

Evaluation spezifischer renaler Biomarker
als Prädiktoren für die Mortalität
nach perkutanem Mitralklappen-Repair bei Patienten mit
hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz

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

vorgelegt von Ortlieb, Regine Melissa
aus Ulm

Gießen 2024

Evaluation spezifischer renaler Biomarker
als Prädiktoren für die Mortalität
nach perkutanem Mitralklappen-Repair bei Patienten mit
hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz

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

vorgelegt von Ortlieb, Regine Melissa
aus Ulm

Gießen 2024

**Aus der Medizinischen Klinik I, Kardiologie und Angiologie, des Fachbereichs
Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Dörr

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 26. 11. 2024

Ehrenwörtliche Erklärung

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

Ort, Datum

Unterschrift

**In Dankbarkeit
meiner Familie**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Mitralklappeninsuffizienz.....	1
1.1.1	Anatomie und Pathophysiologie.....	1
1.1.2	Epidemiologie und Ätiologie.....	3
1.1.3	Diagnostik.....	5
1.1.4	Therapie.....	7
1.1.4.1	<i>Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz</i>	7
1.1.4.2	<i>Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz</i>	8
1.1.5	Perkutaner Mitralklappenrepair.....	9
1.1.5.1	<i>MitraClip®</i>	10
1.1.6	Risikostratifizierung.....	11
1.1.7	Einfluss der Mitralinsuffizienz auf die Nierenfunktion.....	13
1.1.8	Der Einfluss der Nierenfunktion auf den perkutanen Mitralklappenrepair.....	14
1.2	Chronische Niereninsuffizienz.....	15
1.2.1	Serumkreatinin und die errechnete glomeruläre Filtrationsrate.....	15
1.2.2	Cystatin C.....	17
1.2.3	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin.....	18
2	Ziele und Fragestellung.....	19
3	Material und Methoden.....	20
3.1	Studienregister.....	20
3.2	Patientenkollektiv.....	20
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
3.3	Studienablauf.....	21
3.4	Probenentnahme und -verarbeitung.....	22
3.5	Cystatin-C-Analyse.....	23
3.6	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes-Lipocalin-Analyse.....	24

3.7	Implantation des MitraClips®	25
3.8	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel	27
3.9	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: CKD-EPI-Formel	27
3.10	Statistische Analyse	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Patientencharakteristika	29
4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	31
4.3	Ergebnisse der Biomarker Analysen.....	33
4.3.1	B-natriuretisches Peptid (BNP).....	33
4.3.2	Serumkreatinin	34
4.3.3	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate mittels MDRD-Formel.....	35
4.3.4	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate mittels CKD-EPI-Formel.....	37
4.3.5	Cystatin C.....	38
4.3.6	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin	40
4.4	Beurteilung der Parameter als Mortalitätsprädiktoren	41
5	Diskussion.....	45
5.1	Patientenselektion	45
5.2	Niereninsuffizienz.....	50
5.3	Cystatin C.....	52
5.4	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin	54
5.5	Fazit.....	57
6	Zusammenfassung.....	58
7	Summary	59
8	Publikationen	60
9	Literaturverzeichnis	61
10	Abkürzungsverzeichnis.....	75
11	Abbildungsverzeichnis.....	77

12	Tabellenverzeichnis	79
13	Anhang.....	81
13.1	Patientenaufklärung	81
14	Danksagung.....	93
15	Lebenslauf.....	94

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine der häufigsten Klappenanomalien in Europa und geht mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einher (Klein et al. 1990, Iung et al. 2019). Als Therapieoptionen standen lange nur die medikamentöse, konservative Therapie und die operative Rekonstruktion, beziehungsweise der operative Ersatz der Mitralklappe zur Verfügung. Seit einigen Jahren finden zunehmend transfemorale Mitralklappen-Reparaturverfahren den Eingang in den klinischen Alltag (Feldmann et al. 2011; Maisano et al. 2011). Für den Therapieerfolg der transfemorale Verfahren ist eine gute Patientenselektion von entscheidender Bedeutung (Stone et al. 2018). Aufgrund von fehlender Kenntnis über Prädiktoren für das Langzeitüberleben stellt diese Patientenselektion eine große Herausforderung für Kardiologen und Herzchirurgen dar.

1.1.1 Anatomie und Pathophysiologie

Die Mitralklappe (MK) besteht aus einem anterioren und einem posterioren Segel, die sichelförmig im Mitralklappenannulus verankert sind und durch den subvalvulären Apparat aufgespannt werden (siehe Abb. 1) (Asgar et al. 2015). Im physiologischen Herzzyklus koaptieren beide Segel in der Systole, um einen antegraden Auswurf zu gewährleisten und einen Rückstrom in den linken Vorhof zu vermeiden. Gleichzeitig verhindert der subvalvuläre Apparat, der aus den Papillarmuskeln und den Sehnenfäden besteht (siehe Abb. 1), das Durchschlagen der Segel in den linken Vorhof.

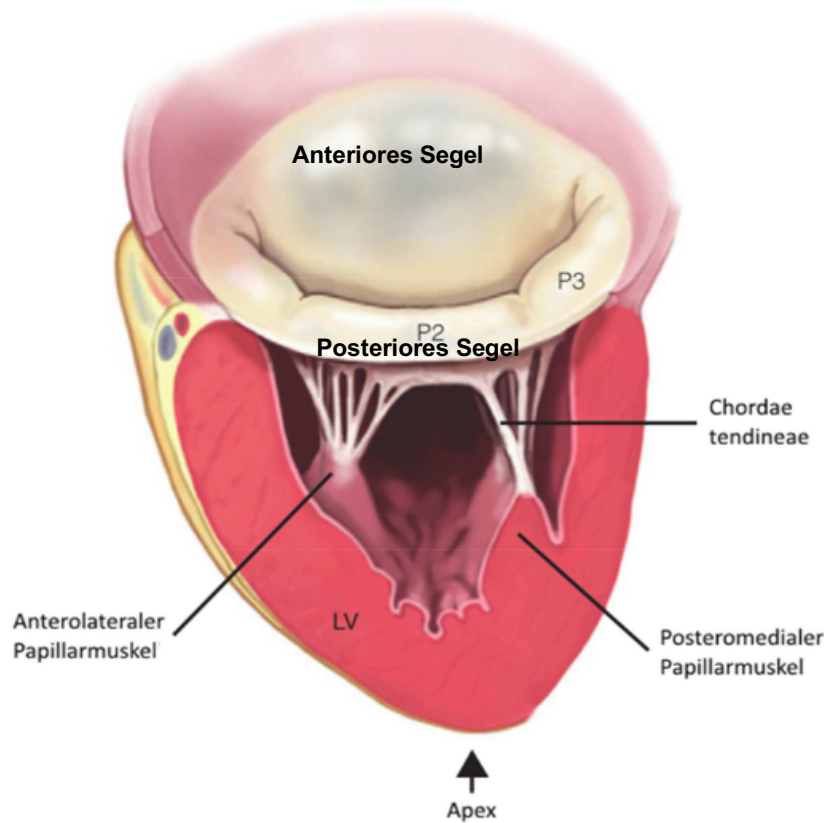


Abb. 1: Anatomie der Mitralklappe, modifiziert nach Castillo et al. (2011)

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert als pathologischer Zustand, bei dem die Mitralklappensegel unvollständig adaptieren und es dadurch zu einem retrograden Rückfluss von Blut in das linke Atrium während der Systole kommt (Enriquez-Sarano et al. 2009).

