem eine Ruheherzfrequenz von $> 120/\text{min}$, ein systolischer Blutdruck von $> 180 \text{ mmHg}$, sowie ein diastolischer Blutdruck von $> 100 \text{ mmHg}$. Der Patient darf bei Bedarf Gehhilfen zur Unterstützung benutzen und zwischendurch Pausen einlegen, sofern diese notwendig sind; diese sollten allerdings so kurz wie möglich gehalten werden. Abgebrochen wird der Test bei Angina pectoris, schwerer Atemnot, Schwindel, unsicherem Gang mit Sturzgefahr, Wadenkrämpfen und Claudicatio. Es gilt außerdem zu beachten, dass eine

submaximale Anstrengung des Patienten angestrebt wird und die meisten Patienten somit nicht an die Grenze ihrer funktionellen Kapazität stoßen. Dadurch wird der alltägliche Aktivitätsgrad besser rekonstruiert als bei anderen Gehtests oder ergometrischen Messungen, die den Patienten an seine physischen Grenzen treiben (Dörr *et al.* 2014).

Für die Auswertung des 6MWT werden die Bahnen, die der Patient in den sechs Minuten zurückgelegt hat, addiert und in Metern angegeben. Zur Evaluation des Therapieerfolges wird die Differenz zwischen der erreichten Strecke bei der Follow-up- und der Baseline-Untersuchung errechnet.

Der 6MWT hat sich als reliabel und valide in der Anwendung bei chronischer Herzinsuffizienz erwiesen (Uszko-Lencer *et al.* 2017).

3.5.4 New York Heart Association Klasse

Die Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgte mittels NYHA-Klassifikation. Diese wurde von der New York Heart Association etabliert und bildet die Grundlage der meisten Studien zur Herzinsuffizienz. Sie teilt die Stadien der chronischen Herzinsuffizienz nach Ausprägung der Symptomatik bzw. Leistungsfähigkeit ein, sodass das Insuffizienzstadium im Rahmen einer erfolgreichen Therapie reduziert werden kann. Der nationalen Versorgungsleitlinie chronische Herzinsuffizienz entsprechend wurde die Herzinsuffizienz in folgende NYHA-Stadien eingeteilt:

- I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.*
- II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z.B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.*
- III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe.*

Geringe körperliche Belastung (z.B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

IV. *Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.*

(Bundesärztekammer (BÄK) 2019)

Dabei ist Grad I als asymptomatische, Grad II als leichte, Grad III als mittelschwere und Grad IV als schwere Herzinsuffizienz definiert (Bundesärztekammer (BÄK) 2019).

3.5.5 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde von erfahrenen Kardiologen des Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) vor der Intervention, vor Entlassung und bei jedem Follow-up durchgeführt. Echokardiographisch wurden gemäß den Leitlinien der *European Association of Echocardiography* und *American Society of Echocardiography* MI-Parameter, Volumina und linksventrikuläre enddiastolische (LVEDD) und endsystolische Diameter (LVESD) erhoben (Lancellotti *et al.* 2013, Nishimura *et al.* 2014).

Die Bestimmung des linksventrikulären endsystolischen und -diastolischen Volumens, sowie des Schlagvolumens, erfolgte per biplaner Scheibchensummationsmethode nach Simpson. Das Vorwärtsschlagvolumen wurde durch Multiplikation des Linksventrikulären Ausflusstrakts und des Velocity Time Integral berechnet, die zuvor per Pulsed-Wave-Doppler gemessen wurden. Zudem wurde der mittlere transmitrale Druckgradient (TMPG) und die Mitralklappenöffnungsfläche mithilfe eines Continuous-wave-Dopplers bestimmt und die EROA mit der PISA (*Proximal Isovelocity Surface Area*)-Methode erfasst (Lubos *et al.* 2014). Zur Darstellung der genauen Klappenmorphologie und des Kalzifizierungsgrades zur Therapieplanung wurde vor der Intervention neben der transthorakalen Echokardiographie außerdem eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Der Schweregrad der MI wurde nach Foster *et al.* in vier Schweregrade eingeteilt: leichtgradig (1+), mittelgradig (2+), mittel- bis hochgradig (3+) und hochgradig (4+; Foster *et al.* 2007).

3.5.6 Labordiagnostik

Im Rahmen der Labordiagnostik wurde ein kleines Blutbild, Elektrolyte, Lipid- und Eisenstoffwechselmarker und Thyrotropin (TSH) bestimmt. Außerdem wurden kardiale Parameter, Entzündungsparameter, sowie Leber- und Nierenwerte erhoben und eine Gerinnungsanalyse durchgeführt. Als prädiktiver kardialer Marker wurde auch NT-proBNP bestimmt. Die Nierenwerte, genauer Harnstoff und Kreatinin, dienten außerdem der Schätzung der GFR. Diese wurde mit der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Studienformel gemäß den Leitlinien der *National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) berechnet:

$$GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Kreatinin}_{\text{Serum, mg/dl}})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei schwarzer Hautfarbe})$$

(Levey *et al.* 2003)

3.6 Beurteilung der Nierenfunktion

Zur Klassifikation der AKI wurde das RIFLE (*Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease*)-Klassifikationssystem angewandt (Bellomo *et al.* 2004, Lopes und Jorge 2013). Die AKI wurde dabei definiert als Anstieg des Serumkreatinins (SCR) oder eGFR-Reduktion innerhalb von 48 Stunden nach MitraClip-Implantation im Vergleich zur letzten, maximal zwölf Wochen und mindestens 72 Stunden vor Implantation erfolgten Erhebung dieser Parameter. Anhand der RIFLE-Klassifikation wurde die AKI anschließend in drei Stadien eingeteilt:

Tabelle 1: Klassifikation der AKI nach RIFLE

| Stadium | GFR | Urinmenge |
|----------------|--|---|
| Risk | > 1,5-facher SCr-Anstieg oder Abnahme der GFR > 25 % im Vergleich zur Baseline | < 0,5 ml/kg/h über > 6 Stunden |
| Injury | > 2-facher SCr-Anstieg oder Abnahme der GFR > 50 % im Vergleich zur Baseline | < 0,5 ml/kg/h über > 12 Stunden |
| Failure | > 3-facher SCr-Anstieg oder Abnahme der GFR > 75 % im Vergleich zur Baseline oder SCr-Anstieg \geq 0,5 mg/dL bei einem Baseline-SCr \geq 4 mg/dL | < 0,3 ml/kg/h über 24 Stunden oder 12 Stunden anhaltende Anurie |

Abkürzungen: GFR – Glomeruläre Filtrationsrate, SCr – Serumkreatinin

(Bellomo *et al.* 2004)

Die CKD wurde definiert als Vorliegen einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² gemäß KDIGO (2013).

3.7 Intervention

Die TEER-Implantation wird in Vollnarkose in einem Hybrid-OP oder Herzkatheterlabor von einem aus einem interventionellen Kardiologen, einem Echokardiographen und Anästhesisten bestehenden Team durchgeführt. Für die Implantation stehen das MitraClip-System der Firma Abbott sowie das PASCAL-System der Firma Edwards zur Verfügung. Das PASCAL-System besteht aus drei steuerbaren Komponenten und einem Implantat, welches einen zentralen *Spacer* zur Reduktion der Spannung und mechanischen Beanspruchung sowie zwei *paddles* und *clasps*, die durch gleichzeitige oder einzelne Steuerung die Klappensegel einfangen, beinhaltet. In Greifposition erreicht das Implantat eine Breite von 25 mm bei einer Clasp-Länge von 10 mm (Praz *et al.* 2017).

In der vorliegenden Studie wurde das MitraClip-System verwendet, welches einen steuerbaren Führungskatheter, ein *Clip delivery system* und den an dessen Spitze fixierten MitraClip beinhaltet (Boekstegers *et al.* 2013, Schlitt *et al.* 2017). Bei diesem handelt es sich um eine Kobalt-Chrom-Klammer, die von Dacron, einem Polyester, umhüllt ist und aus zwei Armen und zwei Greifern („gripper“) besteht (Frerker *et al.* 2015). Die aktuelle vierte Generation ermöglicht wie das PASCAL-System ein unabhängiges Greifen der Klappensegel und ist in vier Ausführungen mit unterschiedlichen Maßen verfügbar. Dabei kann zwischen einer Spanne von

17 mm oder 22 mm sowie einer Breite von 4 mm oder 6 mm ausgewählt werden (Koell *et al.* 2021, Chakravarty *et al.* 2020).

Die Punktion erfolgt über die Vena femoralis, über die die Führungsschleuse eingeführt wird. Über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof werden zunächst ein Führungsdraht und ein Brockenbrough-Katheter vorgeschoben. Nachdem der Führungsdraht entfernt und die Brockenbrough-Nadel eingeführt wurde, wird das Vorhofseptum unter Zuhilfenahme von Angio- und Echokardiographie punktiert und die Führungsschleuse in den linken Vorhof vorgeschoben. Nun wird das *Clip delivery system* eingeführt. Das Implantat wird an die Stelle der stärksten Regurgitation über der Mitralklappe ausgerichtet und dann geschlossen in den Ventrikel vorgebracht, geöffnet und zwischen den beiden Segeln positioniert. Anschließend wird der Katheter zurückgezogen, wodurch die Segel nun auf den Cliparmen zu liegen kommen und durch die Gripper beim Schließen des Clips fixiert werden (Schlitt *et al.* 2017). Durch die Implantation des MitraClips entsteht ein sogenanntes *double orifice* mit daraus resultierender MI-Reduktion, die vor dem finalen Ablösen des Implantats per transösophagealer Echokardiographie kontrolliert wird, damit gegebenenfalls eine Reposition noch möglich ist. Während der Intervention muss eine ausreichende Hemmung der Blutgerinnung durch intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin erfolgen. Der Therapieerfolg erfolgt durch Kontrolle der *activated clotting time* mit einem Therapieziel von 250-300 Sekunden (Frerker *et al.* 2015).

Der Implantationserfolg war definiert als Implantation von mindestens einem Clip und postinterventioneller Mitralinsuffizienzgrad ≤ 2 .

3.8 Statistische Auswertung

Für die Beantwortung der Fragestellung dieser Analyse wurden vier Subgruppen anhand der Einschränkung der Nierenfunktion gebildet:

- Normale Nierenfunktion (NKF, *engl.: normal kidney funktion*; keine CKD oder AKI)
- AKI (nur AKI, keine CKD)
- CKD (nur CKD, keine AKI)
- AOC

Stetige Variablen wurden im Format Mittelwert \pm Standardabweichung oder bei asymmetrischer Verteilung als Median mit Angabe der ersten und dritten Quartile dargestellt. Binäre Variablen hingegen werden als absolute und relative Häufigkeiten im Format N (%) angegeben. Für Vergleiche zwischen den Subgruppen wurde für stetige Variablen der T-Test und für binäre Variablen der Chi-Quadrat-Test angewandt. Im Falle einer asymmetrischen Verteilung der Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt und die entsprechenden p-Werte mit einem „*“ gekennzeichnet. Abweichungen von der Grundgesamtheit beruhen auf fehlenden Werten.

Anschließend erfolgte die Erstellung der Überlebenszeitkurven mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Endpunkte waren hierbei Tod und ein kombinierter Endpunkt aus Tod oder herzinsuffizienzbedingter Rehospitalisierung. Paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten der vier Gruppen wurden als Log-rank-Test durchgeführt und als p-Wert angegeben. Zudem wurde die Größe des Einflusses der Niereninsuffizienz auf die Mortalität anhand von Cox-Regressionsmodellen berechnet und das Ergebnis als Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem Konfidenzintervall (KI) angeführt. Dafür wurden fünf Modelle verwendet:

- 1: Univariat (ohne Adjustierung)
 - 2: Adjustiert für Alter und männliches Geschlecht
 - 3: Adjustiert für Alter, männliches Geschlecht und LVEF \leq 30 %
 - 4: Adjustiert für Alter, männliches Geschlecht, LVEF \leq 30 % und Vorhofflimmern
- Die Prädiktoren für das Vorliegen bzw. Auftreten von CKD und AKI wurden mittels univariater multinominaler Regression berechnet und als Odds Ratio (OR) mit zugehörigem Konfidenzintervall angegeben.

Ergebnisse galten in allen Tests als signifikant bei einem p-Wert $<0,05$. Die gesamte statistische Auswertung wurde von Statistikern mit „R“ Version 4.0.3 durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die gesamte Studienkohorte besteht aus insgesamt 1098 Patienten. Davon wurden 548 Patienten aus folgenden Gründen ausgeschlossen: n=19 Patienten mit einem Interventionsdatum nach dem 08.09.2020, bei denen das 6-Monats-Follow-up beim letzten Datenbank-Update am 08.03.2021 noch nicht stattgefunden hatte, n=93 Patienten mit fehlenden Informationen zur Berechnung der AKI oder CKD, n=447 Patienten mit DMR, n=7 Patienten mit fehlenden Informationen zur FMR und n=98 Patienten mit prozeduralem Misserfolg oder fehlenden Informationen zum prozeduralen Erfolg. In die finale Auswertung für diese Analyse wurden daher insgesamt 550 Patienten mit ausreichenden Daten zur Beurteilung der Nierenfunktion eingeschlossen.

Anhand der Art der Nierendysfunktion wurde das Patientenkollektiv in die Gruppen „NKF“, „AKI“, „CKD“ und „AOC“ unterteilt. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der jeweiligen Nierenfunktionseinschränkung.

Tabelle 2: Verteilung der Niereninsuffizienz

| | Gesamt (n=550) | NKF (n=125) | AKI (n=19) | CKD (n=382) | AOC (n=24) |
|-----------------|-----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| CKD (%) | 406 (73,8) | 0 (0) | 0 (0) | 382 (100) | 24 (100) |
| Keine AKI (%) | 507 (92,2) | 125 (100) | 0 (0) | 382 (100) | 0 (0) |
| AKI Risk (%) | 31 (5,6) | 0 (0) | 14 (73,7) | 0 (0) | 17 (70,8) |
| AKI Injury (%) | 8 (1,5) | 0 (0) | 3 (15,8) | 0 (0) | 5 (20,8) |
| AKI Failure (%) | 4 (0,7) | 0 (0) | 2 (10,5) | 0 (0) | 2 (8,3) |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, NKF – Normale Nierenfunktion

Von den insgesamt 550 analysierten Patienten wiesen 125 Patienten (22,7 %) eine normwertige Nierenfunktion auf. Ein isoliertes Vorliegen einer AKI konnte bei 19 Patienten (3,5 %), ein isoliertes Vorliegen einer CKD bei 382 Patienten (69,5 %) diagnostiziert werden. Bei 24 Patienten (4,4 %) wurde ein simultanes Bestehen von AKI und CKD festgestellt. Die Gruppe AKI bestand mit 14 Patienten (73,7 %) zum Großteil aus Patienten im Risk-Stadium der Erkrankung. Das Stadium Injury lag bei drei Patienten (15,8 %) und Failure bei zwei Patienten (10,5 %) vor. Innerhalb der Gruppe AOC lag die Verteilung von Risk, Injury und Failure bei je 17 Patienten (70,8 %), fünf Patienten (20,8 %) bzw. zwei Patienten (8,3 %). Auf die gesamte

Kohorte bezogen hatten somit insgesamt 31 Patienten (5,6 %) eine AKI im Risk-Stadium, acht Patienten (1,5 %) eine AKI im Injury-Stadium und vier Patienten (0,7 %) eine im Failure-Stadium.