Grundsätzlich ist die MI anhand ihres Pathomechanismus in eine primäre und eine sekundäre MI zu unterteilen. Bei der primären MI liegt eine anatomische Anomalie des Klappensegels vor, die beispielsweise durch Kalzifikationen zur Versteifung der Segel und dadurch zu einem unvollständigen Klappenschluss führt. Diese kann in seltenen Fällen kongenital vorliegen, ist jedoch in den meisten Fällen erworben (siehe Tab. 1).

Bei der sekundären MI liegt eine veränderte Ventrikelgeometrie vor, wodurch die Funktion der Segel eingeschränkt wird. Die Klappenstruktur selbst ist bei der sekundären MI intakt (Bertrand et al. 2017). Eine Dilatation des linken Ventrikels führt zur Erweiterung des Mitralklappenannulus, wodurch die beiden Segel auseinandergezogen werden und in

der Systole nicht vollständig adaptieren können (Lo et al. 2019; Carpentier et al. 1983; Asgar et al. 2015).

Der Rückstrom in den linken Vorhof während der Systole führt zu einem verminderten Auswurfvolumen und somit zu einem geringeren Herzzeitvolumen. Um die Herzleistung aufrecht erhalten zu können, wird das Schlagvolumen erhöht, was eine Volumenüberladung des linken Ventrikels bedingt (Damman et al. 2007). Dieser Zustand führt langfristig zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels (Gaash et al. 1991) und geht mit einer zunehmenden Fibrotisierung (Remodelling) des Myokards und der Papillarmuskeln einher, wodurch die Koaptation der Segel weiter eingeschränkt wird (Vahanian et al. 2021).

Gleichzeitig führt der Rückstrom zu einer Volumenüberladung im linken Vorhof, wodurch dieser dilatiert wird. Durch die Dilatation kommt es sekundär zum Rückstau in die Pulmonalvenen, was Pleuraergüsse und Lungenödeme zur Folge haben kann.

Häufig tritt die sekundäre MI als konsekutive Folge einer bereits bestehenden Linksherzinsuffizienz mit erniedrigter Ejektionsfraktion auf. Durch die bereits beschriebenen, pathologischen Zustände der sekundären MI wird die linksventrikuläre Dysfunktion weiter potenziert. Es entsteht ein Circulus vitiosus. Die Symptome einer sekundären MI gleichen somit den Symptomen einer klassischen Herzinsuffizienz (Asgar et al. 2015).

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die MI ist die zweithäufigste erworbene Klappenerkrankung in Europa (Iung et al. 2019; Iung et al. 2003; Nkomo et al. 2006; Taramasso et al. 2013; Klein et al. 1990).

Häufig werden leichtgradige Mitralinsuffizienzen bei asymptomatischen Patienten zufällig in einer Echokardiografie detektiert und stellen keine Therapieindikation dar (Klein et al. 1990).

Die Einteilung der MI erfolgt, wie bereits unter 1.1.1 beschrieben, aufgrund der zugrundeliegenden Pathologie (Vahanian et al. 2021). Hierbei wird grundsätzlich zwischen der primären und der sekundären MI unterschieden. Beide Subgruppen werden wiederum anhand ihrer Klappenmobilität und ihrer ischämischen bzw. nicht ischämischen Ursache weiter unterteilt (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier (modifiziert nach Nickenig et al. 2013).

	Typ 1 (normale Segelbewegung)	Typ 2 (exzessive Segelbewegung)	Typ 3a (restriktive Segelbewegung)	Typ 1/ Typ 3b
Nicht ischämisch	Degenerativ	Degenerativ (flail leaflet)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung/ Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (systemischer Lupus erythematodes, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
	Rheumatisch (akut)			
Ischämisch		Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

Die primäre MI ist meist auf bakterielle Endokarditiden oder unzureichend therapierte rheumatische Erkrankungen zurückzuführen und tritt daher in Entwicklungsländern häufiger als in Industrieländern auf (Kingue et al. 2016; Iung et al. 2003).

Die Prävalenz der sekundären MI in Deutschland wird in der jüngeren Bevölkerung auf etwa 1–2 % geschätzt (Nickenig et al. 2013) und nimmt mit fortschreitendem Alter zu. Die Prävalenz bei Menschen über dem 75. Lebensjahr wird mit bis zu 10 % angegeben, wie in Abbildung 2 ersichtlich (Nickenig et al. 2013; Dziadzko et al. 2018).

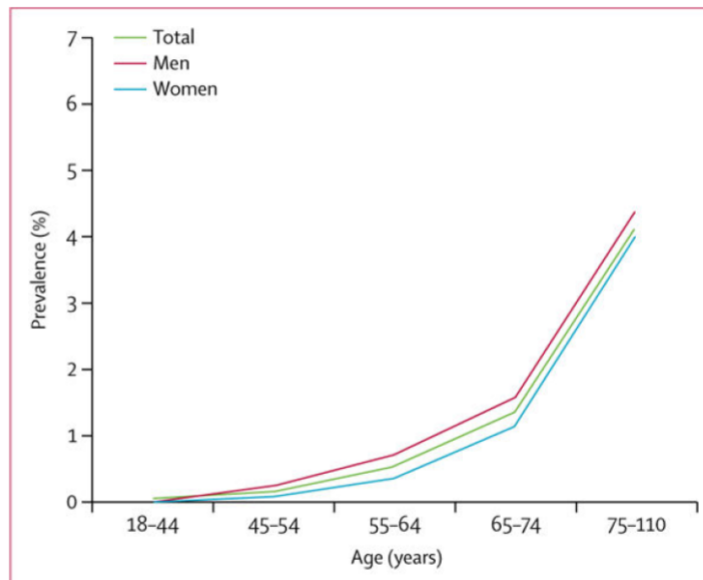


Abb. 2: Epidemiologische Kurve der Mitralklappeninsuffizienz (Dziadzko et al. 2018)

1.1.3 Diagnostik

Eine fortgeschrittene MI äußert sich durch die typischen Symptome einer Herzinsuffizienz, wie belastungsabhängige Dyspnoe, Verminderung der Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit und Schwindel (Baldus et al. 2018). Zur Objektivierung der Symptome kann die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) (siehe Tab. 2), ein 6-Minuten-Gehtest oder eine Spiroergometrie erfolgen.

Tab. 2: New York Heart Association“ (NYHA)-Klassifikation, aufgeteilt nach Stadien.