4.1 Patientencharakteristika

Die bei der Baseline-Datenerhebung erfassten Charakteristika des Patientenkollektivs werden in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Baseline-Patientencharakteristika

| Variable | Gesamt (n=550) | NKF (n=125) | AKI (n=19) | CKD (n=382) | AOC (n=24) | p-Wert |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Patienten | | | | | | |
| Alter (Jahre) | 74,8 ± 8,8 | 75,6 ± 8,5 | 71,8 ± 11,2 | 74,7 ± 8,8 | 74,2 ± 8,2 | 0,32 |
| Männliches Geschlecht (%) | 340 (61,8) | 81 (64,8) | 13 (68,4) | 232 (60,7) | 14 (58,3) | 0,77 |
| Body mass index (kg/m ²) | 24,8 (22,8; 27,5) | 24,5 (23,1; 26,9) | 24,2 (23,4; 25,1) | 25,0 (22,8; 27,6) | 27,4 (22,9; 30,1) | 0,32* |
| Risikostratifizierung | | | | | | |
| EuroSCORE (%) | 25,6 ± 17,2 | 24,4 ± 15,4 | 28,0 ± 20,9 | 25,8 ± 17,7 | 26,5 ± 15,7 | 0,80 |
| STS score (%) | 5,3 ± 7,1 | 3,5 ± 2,3 | 4,1 ± 3,5 | 5,7 ± 7,7 | 8,3 ± 11,4 | 0,014 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | | | |
| Art. Hypertonie (%) | 384 (72,3) | 92 (77,3) | 14 (73,7) | 263 (71,3) | 15 (62,5) | 0,41 |
| Diabetes mellitus (%) | 167 (32,7) | 36 (32,4) | 6 (31,6) | 113 (31,6) | 12 (52,2) | 0,24 |
| Hyperlipidämie (%) | 213 (42,2) | 51 (46,4) | 9 (47,4) | 149 (42,2) | 4 (17,4) | 0,079 |
| Nikotinabusus (%) | 134 (35,4) | 30 (32,3) | 6 (37,5) | 93 (36,6) | 5 (31,2) | 0,87 |
| Kardiale Erkrankungen | | | | | | |
| Koronare Herzkrankheit (%) | 384 (71,8) | 88 (73,3) | 12 (63,2) | 267 (71,8) | 17 (70,8) | 0,84 |
| Kardiomyopathie jeglicher Art (%) | 408 (86,4) | 80 (81,6) | 12 (70,6) | 296 (88,4) | 20 (90,9) | 0,072 |
| Dilatative Kardiomyopathie (%) | 138 (29,2) | 18 (18,4) | 4 (23,5) | 107 (31,9) | 9 (40,9) | 0,037 |
| Ischämische Kardiomyopathie (%) | 268 (56,8) | 61 (62,2) | 8 (47,1) | 188 (56,1) | 11 (50,0) | 0,51 |
| Kardiale Anamnese | | | | | | |
| Myokardinfarkt (%) | 175 (34,4) | 40 (35,4) | 5 (26,3) | 123 (34,8) | 7 (30,4) | 0,85 |
| Vorhofflimmern (%) | 359 (67,7) | 76 (63,9) | 14 (73,7) | 254 (69,0) | 15 (62,5) | 0,64 |
| CRT (%) | 138 (27,3) | 29 (25,9) | 1 (5,3) | 105 (29,9) | 3 (13,0) | 0,04 |
| CABG (%) | 148 (28,7) | 39 (33,9) | 4 (21,1) | 103 (28,7) | 2 (8,7) | 0,087 |
| Herzinsuffizienz (%) | 169 (84,9) | 34 (87,2) | 10 (100) | 117 (85,4) | 8 (61,5) | 0,057 |
| PCI (%) | 242 (46,7) | 52 (44,8) | 7 (36,8) | 172 (47,9) | 11 (45,8) | 0,77 |
| Mitralklappenoperation (%) | 1 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0,3) | 0 (0) | 0,93 |
| Nicht-kardiale Komorbiditäten | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| pAVK (%) | 65 (13,0) | 10 (9,1) | 2 (10,5) | 51 (14,7) | 2 (8,3) | 0,58 |
| COPD (%) | 101 (20,1) | 34 (29,8) | 6 (31,6) | 55 (15,9) | 6 (26,1) | 0,0053 |
| Schlaganfall (%) | 75 (14,9) | 22 (19,0) | 5 (26,3) | 44 (12,7) | 4 (17,4) | 0,18 |
| Pulmonale Hypertonie (%) | 142 (28,0) | 27 (23,7) | 4 (21,1) | 101 (28,7) | 10 (43,5) | 0,23 |
| sPAP (mmHg) | 40,0 (32,0; 51,0) | 42,5 (31,0; 51,2) | 32,0 (28,0; 48,3) | 40,0 (32,0; 51,0) | 41,0 (35,3; 49,7) | 0,41* |
| Echokardiographische Parameter | | | | | | |
| MI Grad III (%) | 250 (45,9) | 72 (58,5) | 5 (27,8) | 165 (43,4) | 8 (33,3) | 0,0052 |
| MI Grad IV (%) | 293 (53,8) | 49 (39,8) | 13 (72,2) | 215 (56,6) | 16 (66,7) | 0,0019 |
| LVEF (%) | 36,9 ± 14,0 | 38,4 ± 13,8 | 38,7 ± 13,6 | 36,1 ± 13,6 | 39,7 ± 16,9 | 0,32 |
| LVEF < 30 % (%) | 178 (36,2) | 33 (29,7) | 6 (35,3) | 132 (38,5) | 7 (33,3) | 0,41 |
| LVEDD (mm) | 64,2 ± 11,1 | 62,3 ± 10,8 | 67,2 ± 10,2 | 64,7 ± 11,1 | 64,8 ± 12,7 | 0,17 |
| LVESD (mm) | 54,0 ± 12,6 | 51,1 ± 12,8 | 56,6 ± 12,3 | 54,7 ± 12,5 | 54,9 ± 12,8 | 0,13 |
| TMPG (mmHg) | 2,1 ± 1,1 | 2,1 ± 1,1 | 2,2 ± 1,2 | 2,1 ± 1,1 | 2,4 ± 1,5 | 0,79 |
| EROA (mm ²) | 30,9 (20,8; 42,2) | 28,9 (18,5; 37,4) | 33,8 (21,8; 55,5) | 31,2 (21,2; 42,9) | 42,1 (35,7; 57,6) | 0,0032 |
| Klinische Präsentation | | | | | | |
| NYHA | 3,2 ± 0,5 | 3,1 ± 0,6 | 3,3 ± 0,7 | 3,2 ± 0,5 | 3,5 ± 0,5 | 0,055 |
| NYHA Klasse III (%) | 360 (67,0) | 86 (71,1) | 9 (47,4) | 252 (67,6) | 13 (54,2) | 0,110 |
| NYHA Klasse IV (%) | 144 (26,8) | 27 (22,3) | 8 (42,1) | 98 (26,3) | 11 (45,8) | 0,046 |
| 6MWT (m) | 167,0 (50,5; 296,0) | 223,5 (80,0; 327,9) | 320,0 (103,3; 349,2) | 150,0 (40,0; 260,0) | 87,5 (9,4; 188,3) | 0,024* |
| MLHFQ (Punkte) | 40,0 (27,0; 53,0) | 38,0 (24,0; 55,3) | 36,5 (17,9; 40,7) | 40,5 (29,0; 54,3) | 44,0 (30,7; 53,3) | 0,45* |
| Laborparameter | | | | | | |
| Kreatinin (mg/dL) | 1,4 (1,1; 1,9) | 1,0 (0,9; 1,1) | 0,9 (0,7; 1,0) | 1,6 (1,3; 2,0) | 1,5 (1,3; 2,1) | <0,001* |
| NT-proBNP (pg/mL) | 4559,0 (2180,3; 8988,5) | 2736,0 (1483,5; 5482,8) | 2913,0 (1582,7; 4804,7) | 5387,0 (2539,0; 10313,0) | 6158,5 (2195,8; 11929,2) | <0,001* |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, Art. – Arteriell, CABG – Koronararterielle Bypass-OP, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CRT – Kardiale Resynchronisationstherapie, EROA – Effektive Regurgitationsöffnungsfläche, LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD – Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, MI – Mitralklappeninsuffizienz, NKF – Normale Nierenfunktion, NYHA – New York Heart Association, MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, pAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI – Perkutane Koronarintervention, sPAP – systolischer Pulmonalarteriendruck, TMPG – Mittlerer transmitraler Druckgradient, 6MWT – 6-Minuten-Gehtest

Das betrachtete Patientenkollektiv war im Durchschnitt 74,8 (± 8,8) Jahre alt und überwiegend männlich (61,8 %), ohne signifikante Abweichungen in den Subgruppen. Die Berechnung des Operationsrisikos bei Baseline ergab einen durchschnittlichen EuroSCORE von 25,6 % (± 17,2 %) und STS-Score von 5,3 % (± 7,1 %). Während sich das durch den EuroSCORE berechnete Risiko nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied (24,4 % bei NKF; 28,0 % bei AKI;

25,8 % bei CKD und 26,5 % bei AOC), bestanden beim STS-Score in den Untergruppen signifikante Unterschiede ($p=0,014$). So lag in der Gruppe NKF ein durchschnittlicher Score von $3,5 \% \pm 2,3 \%$, bei AKI von $4,1 \% \pm 3,5 \%$ und bei CKD ein Score von $5,7 \% \pm 7,7 \%$ vor. Die letzte Subgruppe, AOC, wies mit einem STS-Score von $8,3 \% \pm 11,4 \%$ das nach diesem Score berechnete höchste Operationsrisiko auf.

Mit einem Anteil von 384 Patienten (72,3 %) war die arterielle Hypertonie der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor des Patientenkollektivs, gefolgt von der Hyperlipidämie (42,2 %), dem Nikotinabusus (35,4 %) und dem Diabetes mellitus (32,7 %). Bei keinem dieser kardiovaskulären Risikofaktoren bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei den kardialen Vorerkrankungen dominierte die Kardiomyopathie. So hatten 29,2 % der Gesamtheit eine dilatative Kardiomyopathie und 56,8 % eine ischämische Kardiomyopathie. Bezüglich der dilatativen Kardiomyopathie konnte zwischen den Subgruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die höchste Prävalenz einer dilatativen Kardiomyopathie fand sich in der Gruppe AOC mit einem Anteil von 40,9 %, bei den Gruppen NKF, AKI und CKD lag der Anteil hingegen bei 18,4 %, 23,5 % bzw. 31,9 % ($p=0,037$). Eine KHK fand sich bei 71,8 % der Patienten.

Bei Betrachtung der kardialen Anamnese zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich stattgehabter Implantation eines CRT-Devices. Insgesamt 138 Patienten (27,3 %) hatten in der Vergangenheit einen CRT-Device implantiert bekommen. Am größten war der Anteil implantierter CRT-Devices mit 29,9 % in der CKD-Gruppe, gefolgt von 25,9 % in der NKF- Gruppe. Patienten mit AKI hatten hingegen in 5,3 % und Patienten mit AOC in 13,0 % der Fälle einen CRT-Device ($p=0,04$).

Anamnestisch wiesen 33,9 % (NKF), 21,2 % (AKI), 28,7 % (CKD) bzw. 8,7 % (AOC) der Patienten eine stattgehabte CABG auf ($p=0,087$). Eine Herzinsuffizienz lag bei 84,9 % der Patienten vor mit Abweichungen in den Gruppen (87,2 % bei NKF, 100 % bei AKI, 85,4 % bei CKD und 61,5 % bei AOC), allerdings stellten sich die Abweichungen als nicht signifikant heraus ($p=0,057$). Bei Myokardinfarkt (34,4 %), Vorhofflimmern (67,7 %), PCI (46,7 %) und stattgehabter Mitralklappenoperation (0,2 %) lagen ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse vor.

Als weitere nicht-kardiale Komorbiditäten wurden das Vorliegen von pAVK (13,0 %), COPD (20,1 %), Schlaganfall (14,9 %) und pulmonaler Hypertonie (28,0 %) erhoben. Einzig die COPD zeigte eine signifikant ungleiche Verteilung auf: So fand sich bei AKI der größte Anteil an COPD-Erkrankten mit 31,6 %, der geringste hingegen bei CKD mit einem Anteil von 15,9 % (vs. 29,8 % bei NKF, 26,1 % bei AOC; $p=0,0053$).

Echokardiographisch präsentierten sich die Patienten der vier Subgruppen mit signifikant abweichender Schwere der MI ($p=0,0052$ für MI Grad III; $p=0,0019$ bei MI Grad IV). Während die Gruppen ohne Niereninsuffizienz zum Großteil aus Patienten mit einem Insuffizienzgrad von 3 + bestand, überwog in den drei anderen Gruppen der Anteil viertgradig insuffizienter Patienten, mit einem größten Anteil einer viertgradigen Insuffizienz bei Patienten mit AKI (72,2 %) gefolgt von Patienten mit AOC (66,7 %). Diese beiden Gruppen wiesen zudem größere EROAs auf ($33,8 \text{ mm}^2$ (95%-KI: $21,8\text{-}55,5 \text{ mm}^2$) bei AKI und $42,1 \text{ mm}^2$ (95%-KI: $35,7\text{-}57,6 \text{ mm}^2$) bei AOC vs. $28,9 \text{ mm}^2$ (95%-KI: $18,5\text{-}37,4 \text{ mm}^2$) bei NKF und $31,2 \text{ mm}^2$ (95%-KI: $21,2\text{-}42,9 \text{ mm}^2$) bei CKD; $p=0,0032$). LVEF und LVEDD sowie LVESD erbrachten hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Das klinische Erscheinungsbild der MI wurde anhand des NYHA-Scores, des 6MWT und des MLHFQ erhoben. Bezüglich der durchschnittlichen NYHA-Klasse unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Allerdings wiesen Patienten mit AKI (42,1 %) sowie AOC (45,8 %) einen signifikant erhöhten Anteil an NYHA-Klasse IV auf ($p=0,046$). Beim 6MWT legten Patienten der AKI-Gruppe mit $320,0 \text{ m}$ (95%-KI: $103,3\text{-}349,2 \text{ m}$) die durchschnittlich längste Strecke zurück, gefolgt von den nierengesunden Patienten mit $223,5 \text{ m}$ (95%-KI: $80,0\text{-}327,9 \text{ m}$). Patienten mit CKD und AOC wiesen einen signifikant schlechteren 6MWT mit $150,0 \text{ m}$ (95%-KI: $40,0\text{-}60,0 \text{ m}$) bzw. $87,5 \text{ m}$ (9,4m; $188,3 \text{ m}$) auf ($p=0,024$). Der MLHFQ zeigte hingegen keine signifikanten Abweichungen.

Eine Analyse der Laborwerte zeigte eine starke Erhöhung des NT-proBNP bei Patienten mit AOC mit $6158,5 \text{ pg/mL}$, womit der Baseline-Spiegel des NT-proBNP dieser Gruppe mehr als das Doppelte der Baseline-Spiegel der Nierengesunden ($2736,0 \text{ pg/mL}$) und der Patienten mit AKI ($2913,0 \text{ pg/mL}$) betrug. Ebenfalls stark erhöht war der NT-proBNP-Spiegel der Patienten mit isolierter CKD bei einem

Baseline-Spiegel von 5387,0 pg/mL. Diese Abweichungen erwiesen sich mit einem p-Wert von <0,001 als hochsignifikant.

4.2 Periprozedurale Daten

Daten bezüglich der MitraClip-Implantation wurden sowohl intraprozedural zur Erfassung der Interventionsdetails erhoben als auch postinterventionell zur Evaluation der Komplikationen und der Liegedauern (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Periprozedurale Daten

| Variable | Gesamt (n=550) | NKF (n=125) | AKI (n=19) | CKD (n=382) | AOC (n=24) | p-Wert |
|--|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| Anzahl implantierter Clips | 1,4 ± 0,6 | 1,4 ± 0,6 | 1,9 ± 0,7 | 1,5 ± 0,6 | 1,4 ± 0,6 | 0,0094 |
| Prozedurdauer (min) | 157 (120; 205) | 150 (120; 205) | 186 (149; 216) | 159 (120; 200) | 159 (114; 221) | 0,45* |
| Device Time (min) | 58 (38; 93) | 56 (40; 95) | 83 (60; 105) | 58 (36; 89) | 60 (38; 108) | 0,25* |
| Durchleuchtungszeit (min) | 30 (21; 44) | 27 (20; 44) | 39 (24; 47) | 31 (21; 44) | 29 (21; 47) | 0,55* |
| Prozedurale Komplikationen (%) | 34 (6,2) | 1 (0,8) | 3 (15,8) | 26 (6,8) | 4 (16,7) | 0,0028 |
| Komplikationen am Punktionsort (%) | 41 (7,5) | 11 (8,9) | 4 (21,1) | 22 (5,8) | 4 (17,4) | 0,017 |
| Beatmung > 24h (%) | 10 (1,8) | 0 (0) | 1 (5,3) | 8 (2,1) | 1 (4,2) | 0,22 |
| Transfusion (%) | 37 (6,7) | 6 (4,8) | 3 (15,8) | 25 (6,5) | 3 (12,5) | 0,21 |
| Blutung im Krankenhaus (%) | 29 (5,3) | 7 (5,6) | 1 (5,3) | 19 (5,0) | 2 (8,3) | 0,91 |
| Liegedauer auf Intensivstation (Tage) | 1,8 ± 3,5 | 1,2 ± 1,1 | 4,1 ± 10,3 | 1,8 ± 3,2 | 2,5 ± 2,9 | 0,0077 |
| Länge des Krankenhausaufenthaltes (Tage) | 14 ± 12 | 11 ± 9 | 21 ± 21 | 14 ± 12 | 16 ± 12 | 0,49 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, NKF – Normale Nierenfunktion

Im Gesamtdurchschnitt belief sich die Anzahl implantierter Clips auf 1,4 ± 0,6 pro Patienten. Eine mit 1,9 ± 0,7 signifikant erhöhte Anzahl wurde in der AKI-Gruppe dokumentiert (p=0,0094). Die mittlere Prozedurdauer lag bei 157,0 min mit einer Device Time von 58,0 min und einer Durchleuchtungszeit von 30,0 min.

Signifikante Abweichungen zeigten sich bei der Analyse der Komplikationen. Prozedurale Komplikationen traten bei insgesamt 34 Patienten (6,2 %) auf. Die Gruppen AKI und AOC wiesen dabei den höchsten Anteil an prozeduralen

Komplikationen auf. Dieser belief sich auf 15,8 % bei AKI und 16,7 % bei AOC im Vergleich zu 6,8 % in der CKD-Gruppe und 0,8 % in der NKF-Gruppe ($p=0,0028$). Auch Komplikationen am Punktionsort manifestierten sich häufiger bei AKI (21,2 %) und AOC (17,4 %), als bei CKD und keinem Vorliegen einer Niereninsuffizienz (5,8 % bzw. 8,9 %; $p=0,017$).

Eine Beatmung >24 h war insgesamt bei 10 Patienten (1,8 %) erforderlich, eine Transfusion bei 37 Patienten (6,7 %). Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes traten bei 29 Patienten (5,3 %) auf.

Die durchschnittliche Liegedauer auf Intensivstation betrug $1,8 \pm 3,5$ Tage. Mit $4,1 \pm 10,3$ Tagen findet sich die längste Liegedauer in der Gruppe der AKI-Patienten, die somit mehr als drei Mal länger war als bei Nierengesunden ($1,2 \pm 1,1$ Tage). Patienten mit CKD lagen $1,8 \pm 3,2$ Tage auf Intensivstation und Patienten mit AOC $2,5 \pm 2,9$ Tage. Diese Abweichungen erwiesen sich als statistisch signifikant ($p=0,0077$).

Keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden bei der Länge des Krankenhausaufenthaltes, welcher im Durchschnitt $14,0 \pm 12,2$ Tage betrug.

4.3 Follow-Up-Untersuchungen

Beim Follow-up nach 12 Monaten verblieben 271 Patienten, deren Daten ausgewertet werden konnten und in Tabelle 5 zusammengefasst sind.

Tabelle 5: Follow-Up nach 12 Monaten

| Variable | Gesamt (n=271) | NKF (n=70) | AKI (n=11) | CKD (n=181) | AOC (n=9) | p-Wert |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| NYHA | $2,2 \pm 0,7$ | $2,2 \pm 0,8$ | $1,9 \pm 0,9$ | $2,2 \pm 0,7$ | $2,6 \pm 0,7$ | 0,27 |
| NYHA Klasse I (%) | 39 (14,4) | 10 (14,3) | 4 (36,4) | 24 (13,3) | 1 (11,1) | 0,21 |
| NYHA Klasse II (%) | 136 (50,2) | 37 (52,9) | 5 (45,5) | 92 (50,8) | 2 (22,2) | 0,37 |
| NYHA Klasse III (%) | 87 (32,1) | 19 (27,1) | 1 (9,1) | 61 (33,7) | 6 (66,7) | 0,035 |
| NYHA Klasse IV (%) | 9 (3,3) | 4 (5,7) | 1 (9,1) | 4 (2,2) | 0 (0) | 0,33 |
| LVEF (%) | $36,5 \pm 13,8$ | $38,3 \pm 13,7$ | $41,3 \pm 18,3$ | $35,4 \pm 13,6$ | $44,2 \pm 13,1$ | 0,19 |
| LVEDD (mm) | $64,2 \pm 11,1$ | $62,9 \pm 12,1$ | $70,1 \pm 9,9$ | $64,3 \pm 11,0$ | $63,8 \pm 8,4$ | 0,41 |
| LVESD (mm) | $53,6 \pm 13,6$ | $54,8 \pm 14,2$ | $56,2 \pm 15,2$ | $53,6 \pm 13,4$ | $46,7 \pm 13,2$ | 0,53 |
| TMPG (mmHg) | $3,5 \pm 1,7$ | $3,6 \pm 1,9$ | $3,8 \pm 1,8$ | $3,5 \pm 1,6$ | $3,6 \pm 1,5$ | 0,9 |
| Kreatinin (mg/dL) | 1,5 (1,2; 1,9) | 1,2 (1,0; 1,4) | 1,1 (0,9; 1,6) | 1,7 (1,3; 2,1) | 1,6 (1,5; 2,1) | <0,001* |

| | | | | | | |
|-------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------|
| 6MWT (m) | 310,0 (154,2; 402,9) | 330,0 (183,3; 420,0) | 400,0 (260,0; 450,0) | 300,0 (150,0; 390,0) | 300,0 (220,1; 340,0) | 0,29* |
| MLHFQ (Punkte) | 30,0 (15,0; 47,0) | 32,0 (16,0; 45,1) | 14,0 (9,3; 23,0) | 30,0 (15,0; 47,8) | 34,0 (24,5; 55,2) | 0,32* |
| NT-proBNP (pg/mL) | 3009,0 (1370,5; 5865,7) | 1356,0 (678,8; 3373,3) | 1741,0 (1139,5; 2261,2) | 3652,0 (1975,7; 7111,3) | 5875,0 (755,1; 7884,0) | <0,001* |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD – Linksventrikulärer endsystolischer Diameter, NKF – Normale Nierenfunktion, NYHA – New York Heart Association, MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TMPG – Mittlerer transmitraler Druckgradient, 6MWT – 6-Minuten-Gehtest

Nach 12 Monaten lag im Studienkollektiv eine durchschnittliche NYHA-Klasse von $2,2 \pm 0,7$ vor. Annähernd die Hälfte (50,2 %) der Patienten befanden sich dabei in der NYHA-Klasse II, 14,4 % in der Klasse I und 32,1 % bzw. 3,3 % in Klasse III bzw. IV. Die Gruppen unterschieden sich jedoch signifikant hinsichtlich des Vorliegens einer NYHA-Klasse III: Mit 66,7 % befanden sich etwa zwei Drittel der Patienten mit AOC in dieser Klasse, im Vergleich zu 33,7 % der Patienten mit CKD, 27,1 % der Patienten mit NKF und 9,1 % der AKI-Gruppe ($p=0,035$).

Im 6MWT legten die Patienten im Durchschnitt eine Gehstrecke von 310,0 m zurück. Der im MLHFQ erreichte Score betrug 30,0 Punkte.

Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich bei Betrachtung des NT-proBNP. Bei AKI auf CKD (5875,0 pg/mL) und CKD (3652,0 pg/mL) wurden erheblich höhere NT-proBNP-Spiegel gemessen als bei AKI (1741,0 pg/mL) und keiner Niereninsuffizienz (1356,0 pg/mL; $p<0,001$).

Tabelle 6: Follow-up nach 60 Monaten

| Variable | Gesamt (n=71) | NKF (n=19) | AKI (n=4) | CKD (n=48) | AOC (n=0) | p-Wert |
|---------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|--------|
| NYHA | 2,4 ± 0,8 | 2,4 ± 0,7 | 2,0 ± 0 | 2,4 ± 0,8 | 0 (0) | 0,58 |
| NYHA Klasse I (%) | 8 (11,3) | 2 (10,5) | 0 (0) | 6 (12,5) | 0 (0) | 0,74 |
| NYHA Klasse II (%) | 32 (45,1) | 8 (42,1) | 4 (100) | 20 (41,7) | 0 (0) | 0,076 |
| NYHA Klasse III (%) | 27 (38,0) | 9 (47,4) | 0 (0) | 18 (37,5) | 0 (0) | 0,21 |
| NYHA Klasse IV (%) | 4 (5,6) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (8,3) | 0 (0) | 0,36 |
| LVEF (%) | 33,5 ± 15,2 | 40,8 ± 13,8 | 21,9 ± 18,3 | 32,6 ± 15,1 | 0 (0) | 0,27 |
| LVEDD (mm) | 59,7 ± 10,8 | 54,7 ± 9,6 | 59,3 ± 6,1 | 60,9 ± 11,4 | 0 (0) | 0,46 |
| LVESD (mm) | 51,4 ± 13,9 | 41,0 ± 10,1 | 43,0 ± NA | 54,1 ± 13,9 | 0 (0) | 0,20 |
| TMPG (mmHg) | 3,4 ± 1,8 | 4,3 ± 2,2 | 4,5 ± 2,4 | 3,0 ± 1,6 | 0 (0) | 0,11 |
| Kreatinin (mg/dL) | 1,4 (1,1; 1,9) | 1,2 (1,0; 1,9) | 1,4 (1,1; 1,5) | 1,5 (1,1; 1,9) | 0 (0) | 0,63* |
| 6MWT (m) | 295,0 (115,0; 364,6) | 334,5 (241,7; 350,0) | 330,0 (255,0; 367,5) | 200,0 (0; 430,0) | 0 (0) | 0,45* |
| MLHFQ (Punkte) | 36,0 (17,0; 50,3) | 35,5 (15,1; 47,5) | 17,0 (10,3; 17,0) | 41,5 (20,7; 51,2) | 0 (0) | 0,19* |
| NT-proBNP (pg/mL) | 3420,0 (1426,1; 9375,1) | 2203,0 (849,0; 6531,3) | 2122,0 (953,4; 3423,0) | 3945,0 (2051,7; 9892,7) | 0 (0) | 0,19* |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD – Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, NKF – Normale Nierenfunktion, NYHA – New York Heart Association, MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TMPG – Mittlerer transmitraler Druckgradient, 6MWT – 6-Minuten-Gehtest

Nach 60 Monaten waren noch Daten von 71 Patienten verfügbar, was 12,9 % des ursprünglichen Patientenkollektivs bei Baseline entspricht (62,12 % verstorben, 30,11 % lost-to-follow-up für den Endpunkt Tod und 19,14 % lost-to-follow-up für den kombinierten Endpunkt). In der Gruppe AOC waren zum Zeitpunkt des 60-Monats-Follow-Ups alle Patienten ausgeschieden, weshalb keine Daten in dieser Gruppe erhoben werden konnten.

Das Patientenkollektiv hatte nach 60 Monaten im Mittel eine NYHA-Klasse von 2,4 ± 0,8, mit einem Anteil von 45,1 % in Klasse III, welches die führende NYHA-Klasse war. Zudem wurde ein durchschnittlicher 6MWT von 295,0m und MLHFQ von 36,0 Punkten dokumentiert. Der NT-proBNP-Spiegel zeigte bei diesem Follow-up keine signifikanten Abweichungen, jedoch führte die Gruppe der CKD mit einem

Spiegel von 3945,0 pg/mL im Vergleich zu 2122,0 pg/mL bei AKI und 2203,0 pg/mL in der Gruppe der Nierengesunden ($p=0,19$).

4.4 Analyse der Endpunkte

4.4.1 Tod

Im Rahmen der Analyse der Endpunkte wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die vier Gruppen erstellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Tod im untersuchten Follow-up-Zeitraum von 5 Jahren nach Implantation des MitraClips ist in Abbildung 1 dargestellt.

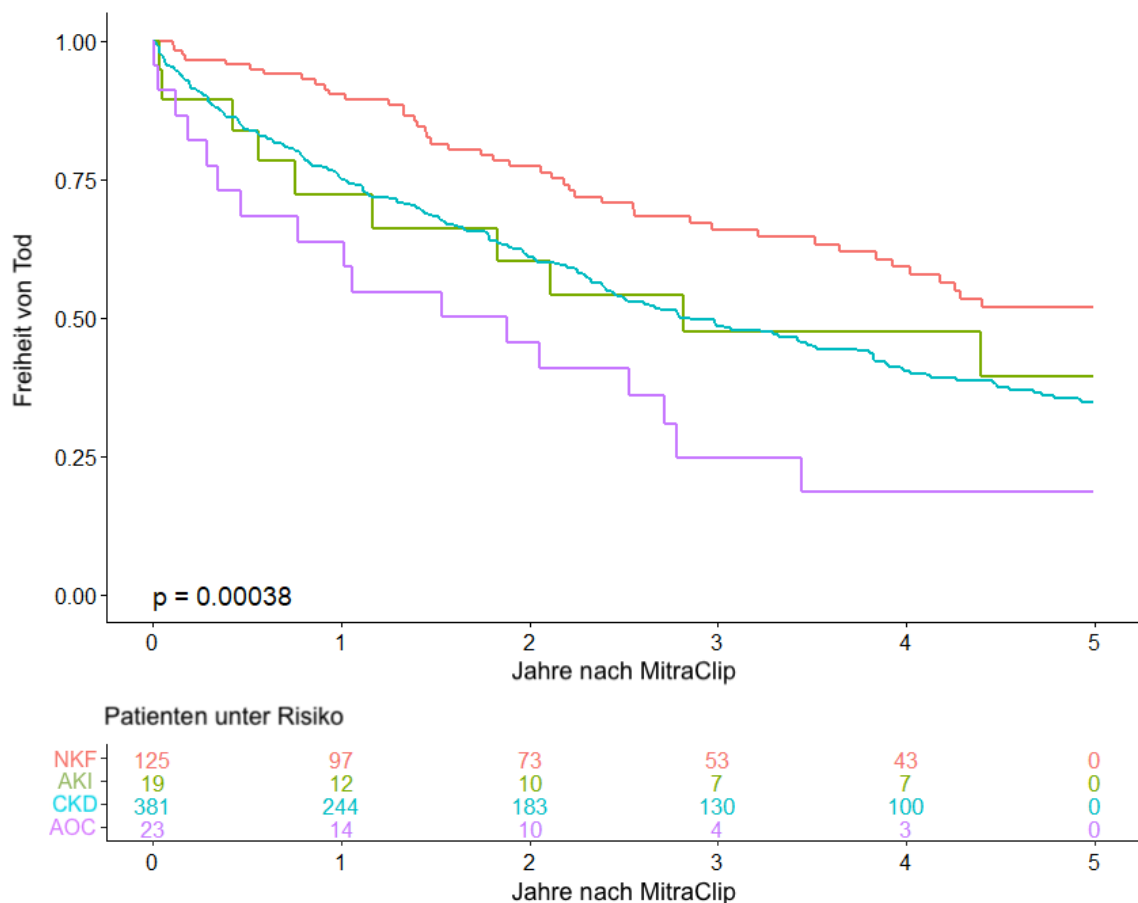


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod, aufgeschlüsselt nach Niereninsuffizienz

Insgesamt zeigen die Kaplan-Meier-Kurven einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Langzeitüberleben ($p=0,00038$). Die Kurve der NKF-Patienten liegt deutlich über den Kurven der anderen drei Gruppen und weist somit den Verlauf mit der geringsten Mortalitätsrate auf. Zudem kreuzt sie als

einzigste Kurve zu keinem Zeitpunkt die der anderen Gruppen. Das geringste Überleben verzeichnete die Kurve der Gruppe mit AOC. Während die Kurven der AKI- und CKD-Gruppe über den gesamten Beobachtungsraum verteilt mehrere Schnittstellen aufweisen, weichen die Kurven der AKI- und AOC-Gruppe am Anfang des ersten Jahres auseinander.