NYHA-Stadium	Definition
I	Keine Einschränkung der Belastbarkeit
II	Leichte Einschränkung der Belastbarkeit, Luftnot bei starker Belastung.
III	Starke Einschränkung der Belastbarkeit, Luftnot bei leichter Belastung
IV	Luftnot im Ruhezustand

Zur laborchemischen Diagnostik haben sich der Biomarker B-natriuretisches Peptid (Brain Natriuretic Peptide – BNP) und sein Signalpeptid NT-pro-BNP etabliert (Nickenig et al. 2013). BNP wird hauptsächlich im Myokard der Ventrikel gebildet und bei Dehnung des Myokards, beispielsweise bei einer Volumenüberlastung, in den Blutkreislauf sezerniert (Luchner et al. 2003). Aufgrund dieser Eigenschaft korreliert BNP mit dem Schweregrad und der Prognose einer MI und hat daher einen großen Stellenwert sowohl in der Diagnostik der MI, als auch in der Diagnostik der Herzinsuffizienz (Nickenig et al. 2013). Außerdem eignen sich BNP und NT-pro-BNP zur nicht invasiven Verlaufskontrolle (Boekstegers et al. 2013).

Als Goldstandard für den Nachweis einer MI und der Beurteilung des Schweregrades hat sich die Echokardiografie etabliert (Vahanian et al. 2021, Bonow et al. 2006; Cubero-Gallego et al. 2020; Quinones et al. 2020). Zur Einschätzung der Klappenmorphologie und der damit einhergehenden Beurteilung von operativen und interventionellen Therapieoptionen sollte zusätzlich eine transösophageale Echokardiografie (TEE) durchgeführt werden (Baldus et al. 2018).

Die Quantifizierung der MI kann aufgrund der komplexen Anatomie des Mitralanulus nicht direkt durch die Echokardiografie erfolgen. Daher werden zur Quantifizierung verschiedene Hilfsparameter, die in Tabelle 3 aufgeführt sind und nur mittels Farbdoppler-Echokardiografie bestimmt werden können, herangezogen (Baldus et al. 2018). Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) teilt die MI anhand dieser Hilfsparameter in drei Schweregrade ein (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Quantifizierung der Mitralinsuffizienz nach echokardiografischen Kriterien, modifiziert nach Vahanian et al. (2021) und Baldus et al. (2018).

	Leichtgradig	Mittelgradig	Schwergradig
<i>Qualitativ</i>	Kleiner Jet-Ursprung	Intermediäre Befunde	Systolische Flussumkehr in den PV „Flail leaflet“
	Kleine PISA-Zone		Große PISA
<i>Supportiv</i>	A-Wellen-Dominanz		E-Wellen-Dominanz PV > 1,5m/s
	Normale LV-/LA-Größe	LA und LV vergrößert	LA (> 48ml/m ²) und LV dilatiert
<i>Qualitativ</i>			
VC (mm)	< 3	3–6,9	≥ 7
EROA (mm ²)	PMI < 20	20–39	≥ 40
	SMI < 1	-	
RegVol (ml)	PMI < 30	30–59	≥ 60
	SMI < 15	15–59	
RegFraktion (%)	PMI < 30	30–49	≥ 50
	SMI < 15	15–49	

1.1.4 Therapie

Die Therapie der primären und sekundären MI unterscheidet sich in der Vorgehensweise. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Therapieoptionen der beiden Formen anhand der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC/ EACTS) erläutert (Vahanian et al. 2021).

1.1.4.1 Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der Wahl bei primärer MI ist die operative Rekonstruktion oder ein Klappenersatz (Diadzko et al. 2018). Klappenerhaltende Operationen werden bevorzugt, da diese mit einer geringeren perioperativen Mortalitätsrate sowie besseren Langzeitergebnissen einhergehen (Taramasso et al. 2013; Nishimura et al. 2019).

Bezüglich der Mortalitätssenkung durch medikamentöse Therapie gibt es bei der primären MI bisher keine Evidenz. Patienten mit chronischer, fortgeschrittener primärer MI mit begleitender Herzinsuffizienz sollten zusätzlich zur operativen Versorgung eine

leitliniengerechte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz erhalten (Ponikowski et al. 2016).

Bei Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko kann nach Prüfung der Durchführbarkeit auch eine interventionelle Therapie sinnvoll sein (Ponikowski et al. 2016).

1.1.4.2 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der sekundären MI basiert im Wesentlichen auf einer optimalen, leitliniengerechten, medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz (Cubero-Gallego et al. 2020). Die ESC- Leitlinie empfiehlt eine Operation oder Intervention nur bei schwerer MI mit persistierenden Symptomen trotz optimaler medikamentöser Einstellung. Daher sollte bei Persistenz der Symptome eine zeitnahe Evaluation von zusätzlichen Therapieoptionen durch ein strukturiertes Heart-Team erfolgen (Vahanian et al. 2021). Relevante Stenosen der Herzkranzgefäße sollten mittels Koronarangiografie diagnostiziert und therapiert werden, da eine Revaskularisierung bei vitalem Myokard die MI positiv beeinflussen kann (Vahanian et al. 2012; Boekstegers et al. 2013).

Die operativen Eingriffe bei der sekundären MI haben, aufgrund der eingeschränkten linksventrikuläre (LV-) Funktion und der nicht mehr vorhandenen Ventrikelgeometrie, im Vergleich zur primären MI, eine deutlich höhere Mortalitätsrate und eine ungünstigere Langzeitprognose (Vahanian et al. 2012). Daher ist bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko eine interventionelle Reparatur zu erwägen (siehe Abb. 3).

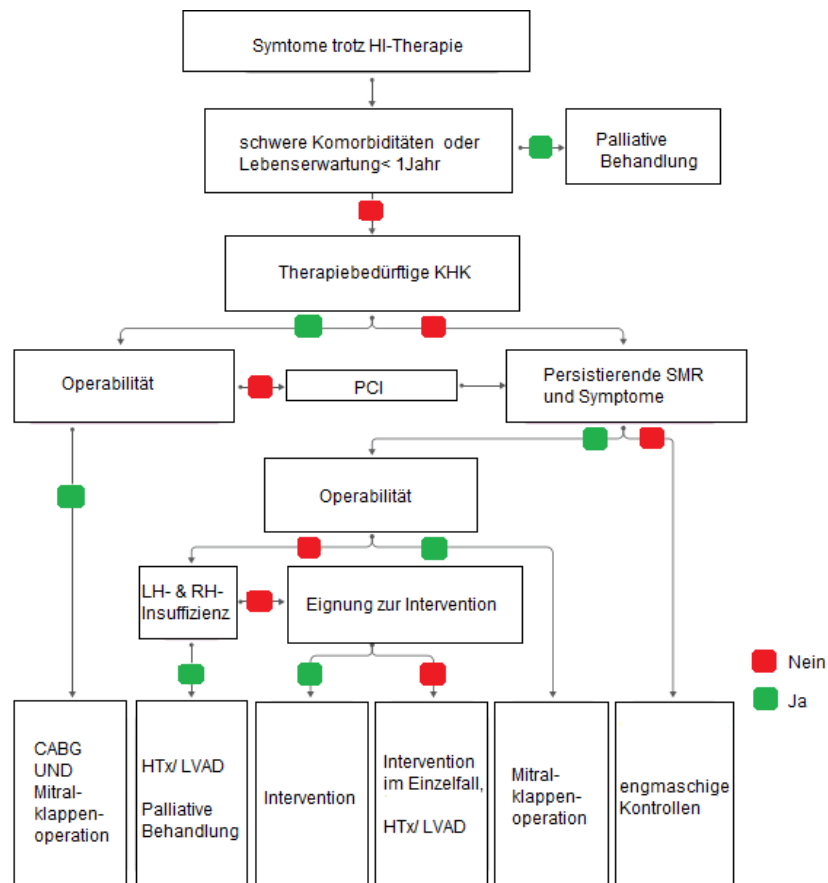


Abb. 3: Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz

HI: Herzinsuffizienz; KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane coronare Intervention; SMR: se. Mitralklappeninsuffizienz; LH: Linksherz, RH: Rechtsherz; CABG: coronary artery bypass grafting; HTx: Herztransplantation; LVAD: left ventricular assist devices, modifiziert nach (Vahanian et al. 2021)

1.1.5 Perkutaner Mitralklappenrepair

In den letzten Jahren wurden einige transfemorale, kathetergestützte Reparaturtechniken für die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz entwickelt. Diese bieten vor allem für die ältere Population mit beträchtlichen Komorbiditäten und einem hohen Operationsrisiko eine sichere Therapieoption (Feldman et al. 2015). Eine dieser Reparaturtechniken ist das Cardioband-System® der Firma Valtech Cardio, welches die bewährte offen-chirurgische Anulusraffung nachahmt. Seit 2008 steht das Verfahren des MitraClip® zur Verfügung. Dieses System beruht auf der 1991 durch Aliferi et al. beschriebenen Operationstechnik, bei der beide Mitralklappensegel in der Mitte („edge to edge“) miteinander

vernäht wurden. Daraus resultiert ein sogenanntes „double orifice“, also eine doppelte Öffnung, wodurch die Öffnungsfläche verkleinert wird, was zu einer Verringerung des Regurgitationsvolumens führt. Ein weiteres System, das auf derselben Technik beruht, ist das PASCAL® Repair System von Edwards.

Bezüglich der Langzeitergebnisse der Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (TEER) wurden zwei bedeutende randomisierte Studien veröffentlicht. Die Mitra.fr-Studie verglich erstmals das Katheter-gestützte Verfahren mit der leitliniengerechten medikamentösen Einstellung, konnte jedoch weder in der Rehospitalisierung noch in der Mortalität signifikante Unterschiede aufzeigen (Obadia et al. 2018). Die kurz darauf veröffentlichte COAPT-Studie hingegen konnte in beiden Punkten einen Vorteil des TEER gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie darstellen (Stone et al. 2018). Die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse lag u. a. in der Patientenselektion. In die COAPT-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine hochgradige MI bei noch erhaltener Ventrikelgeometrie aufwiesen, sodass durch den TEER eine hohe Regredienz des MI-Grades erreicht werden konnte. Diese Tatsache zeigt, dass eine gute Patientenselektion und adäquate Indikationsstellung von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg sind.

1.1.5.1 MitraClip®

Der MitraClip® ist eine Klammer aus Kobalt und Chrom. Der gesamte Clip ist mit einem Polyesternetz überzogen, das für eine schnellere Endothelialisierung sorgt. Der MitraClip®, wie in Abbildung 4 gezeigt, ist 15 mm lang, besitzt zwei Arme von jeweils 9 mm und hat im geschlossenen Zustand einen Durchmesser von 5 mm (Abbott Vascular Int. 2019).



Abb. 4: MitraClip™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA).

*(A) MitraClip NTR links und MitraClip XTR rechts
 (B) MitraClip-Befestigungsvorgang
 (C) Das Delivery-System. (Cubero-Gallego et al. 2020).*

1.1.6 Risikostratifizierung

Die Mitra.fr-Studie und die COAPT-Studie haben bereits gezeigt, dass der Therapievor- teil durch TEER gegenüber der medikamentösen Therapie, in Abhängigkeit des Patien- ten, stark variieren kann (Obadia et al. 2018; Stone et al. 2018). Einen zuverlässigen Prä- diktorkriterium, das identifizieren kann, welcher Patient vom TEER in Hinblick auf Symptomlin- derung und rezidivfreie Lebenszeit profitiert, gibt es bisher nicht. Die Indikationsstellung erfolgt daher als Individualentscheidung in einem Heart-Team. Da TEER bei alten Pati- enten oder Patienten mit zu hohem Operationsrisiko durchgeführt wird, sind neben dem periinterventionellen Mortalitätsrisiko auch der langfristige Überlebensvorteil und eine höhere Lebensqualität durch Symptomlinderung und Reduktion der Hospitalisierungen von erheblicher Bedeutung für die Indikationsstellung.

Zur Risikoabwägung der perioperativen Mortalität können präoperativ verschiedene Ri- sikostratifizierungsmodelle angewandt werden. In Europa werden vorrangig der

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score (EuroSCORE), die überarbeitete Version European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score II (EuroSCORE II) und der Society of Thoracic Surgeons Risk Score (STS-Score) bestimmt. Insbesondere der EuroSCORE II und der STS-Score werden in den neuen ESC-Leitlinien berücksichtigt und haben sich im klinischen Alltag zur individuellen Entscheidungsfindung von Therapien etabliert (Vahanian et al. 2021). Beide Scores sind für offen-chirurgische Eingriffe am Herzen ausgelegt und schätzen das Risiko der postoperativen 30-Tages-Mortalität nach einer Herzoperation ab. Das perioperative Mortalitätsrisiko für TEER wird dabei nicht zuverlässig abgebildet. Darüber hinaus kann eine Prognose über das Langzeitüberleben nach TEER oder das Risiko für Rehospitalisierungen nicht angegeben werden.

Der EuroSCORE II, der anhand von 18 Faktoren mit unterschiedlicher Gewichtung berechnet wird, wurde 2011 veröffentlicht und ist die überarbeitete Form des EuroSCORE. Einzelne Faktoren werden im Vergleich zum EuroSCORE genauer differenziert. So erfolgt die Einbeziehung der Nierenfunktion anhand der altersabhängigen Kreatinin-Clearance, die Art des Eingriffs wird spezifiziert und verschiedene Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus und eingeschränkte Mobilität, werden zusätzlich einbezogen (Nashef et al. 2012). Der EuroSCORE II ist aktuell in Europa der Goldstandard zur Risikoabschätzung für kardiochirurgische Operationen. Studien zeigen jedoch, dass er das eigentliche Operationsrisiko überschätzt (Gogbashian et al. 2004).