Tabelle 7: Kumulative Ereignisrate (%) für den Endpunkt Tod am Ende jeden Jahres

| | 1. Jahr | 2. Jahr | 3. Jahr | 4. Jahr |
|-----|---------|---------|---------|---------|
| NKF | 9,7 | 22,7 | 34,2 | 40,8 |
| AKI | 27,7 | 39,8 | 52,6 | 52,6 |
| CKD | 25,1 | 38,9 | 51,5 | 59,6 |
| AOC | 36,2 | 54,5 | 75,4 | 81,6 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, NKF – Normale Nierenfunktion

Bereits am Ende des ersten Jahres bestand die höchste Mortalitätsrate in der Gruppe mit AOC mit einer Ereignisrate von 36,2 %, so auch am Ende des zweiten, dritten und vierten Jahres mit je 54,5 %, 75,4 % und 81,6 %. Niedriger sind indes die Mortalitätsraten der AKI- und der CKD-Gruppe nach ein, zwei, drei und vier Jahren (27,7 %, 39,8 %, 52,6 % und 52,6 % bei AKI; 25,1 %, 38,9 %, 51,5 % und 59,6 % bei CKD). Mit 9,7 %, 22,7 %, 34,2 % und 40,8 % wies die nierengesunde Gruppe die niedrigste Mortalität auf.

Mithilfe des Log-rank-Tests wurden paarweise Vergleiche der Überlebenszeiten aufgestellt (Tabelle 8). Daraus ergaben sich lediglich für den Vergleich „NKF vs. CKD“ ($p=0,0036$) und „NKF vs. AOC“ ($p<0,001$) signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenszeitkurven.

Tabelle 8: Log-rank-Test für paarweise Vergleiche für den Endpunkt Tod

| Post hoc Vergleich | p-Wert |
|--------------------|--------|
| NKF vs. AKI | 0,31 |
| NKF vs. CKD | 0,0036 |
| NKF vs. AOC | <0,001 |
| AKI vs. CKD | 0,87 |
| AKI vs. AOC | 0,31 |
| CKD vs. AOC | 0,13 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, NKF – Normale Nierenfunktion

Die für die Risikobewertung berechneten HRs für den Endpunkt Tod zeigten ein 2,99-fach (95%-KI: 1,71-5,24) und signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für MitraClip-Patienten mit AOC im Vergleich zur NKF-Gruppe ($p < 0,001$; Tabelle 9). Das HR für den Vergleich CKD vs. NKF betrug noch 1,74 (95%-KI: 1,26-2,41) und war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Auch nach Adjustierung für Alter, männliches Geschlecht, LVEF ≤ 30 % und Vorhofflimmern zeigte sich weiterhin ein signifikantes HR für beide Vergleiche. Nicht signifikant ($p = 0,15$) hingegen war das HR der AKI im Vergleich zur NKF-Gruppe (HR: 1,85; 95%-KI: 0,92-3,72).

Tabelle 9: Hazard Ratios für den Endpunkt Tod

| Vergleich | Modell 1 | | Modell 2 | | Modell 3 | | Modell 4 | |
|-------------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| | HR (95% KI) | p-Wert | HR (95% KI) | p-Wert | HR (95% KI) | p-Wert | HR (95% KI) | p-Wert |
| AKI vs. NKF | 1,65 (0,83; 3,27) | 0,15 | 1,68 (0,84; 3,35) | 0,14 | 1,32 (0,62; 2,81) | 0,48 | 1,26 (0,59; 2,70) | 0,55 |
| CKD vs. NKF | 1,74 (1,26; 2,41) | <0,001 | 1,74 (1,26; 2,42) | <0,001 | 1,55 (1,11; 2,17) | 0,01 | 1,50 (1,07; 2,10) | 0,018 |
| AOC vs. NKF | 2,99 (1,71; 5,24) | <0,001 | 3,07 (1,75; 5,38) | <0,001 | 3,17 (1,75; 5,74) | <0,001 | 3,22 (1,77; 5,83) | <0,001 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NKF – Normale Nierenfunktion

4.4.2 Kombiniertes Endpunkt

Auch die in Abbildung 2 abgebildeten Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt (Tod oder Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz) zeigten signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen ($p = 0,033$).

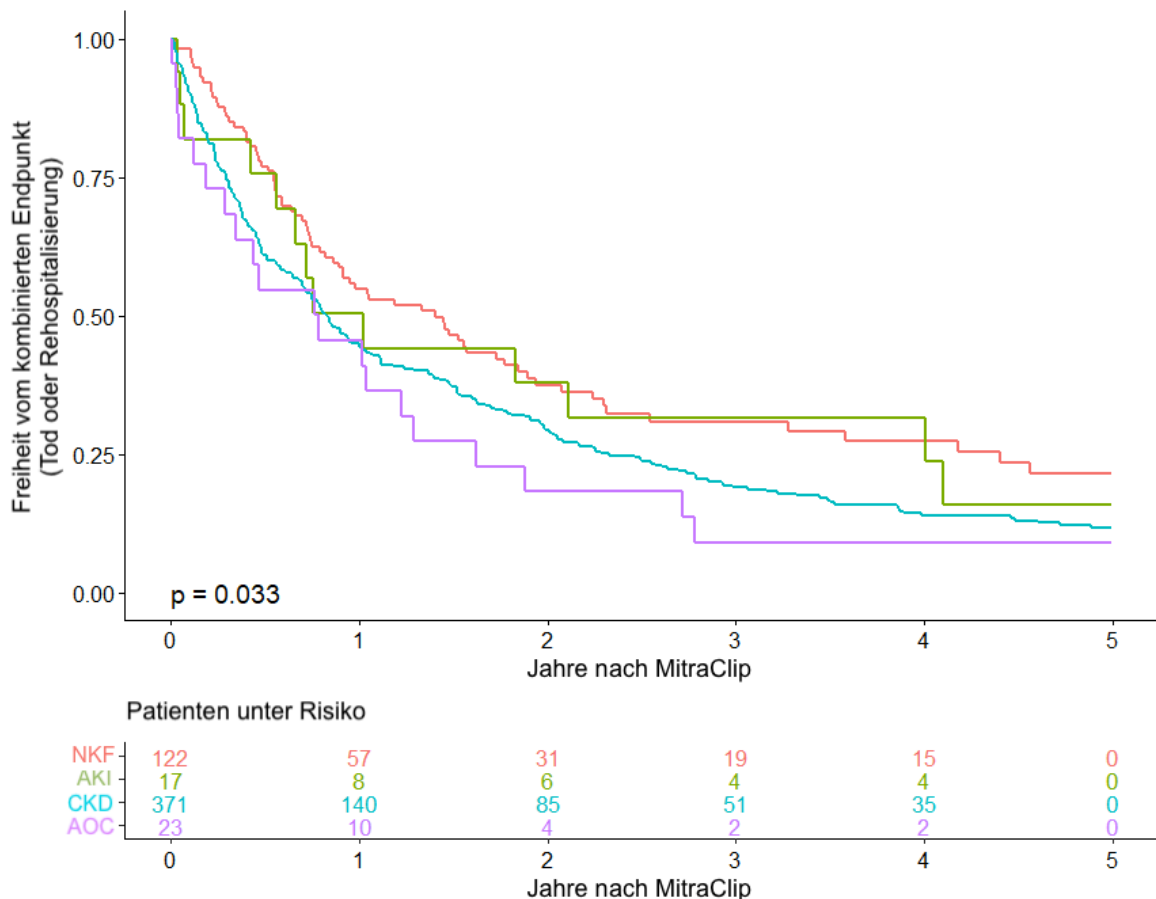


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt (Tod oder Rehospitalisierung), aufgeschlüsselt nach Niereninsuffizienz

Aus den Kaplan-Meier-Kurven ergeben sich die in Tabelle 10 abgebildeten Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt. Während die NKF-Gruppe nach einem Jahr die geringste Ereignisrate aufwies (45,1 %), lagen die niedrigsten Ereignisraten ab dem zweiten Jahr bei der AKI-Gruppe vor (62,2 %, 68,5 % und 68,5 % bei AKI vs. 62,5 %, 69,1 % und 72,7 % bei NKF nach je zwei, drei und vier Jahren). In der AOC-Gruppe kann am Ende des ersten Jahres zwar eine im Vergleich zur CKD-Gruppe geringere Ereignisrate festgestellt werden (54,5 % vs. 55,6 % bei CKD), ab Ende des zweiten Jahres übersteigen die Ereignisraten dieser Gruppe mit 81,8 % nach zwei und 90,9 % nach drei und vier Jahren jedoch die der CKD-Gruppe (70,7 % nach zwei, 81,0 % nach drei und 86,0 % nach vier Jahren).

Tabelle 10: Kumulative Ereignisrate (%) für den kombinierten Endpunkt am Ende jeden Jahres

| | 1. Jahr | 2. Jahr | 3. Jahr | 4. Jahr |
|-----|---------|---------|---------|---------|
| NKF | 45,1 | 62,5 | 69,1 | 72,7 |
| AKI | 49,6 | 62,2 | 68,5 | 68,5 |
| CKD | 55,6 | 70,7 | 81,0 | 86,0 |
| AOC | 54,5 | 81,8 | 90,9 | 90,9 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NKF – Normale Nierenfunktion

Paarweise Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven des kombinierten Endpunktes zeigten lediglich beim Vergleich NKF vs. CKD signifikante Unterschiede der Überlebenskurven (p=0,048; Tabelle 11).

Tabelle 11: Log-rank-Test für paarweise Vergleiche für den kombinierten Endpunkt

| Post hoc Vergleich | p-Wert |
|--------------------|--------|
| NKF vs. AKI | 0,63 |
| NKF vs. CKD | 0,048 |
| NKF vs. AOC | 0,15 |
| AKI vs. CKD | 0,63 |
| AKI vs. AOC | 0,63 |
| CKD vs. AOC | 0,63 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NKF – Normale Nierenfunktion

Die für den kombinierten Endpunkt berechneten univariaten HRs (Modell 1) erwiesen sich für die Vergleiche CKD vs. NKF und AOC vs. NKF als signifikant. Dabei betrug das HR für CKD vs. NKF 1,41 (95%-KI: 1,09-1,81) und für AOC vs. NKF 1,73 (95%-KI: 1,05-2,82) mit einem p-Wert von 0,0084 bzw. 0,03. Nach Adjustierung für Alter, männliches Geschlecht, LVEF \leq 30 % und Vorhofflimmern blieb lediglich das HR für CKD vs. NKF weiterhin signifikant (HR: 1,32; 95%-KI 1,01-1,72; p=0,044).

Tabelle 12: Hazard Ratios für den kombinierten Endpunkt

| Vergleich | Modell 1 | | Modell 2 | | Modell 3 | | Modell 4 | |
|-------------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | HR (95% KI) | p-Wert | HR (95% KI) | p-Wert | HR (95% KI) | p-Wert | HR (95% KI) | p-Wert |
| AKI vs. NKF | 1,15 (0,64; 2,08) | 0,63 | 1,10 (0,61; 1,98) | 0,75 | 0,97 (0,51; 1,84) | 0,93 | 0,95 (0,50; 1,81) | 0,88 |
| CKD vs. NKF | 1,41 (1,09; 1,81) | 0,0084 | 1,43 (1,11; 1,84) | 0,0059 | 1,34 (1,03; 1,75) | 0,031 | 1,32 (1,01; 1,72) | 0,044 |
| AOC vs. NKF | 1,73 (1,05; 2,82) | 0,03 | 1,74 (1,06; 2,85) | 0,028 | 1,60 (0,94; 2,72) | 0,086 | 1,63 (0,96; 2,78) | 0,073 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NKF – Normale Nierenfunktion

4.4.3 Prädiktoren

Für die Identifizierung der Prädiktoren einer AKI wurde eine univariate multinominale Regression erstellt. Tabelle 13 zeigt die Variablen, die sich als signifikante Prädiktoren der AKI herausstellten.

Tabelle 13: Prädiktoren der AKI

| Variable | OR (95 % KI) | p-Wert | N |
|--------------------------------|-------------------------|--------|-----|
| MI Grad III | 0,27 (0,09; 0,81) | 0,02 | 545 |
| MI Grad IV | 3,94 (1,32; 11,75) | 0,014 | 545 |
| NYHA Klasse III | 0,37 (0,14; 0,98) | 0,045 | 537 |
| Anzahl implantierter Clips | 2,72 (1,46; 5,05) | 0,0015 | 550 |
| Prozedurale Komplikationen | 23,25 (2,28; 237,17) | 0,0079 | 550 |
| Liegedauer auf Intensivstation | 1,25 (1,05; 1,49) | 0,01 | 474 |

Abkürzungen: AKI – Akute Niereninsuffizienz, AOC – Akut auf chronisch, CKD – Chronische Niereninsuffizienz, HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall, NKF – Normale Nierenfunktion

Insbesondere periprozedurale Faktoren stellten sich als Prädiktoren heraus. Die stärkste Assoziation zur postinterventionellen AKI zeigte sich mit einem OR von 23,25 (95%-KI: 2,28-237,17) bei prozeduralen Komplikationen (p=0,0079). Auch die Anzahl implantierter Clips (OR 2,72; 95%-KI: 1,46-5,05; p=0,0015) und die

Liegedauer auf Intensivstation (OR 1,25; 95%-KI: 1,05-1,49; $p=0,01$) standen in Zusammenhang mit einem häufigeren Auftreten einer AKI.

Zudem konnte der Schweregrad der MI als Prädiktor der AKI ausgemacht werden. So war eine drittgradige MI mit einem geringeren Risiko einer postinterventionellen AKI assoziiert (OR 0,27; 95%-KI: 0,09-0,81; $p=0,02$), eine viertgradige MI hingegen mit einem nahezu vierfach erhöhten Risiko (OR 3,94; 95%-KI: 1,32-11,75; $p=0,014$).

Mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit eine AKI zu entwickeln war zudem das Vorliegen der NYHA Klasse III verbunden, bei der das OR bei 0,37 lag (95%-KI: 0,14-0,98; $p=0,045$).