Der 2007 veröffentlichte Society of Thoracic Surgeons Risk Score (STS-Score) ist ebenfalls ein Score zur Einschätzung der postoperativen Mortalität und Morbidität und kann auf jede offene herzchirurgische Operation angewendet werden. Im Gegensatz zum EuroSCORE II berechnet er nicht nur das Mortalitätsrisiko, sondern unter Einbeziehung von detaillierteren Angaben die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von postoperativen Komplikationen (Kofler et al. 2018). Das durch den STS-Score berechnete Risiko unterschätzt das tatsächliche Operationsrisiko im Gegensatz zum Euroscore II.

In beiden Scores wird die präoperative Nierenfunktion mit einer hohen Gewichtung einbezogen und spielt bei der Risikoabwägung eine tragende Rolle.

1.1.7 Einfluss der Mitralinsuffizienz auf die Nierenfunktion

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD, chronic kidney disease) ist ein weithin bekannter Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten von kardiovaskulären Erkrankungen (Sarnak et al. 2003; Stigant et al. 2003; van Herwerden et al. 1990; Bossone et al. 2007; Jokinen et al. 2007; Samad et al. 2017).

Die bereits beschriebene zunehmende Volumenüberladung des linken Ventrikels in Verbindung mit der reduzierten Ejektionsfraktion kann zu einer verminderten Nierenperfusion und damit zu einer signifikanten Reduktion der Nierenfunktion führen (siehe Abb. 5). Bleibt dieser Zustand längerfristig erhalten, führt dies zu einem prärenalen Nierenversagen aufgrund einer Herzinsuffizienz, welche als kardiorenales Syndrom bezeichnet wird (Rassaf et al. 2015).

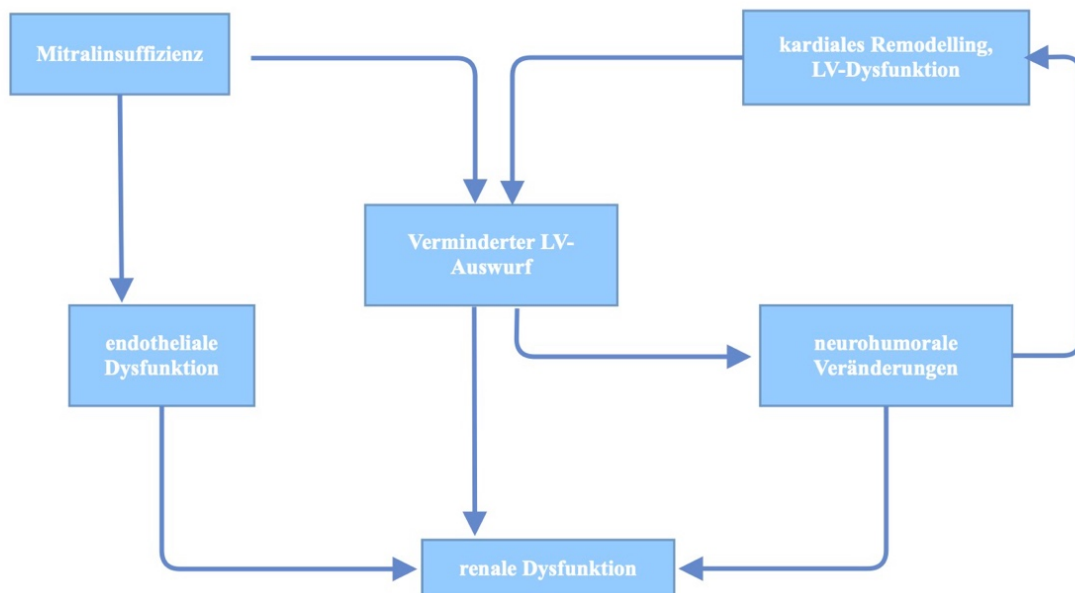


Abb. 5: Pathophysiologie der renalen Dysfunktion und Mitralinsuffizienz, modifiziert nach Lo et al. (2018)

Bei Mitralklappenoperationen zeigen sich sowohl bei perioperativen Komplikationen als auch in der Langzeitmorbidity und -mortality erhebliche Unterschiede zwischen Patienten mit erhaltener Nierenfunktion und niereninsuffizienten Patienten (Garrido-Olivares et al. 2010). Besonders gefährdet sind dialysepflichtige Patienten, deren perioperatives Mortalitätsrisiko signifikant erhöht ist. Diese Ereignisse sind möglicherweise auf die Volumenüberlastung bei Mitralklappenerkrankungen zurückzuführen (Garrido-Olivares et al. 2010).

1.1.8 Der Einfluss der Nierenfunktion auf den perkutanen Mitralklappenrepair

Wie bereits erwähnt, gibt es bisher keine zuverlässigen Prädiktoren, die den Therapieerfolg mittels TEER voraussagen können. Als ein signifikanter Risikofaktor hat sich die präinterventionelle Nierenfunktion abgezeichnet und wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Patienten mit einer vorbestehenden CKD haben eine höhere Ein-Jahres-Mortalität, eine höhere Rezidivrate und eine damit verbundene häufigere Re-Hospitalisierung nach TEER mittels MitraClip® (Ohno et al. 2016). Dabei korreliert der präinterventionelle Serumkreatininspiegel mit der Mortalitätsrate nach einem Jahr (Shah et al. 2019). Hieraus lässt sich schließen, dass die Nierenfunktion eine zentrale Rolle spielt. Jedoch ist die Nierenfunktion allein kein sicherer Prädiktor für das Therapieergebnis.

Umgekehrt hat auch der TEER einen Einfluss auf die Nierenfunktion. In einer Studie von Rassaf et al. konnte eine kurzfristige Verbesserung der Nierenfunktion nach TEER beobachtet werden. Bei TEER mittels MitraClip® konnte bei erfolgreicher Reduktion der MI um 2–3 Grade eine akute Verbesserung der Nierenfunktion aufgezeigt werden. Je ausgeprägter die Niereninsuffizienz zum Baseline-Zeitpunkt war, desto größer war die kurzfristige Verbesserung. So zeigten Patienten mit einer hochgradigen CKD (KDIGO-Stadium 3–4) eine 20-prozentige Verbesserung der CKD, während Patienten mit einer milden CKD (KDIGO-Stadium 1–2) nur eine 13-prozentige Verbesserung erzielten (Rassaf et al. 2015).

1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Die CKD ist ein weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem und gehört zu den häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Definiert wird die CKD durch die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und einen Anstieg der renalen Albuminausscheidung über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (Levey et al. 2003).

Anhand der nicht direkt messbaren GFR teilt die Organisation „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) die CKD in fünf Stadien ein (siehe Tab. 4). Seit einigen Jahren werden außer Serumkreatinin auch andere Biomarker, wie Cystatin C und das Neutrophilen-Gelatinase-assoziierte Lipocalin (NGAL) zur Abschätzung der Nierenfunktion bestimmt. Jedoch haben diese Parameter sich bisher nicht im klinischen Alltag etabliert.

Tab. 4: „Kidney Disease: Improving Global Outcome“ (KDIGO)-Stadien der chronischen Niereninsuffizienz, modifiziert nach KDIGO (2012).

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Bezeichnung
1	≥ 90	normal oder erhöht
2	60–89	milde Einschränkung
3a	45–59	milde bis moderate Einschränkung
3b	30–44	moderate bis schwere Einschränkung
4	15–29	schwere Einschränkung
5	G5 < 15	Nierenversagen (oder Dialyse)

1.2.1 Serumkreatinin und die errechnete glomeruläre Filtrationsrate

Das Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt des Muskelgewebes und wird in nahezu konstanter Menge von etwa 1,0–1,5 g pro Tag glomerulär ausgeschieden und wird nicht tubulär rückresorbiert (Kampmann et al. 1981).

Die in der klinischen Routine etablierte Beurteilung und Verlaufskontrolle der Nierenfunktion sowie Berechnung der GFR erfolgt mittels des Serumkreatinins (sCR). Als ein

Stoffwechselprodukt der Muskulatur ist sCR von der Muskelmasse, dem Alter, dem Geschlecht und dem Ernährungszustand des Patienten abhängig (Lothar 1998), was die präzise Bestimmung der Nierenfunktion negativ beeinflusst. Außerdem ist sCr zur Detektion von leichtgradigen Nierenfunktionsstörungen nicht sensitiv genug. Ein Kreatininanstieg ist erst ab einer Nierenfunktionseinschränkung von etwa 50 % zu verzeichnen. Diese diagnostische Lücke wird als „blinder Bereich“ bezeichnet (siehe Abb. 6).

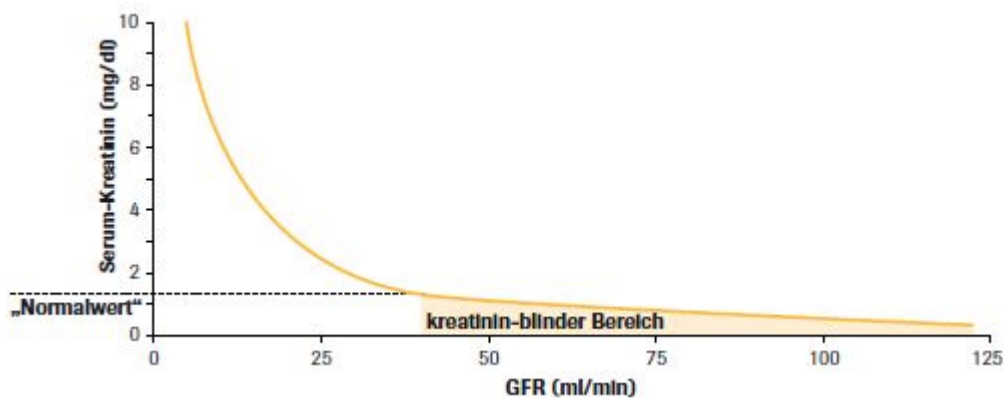


Abb. 6: Schematische Darstellung des Serumkreatininspiegels bei steigendem Nierenfunktionsverlust (Springer 2020)

Obwohl eine valide Aussage über die tatsächliche Nierenfunktion durch sCR unpräzise ist (Brankovic et al. 2018), bezieht sich ein Großteil der Studien, die das Outcome nach herzchirurgischen oder kardio-interventionellen Eingriffen anhand der Nierenfunktion ermitteln, auf die errechnete GFR durch Kreatinin (Sarnak et al. 2003; Stigant et al. 2003; Jokinen et al. 2007; Ohno et al. 2016; Shah et al. 2019).

Die estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ist eine Formel, die anhand des sCR, des Geschlechts, des Alters und der Ethnie des Patienten eine Schätzung zur GFR ermöglicht. Hierfür gibt es verschiedene Gleichungen, unter anderem die Cockcroft-Gault-Formel, die Mayo-Klinik-Formel und die „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel.

Die Reliabilität der eGFR ist stark abhängig von der Reliabilität des sCR. Somit kann die eGFR nur in einem Bereich zwischen 20–60 ml/min/1,73m² präzise angewandt werden. Außerdem ist die eGFR nur an einer begrenzten Patientenkohorte untersucht, sodass eine valide Aussage über die GFR bei Menschen im Alter > 75 Jahren, Schwangeren und

Kindern daher nicht möglich ist (Rule et al. 2004). Weitere Störfaktoren sind, wie beim sCR, extremes Über- oder Untergewicht, überdurchschnittliche Muskelmasse (Sportler) oder Erkrankungen des muskuloskelettalen Apparates (Uchino et al. 2005).

1.2.2 Cystatin C

Der Cystein-Proteinase-Inhibitor Cystatin C ist ein Protein aus 120 Aminosäuren und wird in nahezu allen Zellen in etwa gleicher Menge produziert und nach Freisetzung in die Blutbahn nicht weiter metabolisiert (Laterza et al. 2002). Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich glomerulär und es wird nahezu vollständig von den Tubuluszellen rückresorbiert und anschließend abgebaut (Randers et al. 1998; Dörner, Thieme-Verlag 2009). Daher gilt Cystatin C als Frühmarker von Nierenerkrankungen, da die Elevation von Cystatin C lange bevor eine Kreatinerhöhung auftritt, messbar wird. Diese Tatsache liegt zu einem gewissen Anteil am „Kreatinin-blinden“ Bereich (siehe Abb. 6). Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass zu Beginn einer Nephropathie die Tubuli Schaden nehmen, während die Nephrone intakt bleiben. Kompensatorisch tritt dann eine erhöhte Filtration ein, was zu einer Hypertrophie der intakten Nephrone führt. Das sCr kann durch diesen Vorgang weiterhin abfiltriert werden und erfährt keine Erhöhung, während ein Cystatin C durch die gestörte Rückresorption im Tubulus und den nicht mehr intakten Abbau, sich im Serum anreichert (Thews, 1999).

Durch diese Eigenschaften ist Cystatin C deutlich sensitiver als das sCr und zudem auch unabhängig von Geschlecht, Muskelmasse und Ethnie des Patienten und daher zur Abschätzung der tatsächlichen Filtrationsleistung der Niere geeignet. Zur genaueren Berechnung der GFR unter Einbeziehung des Cystatin C wurde die „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD EPI)-Kreatinin-Cystatin-C-Gleichung entwickelt. Diese Formel berücksichtigt zudem Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Kreatininbereiche (Levey et al. 2009) und ist daher insbesondere in Grenzbereichen zwischen gesunder Nierenfunktion und beginnender Niereninsuffizienz zuverlässiger als die bislang verwendete MDRD-Formel. Cystatin C sollte Kreatinin im klinischen Alltag nicht komplett ersetzen. Die Kombination von Kreatinin und Cystatin C liefert die Möglichkeit, die tatsächliche GFR genauer abzuschätzen (Inker et al. 2012).