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung von AKI und CKD auf den Akut- und Langzeitverlauf nach TEER-Implantation in einem größeren Kollektiv und über einen längeren Zeitraum zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen mehrere Schlussfolgerungen zu:

1. Sowohl AKI als auch CKD wirkten sich signifikant auf das Kurz- und Langzeitüberleben nach TEER-Implantation aus, was die Hypothese stützte, dass die Nierenfunktion insgesamt ein wichtiger prognostischer Faktor nach TEER-Implantation zu sein scheint.
2. Den größten Einfluss auf das Überleben und somit die höchste Mortalität konnte bei AOC verzeichnet werden. Ebenfalls signifikant reduziert war das Langzeitüberleben bei Patienten mit CKD, jedoch im geringeren Maße als bei AKI auf CKD.
3. Prädiktoren der AKI waren neben der NYHA-Klasse und dem Schweregrad der MI vor allem periprozedurale Faktoren. Das höchste OR bestand bei prozeduralen Komplikationen, doch auch eine höhere Anzahl implantierter Clips und längere Liegedauer auf Intensivstation stellten sich in geringerem Maße als prädiktiv für eine AKI heraus

Im klinischen Alltag hat sich die TEER-Therapie in der Anwendung bei Patienten mit hohem Operationsrisiko als sichere und effektive Alternative zur offen-chirurgischen Mitralklappenchirurgie etabliert. Insbesondere ältere, multimorbide Patienten mit hohem Operationsrisiko und FMR profitieren von einer TEER-Implantation im Vergleich zu operativen oder medikamentösen Behandlungsoptionen (Maisano *et al.* 2013, Feldman *et al.* 2011, Feldman *et al.* 2015). Das typische Patientenkollektiv, das mittels TEER behandelt wird, weist dabei eine hohe Prävalenz von Nierenerkrankungen auf (Maisano *et al.* 2013, Puls *et al.* 2015). Für andere kardiale Eingriffe und OPs, wie der TAVI oder PCI, konnte bereits eine Assoziation von AKI und CKD mit einem verringerten Kurz- und Langzeitüberleben sowie einer erhöhten Komplikationsrate gezeigt werden (Bagur *et al.* 2010, D'Ascenzo *et al.* 2013, Gibson *et al.* 2008, Parikh *et al.* 2012, Patel *et al.* 2017). Erste Daten bezüglich des Einflusses von Nierenerkrankungen auf die Mortalität nach TEER-Prozedur lassen einen ähnlichen Zusammenhang vermuten,

die Datenlage ist allerdings bislang dürftig (Estévez-Loureiro *et al.* 2015, Kaneko *et al.* 2017, Ohno *et al.* 2016, Rassaf *et al.* 2015, Schueler *et al.* 2016, Spieker *et al.* 2018, Taramasso *et al.* 2013, Wang *et al.* 2015).

5.1 Mortalität und kombinierter Endpunkt

Das betrachtete Patientenkollektiv spiegelt mit einem durchschnittlichen Alter von 74,8 Jahren, einem hohen Operationsrisiko mit einem EuroSCORE von 25,6 % und einer CKD-Prävalenz von 73,8 % ein typisches Patientenkollektiv in Deutschland wider. Der Altersdurchschnitt dieser Arbeit liegt etwas über dem der europäischen ACCESS-EU-Studie (durchschnittliches Alter 73,7 Jahre), jedoch unter dem Altersdurchschnitt des deutschen TRAMI-Registers (durchschnittliches Alter 76,0 Jahre). Das anhand des EuroSCORE berechnete Operationsrisiko (23,0 % bei ACCESS-EU, 20,0 % bei TRAMI) und der Anteil an Patienten mit Nierenversagen (41,6 % bei ACCESS-EU, 65,5 % bei TRAMI) wurden hingegen im vorliegenden Patientenkollektiv überstiegen (Maisano *et al.* 2013, Puls *et al.* 2015). Somit ähnelte das untersuchte Patientenkollektiv den europäischen Studienkollektiven mehr als den deutlich jüngeren Kollektiven der EVEREST-I-Studie (durchschnittliches Alter 68,6 Jahre) und EVEREST-II-Studie (durchschnittliches Alter 67,3 Jahre) (Feldman *et al.* 2005, Feldman *et al.* 2011).

Wie auch die MITRA-FR-Studie und COAPT-Studie bestand das untersuchte Patientenkollektiv aus Patienten mit FMR, wobei die Patienten der Interventionsgruppe dieser beiden Studien mit einem Altersdurchschnitt von $70,1 \pm 10,1$ Jahren (MITRA-FR) und $71,7 \pm 11,8$ Jahren (COAPT) jünger waren als die Patienten unserer Studie. Allerdings wiesen die Patienten der beiden Studien eine höhere Prävalenz von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus (32,9 % bzw. 35,1 %), stattgehabtem Myokardinfarkt (49,3 % bzw. 51,7 %) oder arterieller Hypertonie (80,5 % bei COAPT) im Vergleich zu den in dieser Studie untersuchten Patienten (32,7 % Diabetes, 34,4 % Myokardinfarkt und 72,3 % Hypertonie) auf (Obadia *et al.* 2018, Stone *et al.* 2018).

Das typische europäische Patientenkollektiv zeichnet sich zudem durch einen hohen Anteil an Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz aus. So befanden sich 84,9 % der Patienten der ACCESS-EU-Studie, 85,5 % des TCVT (*Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry*)-Registers und 89,0 % der

TRAMI-Studie im NYHA-Stadium III oder IV (Maisano *et al.* 2013, Nickenig *et al.* 2014, Puls *et al.* 2015). Das hier untersuchte Patientenkollektiv ähnelt mit einem nochmals höheren Anteil von 93,8 % daher auch in diesem Aspekt den Patientenkollektiven vorheriger europäischer Studien. Interessanterweise präsentierten sich Patienten der MITRA-FR-Studie und COAPT-Studie hingegen mit weniger symptomatischer Herzinsuffizienz und somit weniger Patienten in NYHA-Klasse III/IV (63,1 % bei MITRA-FR, 57 % bei COAPT; Obadia *et al.* 2018, Stone *et al.* 2018).

In der vorliegenden Studie zeigten sich die Mortalitätsraten aller drei Gruppen mit Einschränkungen der Nierenfunktion im Gegensatz zur nierengesunden Gruppe erhöht. Bereits einzeln betrachtet bestand bei AKI und CKD ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, wobei der Vergleich AKI versus CKD nicht signifikant ausfiel und die Mortalitätsraten nur geringfügig abwichen. Kombiniert potenzierte sich das Mortalitätsrisiko bei AOC. Somit war jegliche Form der Niereninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität verbunden, insbesondere jedoch die Kombination aus AKI auf CKD.

Ähnliche Mortalitätsraten für Patienten mit AKI konnten Spieker *et al.* dokumentieren (Spieker *et al.* 2018). Bei den 18% der 206 Studienteilnehmern, die postoperativ eine AKI entwickelten, bestand nach einem Jahr eine mit 34 % (vs. 13 % bei Patienten ohne AKI) signifikant erhöhte Mortalität ($p < 0,001$). Nach multivariater Adjustierung ergab sich daraus ein mehr als dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Vorliegen einer postoperativen AKI. Damit sind die Mortalitätsraten bei Spieker *et al.* etwas höher als die Mortalitätsraten der vorliegenden Studie nach einem Jahr (9,7 % bei nierengesunden und 27,7 % bei Patienten mit AKI) (Spieker *et al.* 2018). Dabei ist anzumerken, dass Spieker *et al.*, wie die meisten bisher publizierten Studien zur Auswirkung von AOC auf das Überleben nach TEER-Intervention, AKI-Patienten mit vorbestehender und solche ohne vorbestehende CKD nicht separat betrachten. AKI-Patienten ihrer Studie hatten jedoch größtenteils (76 %) eine vorbestehende CKD von mindestens Grad 3. Somit kommen wir mit einer Mortalitätsrate von 36,2 % in der AOC-Gruppe auf ein vergleichbares Ergebnis.

Eine weitere Studie zum Einfluss postoperativer AKI auf die Prognose nach TEER-Implantation bei relevanter MI von Taramasso *et al.* zeigte eine 1,5-Jahres-

Mortalität von 39,8% bei Patienten mit postoperativer AKI und 8,8% bei Patienten ohne AKI. Damit entspricht die Mortalitätsrate dieser AKI-Gruppe nach 1,5 Jahren der in dieser Arbeit dokumentierten 2-Jahres-Mortalität von 39,8 %. Die erhöhte Mortalität in der Studie von Taramasso *et al.* lässt sich allerdings dadurch begründen, dass 73,3 % der Patienten mit AKI in RIFLE-Stadium 2 und 26,7 % in Stadium 3 und waren somit im Durchschnitt schwerer insuffizient als die AKI-Patienten in unserer Studie mit einem Anteil von 15,8 % in Stadium 2 und 10,5 % in Stadium 3. Eine niedrigere Mortalitätsrate bestand bei Taramasso *et al.* hingegen bei der Gruppe ohne AKI. Eine Erklärung dafür könnten der im Vergleich zu unserer Studie niedrigere Altersdurchschnitt ($71,8 \pm 10,7$) und durchschnittliche EuroSCORE ($20,3 \pm 14,2$) sowie der geringere Anteil schwersymptomatischer Patienten (61,5 % NYHA III, 10,4 % NYHA IV) in der Gruppe ohne AKI liefern (Taramasso *et al.* 2013).

Für den Einfluss der präinterventionellen eGFR auf das Langzeitüberleben konnten Kaneko *et al.* zeigen, dass die Mortalität nach TEER-Intervention mit abnehmender eGFR steigt. So war das Vorliegen einer schweren CKD nach uni- und multivariater Analyse mit einem etwa 4-fach erhöhten Mortalitätsrisiko (HR: 3,887 in uni-, 4,322 in multivariater Analyse; $p=0,001$) assoziiert (Kaneko *et al.* 2017). Eine weitere Studie dokumentierte ein 10-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko für TEER-Patienten mit schwerer CKD (Estévez-Loureiro *et al.* 2015). Das in dieser Studie für CKD-Patienten ermittelte HR von 1,74 liegt damit deutlich unter denen der beiden vorgenannten Studien. Dies überrascht jedoch nicht, da in der vorliegenden Studie bezüglich des Schweregrades der CKD nicht unterschieden wurde. Somit passt das hier ermittelte HR zu der Beobachtung, dass die Mortalität nach TEER-Implantation bei abnehmender eGFR zunimmt.

Ohno *et al.* dokumentierten zudem eine 1-Jahres-Mortalität von 6,6 % bei Patienten ohne und 16,8 % bei Patienten mit CKD, die beide unter den in unserer Studie beobachteten 1-Jahres-Mortalitätsraten (9,7 % bei NKF, 25,1 % bei CKD) liegen. Berücksichtigt man jedoch insbesondere den auch in dieser Studie vorliegenden geringeren Anteil schwersymptomatischer Patienten (78,8 % NYHA III und 8,8 % NYHA IV bei Patienten mit CKD; 72,3 % NYHA III und 8,9 % NYHA IV bei Patienten ohne CKD), sind die Ergebnisse von Ohno *et al.* mit den hier vorliegenden vergleichbar (Ohno *et al.* 2016).

Studien zur Auswirkung einer AKI bei vorbestehender CKD im Vergleich zur isolierten AKI bzw. CKD existieren bisher hingegen nahezu keine.

Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass sowohl eine CKD als auch eine AKI mit einer Reduktion des Kurz- und Langzeitüberlebens nach TEER-Intervention assoziiert sind. Unsere Ergebnisse stehen damit im Einklang mit den Ergebnissen vorheriger Studien zu dem genannten Thema. Zudem konnten wir als eine der bisher einzigen Studien aufzeigen, dass eine postoperative AKI bei vorbestehender CKD mit dem geringsten Langzeitüberleben im Vergleich zur isolierten AKI und CKD bzw. zum Nichtvorliegen dieser Erkrankungen einhergeht.

Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (Tod oder Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz) konnte in dieser Studie eine signifikant erhöhte Ereignisrate bei Vorliegen einer CKD im Vergleich zur Gruppe mit normaler Nierenfunktion gezeigt werden. Somit ergab sich für den Vergleich CKD vs. NKF ein HR von 1,32 (95%-KI: 1,01-1,72; $p=0,044$).

Andere TEER-Studien konnten für diesen kombinierten Endpunkt in der Vergangenheit ebenfalls eine signifikant erhöhte Ereignisrate für Patienten mit CKD im Vergleich zu Patienten ohne CKD feststellen. So fanden Ohno *et al.* für den kombinierten Endpunkt Freiheit von Tod und Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz nach einem Jahr eine mit 73,6 % niedrigere Ereignisrate bei Studienteilnehmern mit CKD im Vergleich zu 87,7 % bei Studienteilnehmern ohne CKD ($p=0,004$).

Auch Estévez-Loureiro *et al.* konnten signifikant unterschiedliche Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt Mortalität oder Rehospitalisierung zwischen den drei Gruppen (Gruppe 1: GFR < 30 ml/min; Gruppe 2: GFR 30-60 ml/min; Gruppe 3: GFR > 60 ml/min) feststellen ($p=0,001$). Die schwere CKD stellte sich bei einer Cox-Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor des kombinierten Endpunktes heraus (HR: 4,8; 95%-KI: 1,1-21,3; $p=0,04$; Estévez-Loureiro *et al.* 2015). In der vorliegenden Studie war das HR mit 1,32 (95%-KI: 1,01-1,72; $p=0,044$) deutlich geringer, was jedoch erneut auf die fehlende weitere Differenzierung des CKD-Schweregrades in unserer Studie zurückzuführen sein könnte.

Während lediglich 44,8 % der Interventionsgruppe (im Vergleich zu 66,1 % der Kontrollgruppe; $p<0,001$) der COAPT-Studie nach 24 Monaten den sekundären Endpunkt Tod oder Rehospitalisierung für Herzinsuffizienz erreichten (Stone *et al.* 2018), lag die Rate in der Interventionsgruppe der MITRA-FR-Studie bereits nach

12 Monaten bei 54,6 % (im Vergleich zu 51,3 % der Kontrollgruppe; $p=0,53$; Obadia *et al.* 2018). Vergleicht man die Ergebnisse der MITRA-FR-Studie aufgrund des mit 14,5 % sehr geringen Anteils an Patienten mit Niereninsuffizienz mit der Ereignisrate der NKF-Subgruppe unserer Studie (45,1 % nach 12 Monaten), erreichten prozentual weniger Patienten in unserer Studie den kombinierten Endpunkt (Obadia *et al.* 2018).

Die unterschiedlichen Aufnahmekriterien und Baseline-Charakteristika der Studien, insbesondere bezüglich echokardiographischer Parameter, Schwere der Herzinsuffizienz und Operationsrisiko, erklären die zum Teil starken Abweichungen der Ergebnisse. Insgesamt lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit daher unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientencharakteristika im Einklang mit der Studienlage verstehen und bestätigen, dass das Vorliegen einer CKD mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Erreichen dieses Studienendpunkts einhergeht.

5.2 Risikofaktoren des akuten Nierenversagens

Angesichts der deutlich schlechteren kurz- und langfristigen Prognose kommt der frühzeitigen Erkennung einer AKI und der Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entstehung einer AKI eine große Bedeutung zu. Daher gilt es, Risikofaktoren zu identifizieren und diese zu überwachen und sofern möglich zu eliminieren. Während das Auftreten einer postoperativen AKI nach herzchirurgischen Eingriffen bereits gut untersucht ist und auch zur postinterventionellen AKI nach TAVI und PCI einige Studien vorliegen, sind die Risikofaktoren für das Auftreten einer AKI nach TEER-Implantation weitgehend unerforscht und daher bisher nicht vollständig verstanden.

Der folgende Abschnitt widmet sich daher der Identifikation möglicher Risikofaktoren bei TEER-Patienten in der vorliegenden Kohorte und der Darstellung bzw. dem Vergleich mit der aktuellen Studienlage sowie mit der Übertragbarkeit auf das für TEER-typische Patientenkollektiv.

Eine Vielzahl von Vorerkrankungen sind mit dem postoperativen oder -interventionellen Auftreten einer AKI assoziiert. Insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen konnten bereits mit einem erhöhten AKI-Risiko in Verbindung gebracht werden. Ein signifikanter Prädiktor der AKI, der in dieser Studie

ausgemacht werden konnte, war der Schweregrad der bei Baseline vorliegenden MI. Patienten, bei denen postinterventionell eine AKI auftrat, wurden mit höhergradiger MI vorstellig. In unserer Kohorte wiesen Patienten mit AKI und AOC mit 72,2 % bzw. 66,7 % signifikant häufiger eine MI Grad IV auf als Patienten mit CKD und Nierengesunde (56,6 % bzw. 39,8 %; $p=0,0019$). Somit ergab sich bei Vorliegen einer MI Grad IV ein fast vierfach erhöhtes AKI-Risiko. Eine drittgradige und somit leichtere MI ging hingegen mit einem OR von 0,27 (95%-KI: 0,09-0,81; $p=0,02$) einher und stellte sich im Vergleich zur höhergradigen MI dementsprechend als protektiv heraus. Auch das NYHA-Stadium war mit dem Auftreten einer AKI assoziiert. Patienten im NYHA-Stadium III waren mit einem OR von 0,37 (95%-KI: 0,14-0,98) signifikant geringer von AKI betroffen ($p=0,045$). In der anschließend durchgeführten Regressionsanalyse stellte sich das OR für die AKI-Gruppe jedoch als knapp nicht-signifikant heraus ($p=0,07$). Da die NYHA-Klasse die klinische Manifestation einer Herzinsuffizienz beschreibt und der Schweregrad der MI-Ursache einer Herzinsuffizienz sein kann, erscheint eine Assoziation dieser beiden Parameter mit dem Auftreten einer AKI aufgrund der kardierenalen Achse jedoch zumindest nicht unwahrscheinlich.

Der Zusammenhang zwischen vorbestehender Herzinsuffizienz und einem erhöhten AKI-Risiko konnte bereits mehrfach in PCI-Studien aufgezeigt werden (Tsai *et al.* 2014, Rihal *et al.* 2002). Auch eine reduzierte LVEF wurde als Risikofaktor für AKI nach kardialen Operationen (Karkouti *et al.* 2009), PCI (Rihal *et al.* 2002) sowie nach TEER-Intervention (Taramasso *et al.* 2013) identifiziert. Somit stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Einklang mit der aktuellen Studienlage.

Als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen prädisponiert auch Atherosklerose für eine AKI (Beige *et al.* 2007). Über eine eingeschränkte Autoregulation oder Perfusion der Nieren können Atherosklerose und atherosklerotische Krankheitsbilder das Auftreten einer AKI begünstigen (Abuelo 2007, Beige *et al.* 2007). So fanden Tsai *et al.* in ihrer Analyse von 985.737 Patienten umfassenden Analyse des National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI registry unter anderem ein erhöhtes AKI-Risiko bei Patienten, die in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten hatten (Tsai *et al.* 2014). Auch ein stattgehabter Apoplex oder eine transitorische ischämische Attacke können ein erhöhtes Risiko einer AKI nach PCI (Rihal *et al.* 2002) nach sich führen.

Eine Metaanalyse von Elhmidi *et al.*, die 13 Studien mit mehr als 1900 Patienten zum Auftreten von AKI nach TAVI untersuchte, zeigte zudem eine erhöhte Ereignisrate bei TAVI-Patienten mit pAVK (Elhmidi *et al.* 2014). Diese lag auch bei den PCI-Patienten in der Studie von Rihal *et al.* vor. Neben einem erhöhten Risiko bei pAVK war außerdem eine bestehende Hypertonie mit einem höheren Risiko assoziiert (Rihal *et al.* 2002). Elhmidi *et al.* identifizierten in ihrer Metaanalyse überdies Diabetes als weiteren Risikofaktor (Elhmidi *et al.* 2014). Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls herzchirurgische und PCI-Studien (Karkouti *et al.* 2009, Rihal *et al.* 2002). Eine Studie von Spieker *et al.* (2018) zeigte zudem eine Assoziation zwischen einem erhöhten HbA1c-Wert und einem erhöhten AKI-Risiko nach TEER-Implantation auf.

Für die genannten atherosklerotischen Vorerkrankungen konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die kardiale Anamnese der AKI-Patienten in der vorliegenden Studie zeigt interessanterweise jedoch einen geringeren Anteil an CRT-Implantationen im Vergleich zu den Vergleichsgruppen auf ($p=0,040$), wobei sich das daraus resultierende OR für die AKI-Gruppe in der weiteren Regressionsanalyse als nicht-signifikant herausstellte. Eine mögliche Erklärung dafür könnte darin liegen, dass durch die Implantation eines CRT-Devices die Herzfunktion verbessert und die kardiorenale Achse stabilisiert wird. Da die renale Ischämie einen häufigen Auslöser einer AKI darstellt (Karkouti *et al.* 2009), könnte somit das Risiko einer AKI reduziert werden. Tonchev *et al.* erklärten hingegen das in ihrem Patientenkollektiv erhöhte AKI-Risiko junger Patienten unter anderem durch die höhere Prävalenz implantierter CRT-Devices. Für eine genauere Beurteilung der Assoziation von CRT-Devices mit der Entstehung einer AKI wären weitere Studien mit höheren Fallzahlen notwendig.

Als sowohl kardialer als auch renaler Marker ist der NT-proBNP-Spiegel von hoher prognostischer Relevanz. Taramasso *et al.* dokumentierten ein mehr als fünffach erhöhtes AKI-Risiko bei Werten > 5100 pg/ml (Taramasso *et al.* 2013). Spieker *et al.* (2018) und Kalbacher *et al.* (2020) beschrieben ebenfalls ein erhöhtes Risiko bei hohen NT-proBNP-Werten, wobei sich bei Kalbacher *et al.* die Höhe des NT-proBNP als einer der stärksten Prädiktoren der AKI. Auch in der vorliegenden Arbeit

fanden sich signifikante Unterschiede bezüglich der NT-proBNP-Spiegel bei der Baseline-Erhebung ($p < 0,001$). Patienten mit AKI auf CKD wiesen den höchsten Spiegel auf (6159 pg/mL), gefolgt von Patienten mit CKD (5387 pg/mL). Anders als bei den genannten Autoren unterschieden sich die NT-proBNP-Werte der Patienten mit AKI ohne CKD hingegen kaum von denen der nierengesunden Patienten (2913 pg/mL vs. 2736 pg/mL), wodurch auch die Regressionsanalyse kein signifikant erhöhtes OR für AKI-Patienten ergab. Dabei sei anzumerken, dass NT-proBNP bei abnehmender Nierenfunktion ansteigt, wenn auch nicht linear (Neuen *et al.* 2025, Luchner *et al.* 2013). Dieser Zusammenhang sei laut Neuen *et al.* (2025) unter anderem durch eine geringere renale Ausscheidung sowie Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems bedingt. Eine weitere Rolle spielen Komorbiditäten, die bei sowohl Herzinsuffizienz als auch Nierenerkrankungen auftreten und eine Erhöhung des NT-proBNP begünstigen, wie etwa linksventrikuläre Hypertrophie oder arterielle Hypertonie (Neuen *et al.* 2025). Hierdurch könnten sich die erhöhten Spiegel der beiden Subgruppen mit CKD zumindest teilweise erklären lassen. Ohne vorliegende CKD ergibt sich laut unseren Ergebnissen jedoch keine prognostische Relevanz der NT-proBNP-Werte.

Eine bestehende CKD als Risikofaktor für eine postinterventionelle AKI nach TEER-Implantation wurde bereits in einigen Studien identifiziert. So fanden Spieker *et al.* (2018) bei der Mehrheit (76 %) der AKI-Patienten eine CKD von mindestens Grad 3, entsprechend einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (Spieker *et al.* 2018). Tonchev *et al.* dokumentierten hingegen erst ab einer Baseline-eGFR < 30 ml/min/1,73 m² eine erhöhte AKI-Rate von 47 % im Vergleich zu je 24 % bei Patienten mit einer eGFR von 30-60 bzw. > 60 ml/min/1,73 m² ($p=0,01$; Tonchev *et al.* 2020). In einer Studie von Kalbacher *et al.* hatten Patienten mit vorbestehender CKD mit einem OR von 1,70 (95%-KI: 1,10-2,64; $p=0,012$) ebenfalls ein erhöhtes Risiko eine AKI zu entwickeln (Kalbacher *et al.* 2020). Somit ist bei Vorliegen einer CKD aufgrund der Studienlage insgesamt von einem erhöhten AKI-Risiko auszugehen.

Das erhöhte Risiko durch Vorerkrankungen wird ebenfalls evident, wenn man die Auswirkung des Operationsrisikos auf das AKI-Risiko betrachtet. Als wichtige Parameter des Operationsrisikos haben Vorerkrankungen eine zentrale Stellung in der Berechnung des EuroSCORE und STS-Scores. Somit überrascht es nicht, dass ein höherer EuroSCORE in Studien mit einem höheren AKI-Risiko assoziiert war (Elhmidi *et al.* 2014, Spieker *et al.* 2018). Auch in unserer Studie hatten Patienten

der AKI-Gruppe einen im Durchschnitt höheren mittleren STS-Score ($4,1 \pm 3,5$) und damit kalkulatorisch ein höheres Operationsrisiko als NKF-Patienten ($3,5 \pm 2,3$; $p=0,014$). In der im Anschluss durchgeführten Regressionsanalyse ergab für die AKI-Gruppe jedoch ein nicht-signifikantes OR ($p=0,39$). Ein weiterhin erhöhtes Operationsrisiko lag bei vorbestehender CKD vor. Entsprechend wiesen AOC-Patienten den höchsten STS-Score der vier Gruppen auf ($8,3 \pm 11,4$), unmittelbar gefolgt von der CKD-Gruppe ($5,7 \pm 7,7$). Dies lässt sich jedoch dadurch erklären, dass u.a. der Kreatinin-Spiegel in die Berechnung des STS-Scores einfließt und dadurch das Vorliegen einer CKD zu einem Anstieg des ermittelten Risikos führt.

Bezüglich perioperativer Risikofaktoren konnten insbesondere herzchirurgische Studien einen Zusammenhang zwischen intraoperativer hämodynamischer Instabilität und dem Auftreten einer AKI feststellen. So waren u.a. eine längere kardiopulmonale Bypass-Dauer, Notfalloperationen, der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe und Bluttransfusionen mit einem erhöhten AKI-Risiko assoziiert (Loef *et al.* 2005, Karkouti *et al.* 2009). Für das TEER-Verfahren konnte dieser Zusammenhang ebenfalls zumindest hinsichtlich der Notwendigkeit von Bluttransfusionen und des Einsatzes einer intraaortalen Ballonpumpe von Taramasso *et al.* (2013) beobachtet werden. Zudem trugen in TEER-Studien eine höhere Anzahl implantierter Clip-Devices, eine höhere residuelle MI und Reinterventionen zu einem erhöhten Risiko bei (Tonchev *et al.* 2020, Kalbacher *et al.* 2020).

Passend dazu erlitten AKI-Patienten in der vorliegenden Studie häufiger kompliziertere periprozedurale Verläufe. So wurde Patienten mit AKI ohne vorbestehende CKD eine signifikant höhere Anzahl an Clip-Devices implantiert (OR 2,72; 95%-KI: 1,46-5,05; $p=0,0015$). Zusätzlich verbrachten AKI-Patienten durchschnittlich mehr Tage auf der Intensivstation (4,1 Tage bei AKI vs. 1,2 Tage bei NKF; OR 1,25; $p=0,01$). Ein sogar über 23-fach erhöhtes AKI-Risiko bestand bei prozeduralen Komplikationen (15,8 % bei AOC vs. 0,8 % bei NKF; OR 23,25; $p=0,0079$), welche sich dadurch als stärkste Prädiktoren einer AKI herausstellten. Auch diese Faktoren lassen auf prozedurale hämodynamische Instabilität schließen, die u.a. zu einer Hypoperfusion der Nieren führen kann (Tonchev *et al.* 2020).

Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Atherosklerose, die die Autoregulation der Nieren einschränken, aber auch eine hochgradige MI mit geringem Schlagvolumen, prädisponieren zusätzlich für renale Hypoperfusion (Abuelo 2007, Tonchev *et al.* 2020). Da das typische TEER-Patientenkollektiv eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren aufweist, kann daher von einer erhöhten Vulnerabilität dieser Patientengruppe für die Entwicklung einer AKI durch hämodynamische Schwankungen ausgegangen werden.

5.3 Therapeutische Konsequenzen der Risikofaktoren

Wie die obige Zusammenfassung der Studienlage und der erhobenen Daten zeigt, gibt es eine Vielzahl von Faktoren, die die Entstehung einer AKI begünstigen können. Insbesondere Vorerkrankungen der Niere und des kardiovaskulären Systems sowie der Schweregrad der MI bzw. Herzinsuffizienz prädisponieren für das Auftreten eines postinterventionellen AKI, weshalb eine detaillierte Anamnese der Patienten essenziell ist.

Bereits im Vorfeld des Eingriffes sollte eine kritische Selektion der Patienten mit Blick auf den individuellen Benefit erfolgen und AKI-Risikofaktoren in der Entscheidung berücksichtigt werden. Wichtig ist dabei eine Abwägung des Mortalitätsrisikos und der durch den Eingriff möglicherweise verbesserten Lebensqualität, da insbesondere Patienten mit hoher Symptomlast subjektiv von der Intervention profitieren können.

Da eine Behandlung mittels TEER insbesondere bei älteren Patienten mit hohem Operationsrisiko und damit schwerwiegenden Vorerkrankungen zum Einsatz kommt, weisen viele dieser Patienten eine Reihe an Risikofaktoren auf. Aufgrund des zusätzlich erhöhten AKI-Risikos bei intrainerventioneller hämodynamischer Instabilität gilt es, die hämodynamische Stabilität während der Prozedur zu optimieren und somit eine adäquate Perfusion der Nieren zu gewährleisten. Zudem sollte vor allem bei Implantation mehrerer Clip-Devices oder bei Auftreten periinterventioneller Komplikationen, aber auch bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, wie einem NYHA-Stadium IV oder einer hochgradigen MI, postinterventionell ein engmaschigeres Monitoring durchgeführt werden.

Im Hinblick auf das signifikant schlechtere Überleben bei postinterventioneller AKI ist es demnach von großer Wichtigkeit, Patienten mit einem erhöhten AKI-Risiko zu

identifizieren und ihre Nierenfunktion engmaschig zu kontrollieren, um eine AKI zu verhindern bzw. frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

5.4 Limitationen

Bei Betrachtung der Ergebnisse muss bedacht werden, dass es sich um eine retrospektive Studie aus einem Behandlungszentrum handelt und die Ergebnisse daher nicht auf andere Patientenkollektive übertragen und keine generalisierenden Aussagen getroffen werden können. Aufgrund fehlender Daten zu AKI- und CKD-Kriterien (n=93), FMR (n=7) und Prozedurerfolg bzw. aufgrund fehlgeschlagener Prozedur (n=98) oder noch nicht erreichtem 6-monatigem Follow-Up (n=19) wurden zudem einige Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, wodurch sich die Größe des Patientenkollektivs erheblich verringerte. Des Weiteren wurden echokardiographische Daten nicht durch ein unabhängiges *Core Lab* erhoben, wodurch nicht von einer standardisierten Qualität der erhobenen Daten auszugehen und eine Variabilität der Ergebnisse möglich ist.

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten sollten daher grundsätzlich nur als Hypothesen-generierende Ergebnisse betrachtet werden, deren Validierung durch weitere, größere und prospektive (idealerweise randomisiert-kontrollierte) Studien erforderlich ist.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von akuter (AKI) und chronischer Niereninsuffizienz (CKD) auf den Akut- und Langzeitverlauf nach TEER-Implantation zu untersuchen. Sowohl akute auf chronische Niereninsuffizienz (AOC) als auch isolierte CKD waren dabei mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert. Patienten mit AOC wiesen die höchste Mortalitätsrate auf. Das Erreichen des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod oder Rehospitalisierung war mit dem Vorliegen einer CKD assoziiert. Hinsichtlich des erhöhten Mortalitätsrisikos bei Patienten mit AKI kommt dem Erkennen von Risikofaktoren der AKI eine hohe Bedeutung zu. Insbesondere die Schwere der vorliegenden Mitral- und Herzinsuffizienz sowie periprozedurale Parameter, die auf hämodynamische Instabilität während der Intervention mit daraus resultierender Hypoperfusion der Nieren hindeuten, stellten sich in dieser Arbeit als Prädiktoren der AKI heraus. Daher ist eine kritische und individuelle Indikationsstellung für TEER-Interventionen und ein engmaschiges intra- und postinterventionelles Monitoring der Patienten mit erhöhtem AKI-Risiko essenziell.