1.2.3 Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin

Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) ist ein kleines Protein, das aus 178 Aminosäuren besteht und zur Familie der Lipocaline gehört (Flower 1996). Der Name stammt von den neutrophilen Granulozyten, in denen es erstmalig im Menschen nachgewiesen wurde (Kim et al. 2016).

NGAL besitzt eine eisenbindende Eigenschaft und spielt somit eine entscheidende regulatorische Rolle bei eisenabhängiger Differenzierung von Epithelien, insbesondere der Differenzierung und Proliferation von Nierenepithelzellen (Yang et al. 2002).

Bei akuter Nierenschädigung wird NGAL aus den Epithelzellen des distalen Tubulus freigesetzt und ist als uNGAL im Urin messbar (Wald 2012). Aus den Tubulusepithelzellen sezerniertes NGAL wird nicht rückresorbiert und gelangt daher nicht in den Kreislauf (Mishra et al. 2004). Das im Serum gemessene NGAL wird von anderen Epithelien, wie dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt exprimiert (Wald 2012). Unter physiologischen Bedingungen wird das Protein glomerulär filtriert und nahezu vollständig im proximalen Tubulus rückresorbiert (Schmidt-Ott et al. 2007).

Bei Patienten, bei denen eine Herz- und Niereninsuffizienz gleichzeitig vorliegt, ist erhöhtes uNGAL ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität und das Wiederauftreten von dekompensierter Herzinsuffizienz (Hasegawa et al. 2016). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass NGAL positiv mit akutem Nierenversagen nach kardiochirurgischen Eingriffen korreliert (Liebetau et al. 2013; Mishra et al. 2005).

Durch geringgradige Minderperfusion der Niere, wie sie häufig bei MI vorliegt, bleibt der Kortex der Niere mit samt der Glomeruli häufig unbeeinträchtigt, während das Tubulusepithel einen hypoxischen Schaden erleidet. Solange die Filtration aufrecht erhalten bleibt, ist der Nierenschaden durch die gängigen Parameter wie sCR nicht messbar. uNGAL hingegen steigt schon bei geringsten Perfusionsminderungen an und ist daher ein deutlich sensitiverer Marker und hat somit einen hohen prognostischen Wert (Hasegawa et al. 2016).

2 Ziele und Fragestellung

Eine kritische Indikationsstellung zum TEER ist für ein gutes Therapieergebnis zwingend erforderlich. Bei Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko tragen auch minimalinvasive Therapien, wie dem TEER, schwerwiegende Risiken mit sich, sodass diese Prozeduren, bei Patienten, die nicht davon profitieren, zu vermeiden sind.

Eine vorbestehende Herzinsuffizienz, sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion sind beim TEER mit einer erhöhten Frühmortalität assoziiert. Die standardmäßige Abschätzung der Nierenfunktion über das sCr und die MRDM-Formel, ist vor allem im Kreatininblinden Bereich unpräzise.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Biomarker, BNP, sCr, Cystatin C und uNGAL, bei Patienten, die mittels TEER therapiert wurden, untersucht. Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation des prädiktiven Wertes von Cystatin C und uNGAL hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität nach TEER.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, durch präinterventionell gemessenes uNGAL und Cystatin C, die Patienten, deren Nierenfunktion durch sCr zu hoch bzw. zu gering eingeschätzt wurde, zu detektieren. Hierfür wurde das Patientenkollektiv in zwei Subgruppen analysiert.

Zukünftig könnten durch die zusätzliche Messung der beiden Biomarker uNGAL und Cystatin C Patienten, die von einem TEER profitieren, bereits vor dem Eingriff detektiert werden, sodass unnötige Prozeduren gemieden werden können.

3 Material und Methoden

3.1 Studienregister

Das Biomarkerregister (BioREG) ist ein Register, in das Patienten der Medizinischen Klinik I, Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Gießen und der Abteilung für Kardiologie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, welche einer kardiologischen Intervention zugeführt werden, prospektiv eingeschlossen werden. Die den Patienten zu Forschungszwecken entnommenen Biomaterialien, Blut und Urin werden in einem dafür entwickelten Softwareprogramm mit ausgewählten klinischen Parametern verknüpft.

Patienten, die eine TEER-Therapie erhalten, werden in das Unterregister MitraClip Biomarker Register (BioCLIP) eingeschlossen.

3.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 120 Patienten zwischen Januar 2014 und Juni 2016 entsprechend der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien in die vorliegende Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten nach leitliniengerechter Indikationsstellung (Ponikowski et al. 2016) einen geplanten TEER mittels MitraClip®-Implantation. Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen liegt vor (AZ.: 99/13).

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Universitätsklinikum Gießen, Abteilung Innere Medizin I – Kardiologie oder der Klinik für Herz- und Kreislaufkrankheiten, Abteilung für Kardiologie der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim therapiert.

Einschlusskriterien waren ein geplanter TEER mittels MitraClips® und die Einwilligung der Patienten zur Registrierung ihrer Biodaten in BioCLIP.

Nicht eingeschlossen wurden außerdem Patienten mit systemischen Infektionen, wie z. B. Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV, da deren Medikation die Biomarkerkonzentrationen beeinflussen könnte. Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, welche mit immunsupprimierenden Medikamenten therapiert wurden, oder Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung, welche die Überlebenszeit limitieren könnte, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten.

3.3 Studienablauf

Präinterventionell wurden, nach klinischem Standard, die Nierenfunktion (sCR und eGFR) und der Herzinsuffizienzmarker (BNP) bestimmt. Außerdem wurden standardmäßig prä- und postinterventionell Echokardiografien durchgeführt, um das unmittelbare Ergebnis der Intervention zu dokumentieren.

Für die Verknüpfung der klinischen Parameter mit den Biomarkern von BioCLIP wurden am Tag vor der Intervention die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, und positive Familienanamnese) und der NYHA-Klasse erhoben. Die erhobenen Parameter wurden anschließend in des Softwareprogramm von BioREG eingepflegt. Im Rahmen der routinemäßigen präinterventionellen Blutentnahme erfolgte für BioCLIP die zusätzliche Entnahme jeweils eines weiteren Serum-, EDTA- und Citrat-Röhrchens, sowie die Abgabe einer Mittelstrahl-Urinprobe durch den Patienten. Die Blut- und Urinproben wurden entsprechend des Studienprotokolls im Labor des Kerckhoff Herzforschungsinstitut Gießen, bzw. im Labor des Franz-Groedel-Instituts, Bad Nauheim weiterverarbeitet und bis zur Analyse bei -80 °C eingefroren.

Nach 12 Monaten erfolgte ein telefonisches Follow-up zur Erhebung von Mortalität, aktuellem NYHA-Score, postinterventionellen Rehospitalisierungen und aktueller Medikation. Auch diese Daten wurden in das BioREG-Softwareprogramm eingepflegt (siehe Abb. 7).