The aim of this study was to investigate the impact of acute (AKI) and chronic kidney disease (CKD) on the acute and long-term outcome after TEER implantation. Both acute on chronic kidney disease (AOC) as well as CKD were associated with a significantly increased mortality. The highest mortality rate with seen in patients with AOC. The combined endpoint consisting of death or re-hospitalisation was associated with the presence of CKD. Considering the elevated risk of mortality in AKI patients, it is crucial to identify risk factors for the development of AKI. In particular the severity of mitral regurgitation and heart failure, as well as periprocedural parameters that indicate haemodynamic instability resulting in hypoperfusion of the kidneys, proved to be predictive of AKI. A critical and individualised indication for TEER interventions as well as close intra- and postprocedural monitoring of patients with an increased risk of AKI are therefore essential.

7 Literaturverzeichnis

- Abuelo J. G. (2007) Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *New England Journal of Medicine* 357: 797-805.
- Ad N., Holmes S. D., Patel J., Pritchard G., Shuman D. J., Halpin L. (2016) Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery* 102: 573-579.
- American Thoracic Society (2002) ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166: 111-117.
- Angermann C. E., Baumgartner H., Becher H., Bocksch W., Buck T., Daniel W. G., Ekinci O., Engberding R., Fateh-Moghadam S., Fehske W., Flachskampf F. A., Franke A., Gerecke B., Ghanem A., Goldschmidt H. J., Hayes T., Hoffmann R., Klues H. G., Kuntz-Hehner S., Lambertz H., Lethen H., Mohr-Kahaly S., Mügge A., Nixdorff U., Redel D. A., Reibis R. K., Reith S., Schwammenthal E., Spes C., Stypmann J., Tiemann K., Voelker W., Völler H., Voigt J. U., von Bibra H. (2011) *Praxis der Echokardiografie*, 3., überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 319-346. [Online im Internet.] URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-13410>.
- Antunes M. J. (2010) The EuroSCORE — 10 years later. Time to change? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 37: 253-254.
- Asgar A. W., Mack M. J., Stone G. W. (2015) Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure: Pathophysiology, Prognosis, and Therapeutic Considerations. *Journal of the American College of Cardiology* 65: 1231-1248.
- Bagur R., Webb J. G., Nietlispach F., Dumont E., De Larocheilière R., Doyle D., Masson J.-B., Gutiérrez M. J., Clavel M.-A., Bertrand O. F., Pibarot P., Rodés-Cabau J. (2010) Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European heart journal* 31: 865-874.
- Baumgartner H., Falk V., Bax J. J., De Bonis M., Hamm C., Holm P. J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J. L., Group E. S. D. (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 38: 2739-2791.
- Baumgartner H., Rosenhek R., Bonis M. D. (2018) *Mitral regurgitation*. ESC CardioMed. Oxford University Press.

- Beige J., Kreutz R., Rothermund L. (2007) Akutes Nierenversagen: Pathophysiologie und klinisches Management. Dtsch Med Wochenschr 132: 2569-2578.
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J. A., Mehta R. L., Palevsky P., Acute Dialysis Quality Initiative w. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care (London, England) 8: R204-R212.
- Bienholz A., Kribben A. (2013) KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. Der Nephrologe 8: 247-251.
- Boekstegers P., Hausleiter J., Baldus S., Von Bardeleben R. S., Beucher H., Butter C., Franzen O., Hoffmann R., Ince H., Kuck K. H., Rudolph V., Schäfer U., Schillinger W., Wunderlich N. (2013) Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren: Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardi. Kardiologe 7: 91-104.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2, [Online im Internet.] URL: www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de.
- Carpentier A. (1983) Cardiac valve surgery—the “French correction”. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 86: 323-337.
- Chakravarty T., Makar M., Patel D., Oakley L., Yoon S. H., Stegic J., Singh S., Skaf S., Nakamura M., Makkar R. R. (2020) Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip G4 System. JACC: Cardiovascular Interventions 13: 2402-2414.
- Chen T. K., Knicely D. H., Grams M. E. (2019) Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA 322: 1294-1304.
- Coutinho G. F., Antunes M. J. (2017) Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: Surgical approach, patient selection and long-term outcomes. Heart 103: 1663-1669.
- D'Ascenzo F., Moretti C., Salizzoni S., Bollati M., D'Amico M., Ballocca F., Giordana F., Barbanti M., Ussia G. P., Brambilla N., Bedogni F., Biondi Zoccai G., Tamburino C., Gaita F., Sheiban I. (2013) 30 days and midterm outcomes of patients undergoing percutaneous replacement of aortic valve according to their renal function: A multicenter study. International Journal of Cardiology 167: 1514-1518.
- David T. E., Armstrong S., Sun Z., Daniel L. (1993) Late results of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. The Annals of Thoracic Surgery 56: 7-14.

- De Bonis M., Alfieri O. (2010) The edge-to-edge technique for mitral valve repair. HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia 2: 7-17.
- De Bonis M., Alfieri O., Dalrymple-Hay M., Del Forno B., Dulguerov F., Dreyfus G. (2017) Mitral Valve Repair in Degenerative Mitral Regurgitation: State of the Art. Progress in Cardiovascular Diseases 60: 386-393.
- de Silva R., Nikitin N. P., Witte K. K. A., Rigby A. S., Goode K., Bhandari S., Clark A. L., Cleland J. G. F. (2005) Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. European Heart Journal 27: 569-581.
- Delling F. N., Vasan R. S. (2014) Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. Circulation 129: 2158-2170.
- Detaint D., Messika-Zeitoun D., Avierinos J.-F., Scott C., Chen H., Burnett J. C., Enriquez-Sarano M. (2005) B-Type Natriuretic Peptide in Organic Mitral Regurgitation. Circulation 111: 2391-2397.
- Deuschl F., Schofer N., Lubos E., Blankenberg S., Schafer U. (2016) Critical evaluation of the MitraClip system in the management of mitral regurgitation. Vasc Health Risk Manag 12: 1-8.
- Dörr M., Lehnert K., Wachter R. (2014) DZHK-SOP-K-04: 6-Minuten-Gehtest (6MWT) [Online im Internet.] URL: https://dzhk.de/fileadmin/user_upload/DZHK-SOP-K-04-6MWT_V1.0.pdf [Stand: 30.09.2019].
- Drawz P., Rahman M. (2015) Chronic Kidney Disease. Annals of Internal Medicine 162: ITC1-ITC16.
- Dries D. L., Exner D. V., Domanski M. J., Greenberg B., Stevenson L. W. (2000) The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. Journal of the American College of Cardiology 35: 681-689.
- Druml W. (2003) Die Niere im akuten Nierenversagen: Vom Opfer zum Täter. Intensivmedizin und Notfallmedizin 40: 356-360.
- Druml W. (2010) Akutes Nierenversagen. Intensivmedizin und Notfallmedizin 47: 417-421.
- Elhmidi Y., Bleiziffer S., Deutsch M.-A., Krane M., Mazzitelli D., Lange R., Piazza N. (2014) Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Incidence, predictors and impact on mortality. Archives of Cardiovascular Diseases 107: 133-139.
- Enriquez-Sarano M., Akins C. W., Vahanian A. (2009) Mitral regurgitation. The Lancet 373: 1382-1394.

- Estévez-Loureiro R., Settergren M., Pighi M., Winter R., D'Allara G., Jacobsen P., Sondergaard L., Cheung G., Ghione M., Ihlemann N., Moat N. E., Price S., Rosenberg T. S., Di Mario C., Franzen O. (2015) Effect of advanced chronic kidney disease in clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with MitraClip system. *International Journal of Cardiology* 198: 75-80.
- Fedak P. W. M., McCarthy P. M., Bonow R. O. (2008) Evolving Concepts and Technologies in Mitral Valve Repair. *Circulation* 117: 963-974.
- Feldkamp T., Bienholz A., Kribben A. (2011) Akutes Nierenversagen. *Der Nephrologe* 6: 113-119.
- Feldman T., Foster E., Glower D. D., Kar S., Rinaldi M. J., Fail P. S., Smalling R. W., Siegel R., Rose G. A., Engeron E., Loghini C., Trento A., Skipper E. R., Fudge T., Letsou G. V., Massaro J. M., Mauri L. (2011) Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* 364: 1395-1406.
- Feldman T., Kar S., Elmariah S., Smart S. C., Trento A., Siegel R. J., Apruzzese P., Fail P., Rinaldi M. J., Smalling R. W., Hermiller J. B., Heimansohn D., Gray W. A., Grayburn P. A., Mack M. J., Lim D. S., Ailawadi G., Herrmann H. C., Acker M. A., Silvestry F. E., Foster E., Wang A., Glower D. D., Mauri L. (2015) Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology* 66: 2844-2854.
- Feldman T., Wasserman H. S., Herrmann H. C., Gray W., Block P. C., Whitlow P., St. Goar F., Rodriguez L., Silvestry F., Schwartz A., Sanborn T. A., Condado J. A., Foster E. (2005) Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique: Six-Month Results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 46: 2134-2140.
- Foster E., Wasserman H. S., Gray W., Homma S., Di Tullio M. R., Rodriguez L., Stewart W. J., Whitlow P., Block P., Martin R., Merlino J., Herrmann H. C., Wieggers S. E., Silvestry F. E., Hamilton A., Zunamon A., Kraybill K., Gerber I. L., Weeks S. G., Zhang Y., Feldman T. (2007) Quantitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in a Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair. *The American Journal of Cardiology* 100: 1577-1583.
- Frerker C., Schmidt T., Kreidel F., Schlüter M., Kuck K. H. (2015) Mitralklappeninterventionen: Wo stehen wir? *Herz* 40: 752-758.
- Gaut J. P., Liapis H. (2020) Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review. *Clinical Kidney Journal* 14: 526-536.
- Gibson P. H., Croal B. L., Cuthbertson B. H., Chiwara M., Scott A. E., Buchan K. G., El-Shafei H., Gibson G., Jeffrey R. R., Hillis G. S. (2008) The relationship between renal function and outcome from heart valve surgery. *American Heart Journal* 156: 893-899.

- Girndt M., Trocchi P., Scheidt-Nave C., Markau S., Stang A. (2016) Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. *Dtsch Arztebl International* 113: 85-91.
- Glomer Donald D. (2012) Surgical Approaches to Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 60: 1315-1322.
- Go A. S., Chertow G. M., Fan D., McCulloch C. E., Hsu C.-y. (2004) Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine* 351: 1296-1305.
- Hillege H. L., Girbes A. R. J., Kam P. J. d., Boomsma F., Zeeuw D. d., Charlesworth A., Hampton J. R., Veldhuisen D. J. v. (2000) Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 102: 203-210.
- Iliadis C., Baldus S., Kalbacher D., Boekstegers P., Schillinger W., Ouarrak T., Zahn R., Butter C., Zuern C. S., von Bardeleben R. S., Senges J., Bekeredjian R., Eggebrecht H., Pfister R. (2020) Impact of left atrial diameter on outcome in patients undergoing edge-to-edge mitral valve repair: results from the German TRAnscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) registry. *European Journal of Heart Failure* n/a.
- lung B., Baron G., Butchart E. G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O. W., Tornos P., Vanoverschelde J.-L., Vermeer F., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A. (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 24: 1231-1243.
- Kalbacher D., Daubmann A., Tigges E., Hünlich M., Wiese S., Conradi L., Schirmer J., Beuthner B. E., Reichenspurner H., Wegscheider K., Danner B. C., Tichelbäcker T., Hasenfuß G., Schäfer U., Blankenberg S., Puls M., Schillinger W., Lubos E. (2020) Impact of pre- and post-procedural renal dysfunction on long-term outcomes in patients undergoing MitraClip implantation: A retrospective analysis from two German high-volume centres. *International Journal of Cardiology* 300: 87-92.
- Kaneko H., Neuss M., Schau T., Weissenborn J., Butter C. (2017) Interaction between renal function and percutaneous edge-to-edge mitral valve repair using MitraClip. *Journal of Cardiology* 69: 476-482.
- Karkouti K., Wijeyesundera Duminda N., Yau Terrence M., Callum Jeannie L., Cheng Davy C., Crowther M., Dupuis J.-Y., Fremes Stephen E., Kent B., Laflamme C., Lamy A., Legare J.-F., Mazer C. D., McCluskey Stuart A., Rubens Fraser D., Sawchuk C., Beattie W. S. (2009) Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Circulation* 119: 495-502.
- Kelkar A. A., Spertus J., Pang P., Pierson R. F., Cody R. J., Pina I. L., Hernandez A., Butler J. (2016) Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 4: 165-175.
- Kellum J. A., Lameire N., for the K. A. K. I. G. W. G. (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care* 17: 204.

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 3: 1-150.
- Koell B., Kalbacher D., Lubos E. (2021) Current devices and interventions in mitral regurgitation. *Herz* 46: 419-428.
- Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. (2005) Acute renal failure. *The Lancet* 365: 417-430.
- Lameire N. H., Bagga A., Cruz D., De Maeseneer J., Endre Z., Kellum J. A., Liu K. D., Mehta R. L., Pannu N., Van Biesen W., Vanholder R. (2013) Acute kidney injury: an increasing global concern. *The Lancet* 382: 170-179.
- Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Popescu B. A., Edvardsen T., Pierard L. A., Badano L., Zamorano J. L., Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I. (2013) Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14: 611-44.
- Levey A. S., Coresh J. (2012) Chronic kidney disease. *The Lancet* 379: 165-180.
- Levey A. S., Coresh J., Balk E., Kausz A. T., Levin A., Steffes M. W., Hogg R. J., Perrone R. D., Lau J., Eknoyan G. (2003) National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine* 139: 137-147.
- Loef B. G., Epema A. H., Smilde T. D., Henning R. H., Ebels T., Navis G., Stegeman C. A. (2005) Immediate Postoperative Renal Function Deterioration in Cardiac Surgical Patients Predicts In-Hospital Mortality and Long-Term Survival. *Journal of the American Society of Nephrology* 16: 195.
- Lopes J. A., Jorge S. (2013) The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clinical kidney journal* 6: 8-14.
- Lubos E., Schlüter M., Vettorazzi E., Goldmann B., Lubs D., Schirmer J., Treede H., Reichenspurner H., Blankenberg S., Baldus S., Rudolph V. (2014) MitraClip Therapy in Surgical High-Risk Patients: Identification of Echocardiographic Variables Affecting Acute Procedural Outcome. *JACC: Cardiovascular Interventions* 7: 394-402.
- Luchner A., Behrens G., Stritzke J., Markus M., Stark K., Peters A., Meisinger C., Leitzmann M., Hense H.-W., Schunkert H., Heid I. M. (2013) Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European Journal of Heart Failure* 15: 859-867.
- Maisano F., Franzen O., Baldus S., Schäfer U., Hausleiter J., Butter C., Ussia G. P., Sievert H., Richardt G., Widder J. D., Moccetti T., Schillinger W. (2013) Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year

results from the ACCESS-EU, A prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the Mitraclip therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology*.

- Marchena E. d., Badiye A., Robalino G., Juntila J., Atapattu S., Nakamura M., Canniere D. D., Salerno T. (2011) Respective Prevalence of the Different Carpentier Classes of Mitral Regurgitation: A Stepping Stone for Future Therapeutic Research and Development. *Journal of Cardiac Surgery* 26: 385-392.
- McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J. G. F., Coats A. J. S., Crespo-Leiro M. G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E. A., Lainscak M., Lam C. S. P., Lyon A. R., McMurray J. J. V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G. M. C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A., Group E. S. D. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 42: 3599-3726.
- McMurray J. J., Stewart S. (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83: 596.
- Metzler B., Winkler B. (2012) SYNTAX, STS and EuroSCORE – How good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost* 108: 1065-1071.
- Mirabel M., lung B., Baron G., Messika-Zeitoun D., Détaint D., Vanoverschelde J.-L., Butchart E. G., Ravaud P., Vahanian A. (2007) What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal* 28: 1358-1365.
- Mosterd A., Hoes A. W. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93: 1137.
- Nashef S. A., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R. (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16: 9-13.
- Neuen B. L., Vaduganathan M., Claggett B. L., Beldhuis I., Myhre P., Desai A. S., Skali H., Mc Causland F. R., McGrath M., Anand I., Zile M. R., Pfeffer M. A., McMurray J. J. V., Solomon S. D. (2025) Natriuretic Peptides, Kidney Function, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 13: 28-39.
- Nickenig G., Estevez-Loureiro R., Franzen O., Tamburino C., Vanderheyden M., Lüscher T. F., Moat N., Price S., Dall'Ara G., Winter R., Corti R., Grasso C., Snow T. M., Jeger R., Blankenberg S., Settergren M., Tiroch K., Balzer J., Petronio A. S., Büttner H.-J., Etti F., Sievert H., Fiorino M. G., Claeys M.,

- Ussia G. P., Baumgartner H., Scandura S., Alamgir F., Keshavarzi F., Colombo A., Maisano F., Ebel H., Aruta P., Lubos E., Plicht B., Schueler R., Pighi M., Di Mario C. (2014) Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair: In-Hospital Results and 1-Year Follow-Up of 628 Patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 64: 875-884.
- Nickenig G., Mohr F. W., Kelm M., Kuck K.-H., Boekstegers P., Hausleiter J., Schillinger W., Brachmann J., Lange R., Reichenspurner H. (2013) Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe* 7: 76-90.
- Nishimura R. A., Bonow R. O. (2018) Percutaneous Repair of Secondary Mitral Regurgitation — A Tale of Two Trials. *New England Journal of Medicine* 379: 2374-2376.
- Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O., Carabello B. A., Erwin J. P., 3rd, Guyton R. A., O’Gara P. T., Ruiz C. E., Skubas N. J., Sorajja P., Sundt T. M., 3rd, Thomas J. D., Anderson J. L., Halperin J. L., Albert N. M., Bozkurt B., Brindis R. G., Creager M. A., Curtis L. H., DeMets D., Guyton R. A., Hochman J. S., Kovacs R. J., Ohman E. M., Pressler S. J., Sellke F. W., Shen W. K., Stevenson W. G., Yancy C. W., American College of C., American College of Cardiology/American Heart A., American Heart A. (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148: e1-e132.
- Nishimura R. A., Vahanian A., Eleid M. F., Mack M. J. (2016) Mitral valve disease - Current management and future challenges. *The Lancet* 387: 1324-1334.
- Nkomo V. T., Gardin J. M., Skelton T. N., Gottdiener J. S., Scott C. G., Enriquez-Sarano M. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 368: 1005-1011.
- Obadia J.-F., Messika-Zeitoun D., Leurent G., Iung B., Bonnet G., Piriou N., Lefèvre T., Piot C., Rouleau F., Carrié D., Nejjari M., Ohlmann P., Leclercq F., Saint Etienne C., Teiger E., Leroux L., Karam N., Michel N., Gilard M., Donal E., Trochu J.-N., Cormier B., Armoiry X., Boutitie F., Maucort-Boulch D., Barnel C., Samson G., Guerin P., Vahanian A., Mewton N. (2018) Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine* 379: 2297-2306.
- Ohno Y., Attizzani G. F., Capodanno D., Barbanti M., Cannata S., Dipasqua F., Imme S., Ministeri M., Caggegi A., Pistritto A., Chiaranda M., Ronsivalle G., Giaquinta S., Mangiafico S., Scandura S., Capranzano P., Tamburino C., Grasso C. (2016) Impact of chronic kidney disease on outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: insights from the GRASP registry. *EuroIntervention* 11: e1649-e1657.

- Parikh P. B., Jeremias A., Naidu S. S., Brener S. J., Lima F., Shlofmitz R. A., Pappas T., Marzo K. P., Gruberg L. (2012) Impact of severity of renal dysfunction on determinants of in-hospital mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 80: 352-357.
- Patel A. D., Ibrahim M., Swaminathan R. V., Minhas I. U., Kim L. K., Venkatesh P., Feldman D. N., Minutello R. M., Bergman G. W., Wong S. C., Singh H. S. (2017) Five-year mortality outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 89: E124-E132.
- Pfannmüller B., Borger M. A. (2018) Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte. *Dtsch Arztebl International* 115: 4.
- Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., Cooney M.-T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M. S., Hobbs F. D. R., Løchen M.-L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D. J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H. B., van Dis I., Verschuren W. M. M., Binno S., Group E. S. D. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 37: 2315-2381.
- Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. F., Coats A. J. S., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V.-P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M. C., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P., Members A. T. F., Reviewers D. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 18: 891-975.
- Praz F., Spargias K., Chrissoheris M., Büllsfeld L., Nickenig G., Deuschl F., Schueler R., Fam N. P., Moss R., Makar M., Boone R., Edwards J., Moschovitis A., Kar S., Webb J., Schäfer U., Feldman T., Windecker S. (2017) Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *The Lancet* 390: 773-780.
- Puls M., Lubos E., Boekstegers P., von Bardeleben R. S., Ouarrak T., Butter C., Zuern C. S., Bekeredjian R., Sievert H., Nickenig G., Eggebrecht H., Senges J., Schillinger W. (2015) One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European Heart Journal* 37: 703-712.
- Puskas J. D., Kilgo P. D., Thourani V. H., Lattouf O. M., Chen E., Vega J. D., Cooper W., Guyton R. A., Halkos M. (2012) The Society of Thoracic

Surgeons 30-Day Predicted Risk of Mortality Score Also Predicts Long-Term Survival. *The Annals of Thoracic Surgery* 93: 26-35.

Rangaswami J., Bhalla V., Blair J. E. A., Chang T. I., Costa S., Lentine K. L., Lerma E. V., Mezue K., Molitch M., Mullens W., Ronco C., Tang W. H. W., McCullough P. A. (2019) Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 139: e840-e878.

Rassaf T., Balzer J., Rammos C., Zeus T., Hellhammer K., Hall S. v., Wagstaff R., Kelm M. (2015) Influence of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system on renal function in patients with severe mitral regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 85: 899-903.

Rector T. S., Cohn J. N. (1992) Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *American Heart Journal* 124: 1017-1025.

Rihal C., S., Textor S., C., Grill D., E., Berger P., B., Ting H., H., Best P., J., Singh M., Bell M., R., Barsness G., W., Verghese M., Garratt K., N., Holmes D., R. (2002) Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 105: 2259-2264.

Roques F., Michel P., Goldstone A. R., Nashef S. A. (2003) The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24: 881-2.

Rosner M. H., Okusa M. D. (2006) Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 1: 19 LP-32.

Schlitt A., Lubos E., Guha M., Hegeler-Molkewehrum C., Sudau M., Schmidt H. (2017) Die Nachsorge von Patienten nach MitraClip®-Implantation. *Herz* 42: 176-185.

Schueler R., Nickenig G., May A. E., Schillinger W., Bekerredjian R., Ouarrak T., Schofer J., Hehrlein C., Sievert H., Boekstegers P., Lubos E., Hoffmann R., Baldus S., Senges J., Hammerstingl C. (2016) Predictors for short-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve interventions: analysis of 778 prospective patients from the German TRAMI registry focusing on baseline renal function. *EuroIntervention* 12: 508-514.

Séguéla P.-E., Houyel L., Acar P. (2011) Congenital malformations of the mitral valve. *Archives of Cardiovascular Diseases* 104: 465-479.

Shah T., Zhong M., Minutello R. M. (2019) Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Cardiology in Review* 27.

Sitter T., Lederer S. R., Schiffel H. (2002) Diagnostik des akuten Nierenversagens. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 33-37.

- Spieker M., Hellhammer K., Katsianos S., Wiora J., Zeus T., Horn P., Kelm M., Westenfeld R. (2018) Effect of Acute Kidney Injury After Percutaneous Mitral Valve Repair on Outcome. *American Journal of Cardiology* 122: 316-322.
- Statistisches Bundesamt (2019) Bevölkerung im Wandel. Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausbesprechung, Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, [Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebroschuere-bevoelkerung.pdf?blob=publicationFile> [Stand: 24.03.2024].
- Stone G. W., Lindenfeld J., Abraham W. T., Kar S., Lim D. S., Mishell J. M., Whisenant B., Grayburn P. A., Rinaldi M., Kapadia S. R., Rajagopal V., Sarembock I. J., Brieke A., Marx S. O., Cohen D. J., Weissman N. J., Mack M. J. (2018) Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 379: 2307-2318.
- Sutton T. M., Stewart R. A. H., Gerber I. L., West T. M., Richards A. M., Yandle T. G., Kerr A. J. (2003) Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 41: 2280-2287.
- Taramasso M., Latib A., Denti P., Candreva A., Buzzatti N., Giannini F., La Canna G., Colombo A., Alfieri O., Maisano F. (2013) Acute kidney injury following MitraClip implantation in high risk patients: Incidence, predictive factors and prognostic value. *International Journal of Cardiology* 169: e24-e25.
- Tonchev I., Heberman D., Peretz A., Medvedovsky A. T., Gotsman I., Rashi Y., Poles L., Goland S., Perlman G. Y., Danenberg H. D., Beeri R., Shuvy M. (2020) Acute kidney injury after MitraClip implantation in patients with severe mitral regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* n/a.
- Tsai T. T., Patel U. D., Chang T. I., Kennedy K. F., Masoudi F. A., Matheny M. E., Kosiborod M., Amin A. P., Messenger J. C., Rumsfeld J. S., Spertus J. A. (2014) Contemporary Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions: Insights From the NCDR Cath-PCI Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* 7: 1-9.
- Uszko-Lencer N. H. M. K., Mesquita R., Janssen E., Werter C., Brunner-La Rocca H.-P., Pitta F., Wouters E. F. M., Spruit M. A. (2017) Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 240: 285-290.
- Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., Capodanno D., Conradi L., De Bonis M., De Paulis R., Delgado V., Freemantle N., Gilard M., Haugaa K. H., Jeppsson A., Jüni P., Pierard L., Prendergast B. D., Sádaba J. R., Tribouilloy C., Wojakowski W., Group E. E. S. D., Societies E. N. C. (2021) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for

the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 43: 561-632.

Visseren F. L. J., Mach F., Smulders Y. M., Carballo D., Koskinas K. C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.-M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C. H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O. H., Halvorsen S., Hobbs F. D. R., Hollander M., Jankowska E. A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K. P., van Dis I., van Gelder I. C., Wannan C., Williams B., Group E. S. D. (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* 42: 3227-3337.

Wang A., Sangli C., Lim S., Ailawadi G., Kar S., Herrmann H. C., Grayburn P., Foster E., Weissman N. J., Glower D., Feldman T. (2015) Evaluation of Renal Function Before and After Percutaneous Mitral Valve Repair. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 8: e001349.

Watson R. D., Gibbs C. R., Lip G. Y. (2000) ABC of heart failure. Clinical features and complications. *BMJ (Clinical research ed.)* 320: 236-239.

Webster A. C., Nagler E. V., Morton R. L., Masson P. (2017) Chronic Kidney Disease. *The Lancet* 389: 1238-1252.

Yoran C., Yellin E. L., Becker R. M., Gabbay S., Frater R. W., Sonnenblick E. H. (1979) Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area. *Circulation* 60: 170-176.

8 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| ACCESS | ACCESS-Europe A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe |
| AKI | Akute Niereninsuffizienz |
| AOC | Akut auf chronische Niereninsuffizienz |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BNP | Brain natriuretic peptide |
| CABG | Koronararterielle Bypass-OP |
| CKD | Chronische Nierenerkrankung |
| COAPT | Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CRT | Kardiale Resynchronisationstherapie |
| DMR | Degenerative Mitralklappeninsuffizienz |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| EROA | Effektive Regurgitationsöffnungsfläche |
| ESC | European Society of Cardiology |
| EuroSCORE | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| EVEREST | Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study |
| FMR | Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| HR | Hazard Ratio |
| KDIGO | Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| KDOQI | Kidney Disease Outcomes Quality Initiative |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |

| | |
|-----------|---|
| KI | Konfidenzintervall |
| LV | Linker Ventrikel |
| LVEDD | Linksventrikulärer endsystolischer Diameter |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Diameter |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| MI | Mitralklappeninsuffizienz |
| MITRA-FR | Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation |
| MLHFQ | Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire |
| NKF | Normal kidney function |
| NT-proBNP | N-terminal pro-brain natriuretic peptide |
| NYHA | New York Heart Association |
| OR | Odds Ratio |
| pAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | Perkutane Koronarintervention |
| PISA | Proximal Isovelocity Surface Area |
| RIFLE | Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function and End-stage kidney disease |
| STS-PROM | Society of Thoracic Surgeons Predicated Risk of Mortality |
| TAVI | Transkatheter-Aortenklappenimplantation |
| TCVT | Transcatheter Valve Treatment Sentinel Pilot Registry |
| TEER | Transcatheter Edge-to-Edge Repair |
| TMPG | Mittlerer transmitraler Druckgradient |
| TRAMI | Transcatheter Mitral Valve Interventions |

TSH

Thyrotropin

6MWT

6-Minuten-Gehtest

95%-KI

95%-Konfidenzintervall

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Tod, aufgeschlüsselt nach Niereninsuffizienz | 41 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt (Tod oder Rehospitalisierung), aufgeschlüsselt nach Niereninsuffizienz..... | 44 |

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Klassifikation der AKI nach RIFLE | 29 |
| Tabelle 2: Verteilung der Niereninsuffizienz | 32 |
| Tabelle 3: Baseline-Patientencharakteristika..... | 33 |
| Tabelle 4: Periprozedurale Daten..... | 37 |
| Tabelle 5: Follow-Up nach 12 Monaten..... | 38 |
| Tabelle 6: Follow-up nach 60 Monaten | 40 |
| Tabelle 7: Kumulative Ereignisrate (%) für den Endpunkt Tod am Ende jeden Jahres..... | 42 |
| Tabelle 8: Log-rank-Test für paarweise Vergleiche für den Endpunkt Tod | 43 |
| Tabelle 9: Hazard Ratios für den Endpunkt Tod | 43 |
| Tabelle 10: Kumulative Ereignisrate (%) für den kombinierten Endpunkt am Ende jeden Jahres..... | 45 |
| Tabelle 11: Log-rank-Test für paarweise Vergleiche für den kombinierten Endpunkt | 45 |
| Tabelle 12: Hazard Ratios für den kombinierten Endpunkt..... | 46 |
| Tabelle 13: Prädiktoren der AKI | 46 |

11 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Edith Lubos, die diese Arbeit ermöglicht hat.

Ebenso danke ich Dr. med. Daniel Kalbacher, für die hervorragende Betreuung und hilfreichen Anmerkungen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie – meinen Eltern und meiner Oma, für die finanzielle und mentale Unterstützung, die mein Studium ermöglicht haben. Meiner Schwester Paulina für die zahlreichen Stunden, in denen wir gemeinsam an unseren Doktorarbeiten geschrieben haben und für die vielen Ermutigungen.

Und schließlich möchte ich Jacqui für die liebevolle Unterstützung, Pep-Talks und Aufmunterungen danken.

12 Erklärung des Eigenanteils

Diese Dissertation wurde am Universitären Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter Betreuung von PD Dr. med. Daniel Kalbacher und Prof. Dr. med. Edith Lubos durchgeführt.

Die Datenerhebung durch mich war Teil einer bereits laufenden Datenerfassung von TEER-Patienten am Universitären Herz- und Gefäßzentrum. Gemeinsam mit zwei anderen Doktoranden führte ich den 6-Minuten-Gehtest, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire sowie Blutentnahmen für die laborchemischen Untersuchungen bei Einschluss in die Studie sowie bei den Follow-up-Untersuchungen durch. Zudem pflegte ich die erhobenen Daten in die Datenbank ein und führte telefonische Follow-up-Gespräche.

Die Durchführung der Echokardiographien und TEER-Interventionen erfolgte durch Kardiologen des Universitären Herz- und Gefäßzentrums. Die statistische Auswertung wurde durch Statistiker des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorgenommen.

Die Konzeption der Hypothesen erfolgte mit Unterstützung meines Betreuers PD Dr. Daniel Kalbacher.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst und alle verwendeten Quellen in korrekter Zitierweise vollständig angegeben zu haben.

13 Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

05.04.2025

Datum

Unterschrift