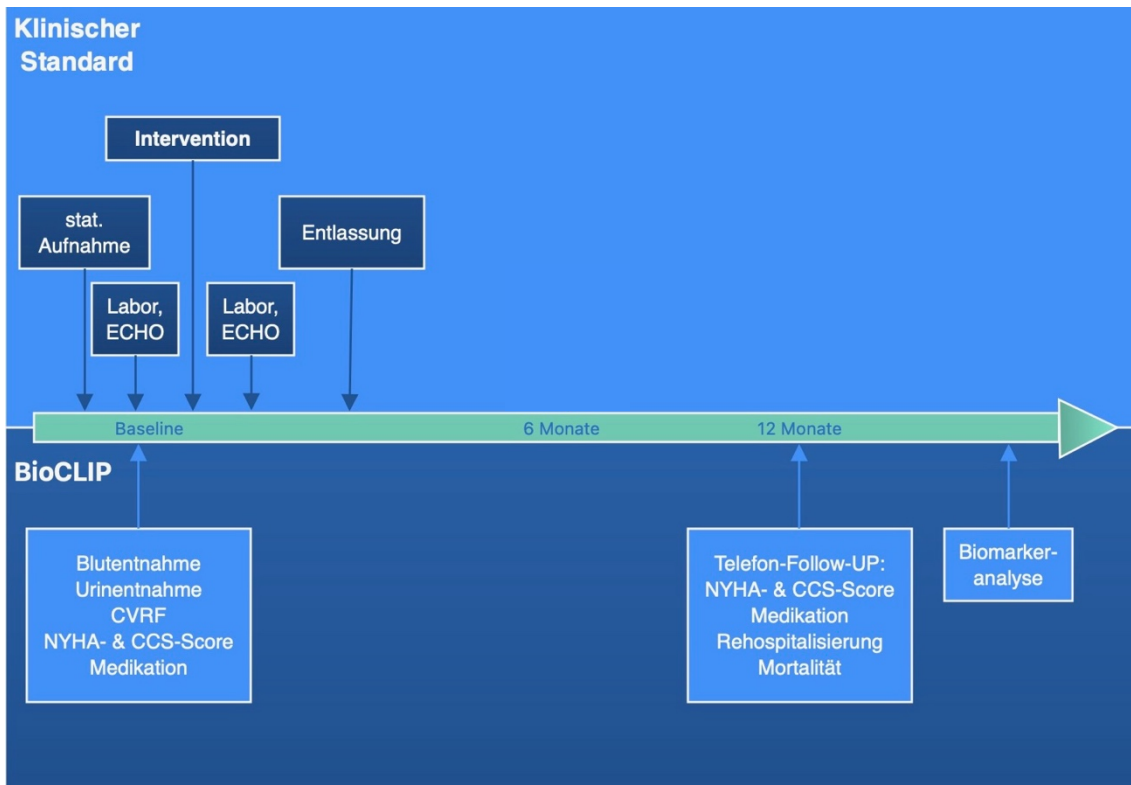


Abb. 7: Studienablauf mit den erhobenen Daten
 CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren; ECHO: Echokardiografie; NYHA: New York Heart Association Score;
 CCS: Canadian Cardiovascular Society Score.

Die Patienten wurden retrospektiv anhand ihrer Nierenfunktion unverblindet in zwei Gruppen analysiert. In die Gruppe der Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung wurden all jene zugeordnet, deren errechnete GFR $< 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ war. Patienten mit einer errechneten GFR $\geq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$, wurden in die Gruppe der erhaltenen bzw. mild eingeschränkten Nierenfunktion eingeschlossen. Die GFR wurde hierbei mittels der MDRD-Formel und des sCr berechnet.

3.4 Probenentnahme und -verarbeitung

Die venöse Blutentnahme ist eine standardisierte Routinemaßnahme im Klinikalltag und wurde in beiden Zentren durch ärztliches Personal oder Doktoranden der Medizin durchgeführt. Nach Stauung und sorgfältiger Desinfektion erfolgt die Abnahme aus einem

oberflächlichen venösen Gefäß. Hierfür wurden Flügelkanülen mit einem Durchmesser von 21 G (0,8 mm) und einer Länge von $\frac{3}{4}$ Zoll (19 mm) benutzt.

Pro Entnahme wurden ein Serum-Röhrchen der Firma Sarstedt (S-Monovette® 9 ml, Serum mit Gerinnungsaktivator, 92 x 16 mm, weiß), ein Citrat-Röhrchen der Firma Sarstedt (S-Monovette® 3 ml, Citrat 3,2 % (1:10), 75 x 13 mm, grün) und ein EDTA-Röhrchen der Firma Sarstedt (S-Monovette® 7,5 ml, K3 EDTA, 92 x 15 mm, rot) verwendet. Zudem erfolgte eine Entnahme von Mittelstrahlurin. Diese wurde vom Patienten in einem sterilen Urinbecher abgegeben und durch das Pflegepersonal in ein Urin-Röhrchen der Firma Sarstedt (Urin-Monovette®, Luer, 10 ml, 102 x 15 mm, gelb) abgefüllt.

Die entnommenen Blutproben wurden innerhalb von 120 Minuten nach der Entnahme im Labor des Herzforschungsinstitut Gießen, bzw. im Labor des Franz-Groedel-Instituts, Bad Nauheim verarbeitet. Zunächst wurden alle mit Vollblut gefüllten Monovetten zehn Minuten bei 3000 G zentrifugiert. Anschließend erfolgte das Pipettieren der nichtzellulären Bestandteile in Aliquots. Von den Urin-, Serum- und EDTA-Röhrchen wurden jeweils 12 Aliquots zu je 300 µl befüllt. Vom Citrat-Röhrchen wurden sechs Aliquots zu je 300 µl befüllt. Im Anschluss wurden diese bei -80°C bis zum Zeitpunkt der Analyse eingefroren.

3.5 Cystatin-C-Analyse

Die Cystatin-C-Messung erfolgte mittels eines kommerziell verfügbaren, vollautomatisierten Verfahrens auf dem „ARCHITECT® c8000“-Analysesystem (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois). Es handelt sich hierbei um einen Partikel-verstärkten immunologischen Trübungstest (PETIA) zur quantitativen Bestimmung von Cystatin C im Blut.

Zur Nachweisreaktion wird das Blutplasma mit monoklonalen Antikörpern gegen Cystatin C in einer Küvette in Kontakt gebracht. Dabei agglutinieren die Antikörper mit dem Cystatin C, was zu einer Trübung der Lösung führt. Diese wird gemessen, indem die Absorption des Lichtes, das die Lösung durchdringt, von einem Fotodetektor bestimmt wird. Die Cystatin-C-Konzentration ist proportional zur Trübung (siehe Abb. 8).

Die minimale Detektionsgröße für diesen Assay liegt bei 0,05 mg/l. Laut Hersteller liegt die Reliabilität des Tests bei < 5,0 % (Varianzkoeffizient) für Konzentrationen $\leq 1,0$ mg/l und < 4,0 % (Varianzkoeffizient) für Konzentrationen $> 1,0$ mg/l. Der Referenzbereich für Cystatin C liegt zwischen 0,40–0,99 mg/l für Patienten über 50 Jahren (Grubb et al. 2013).

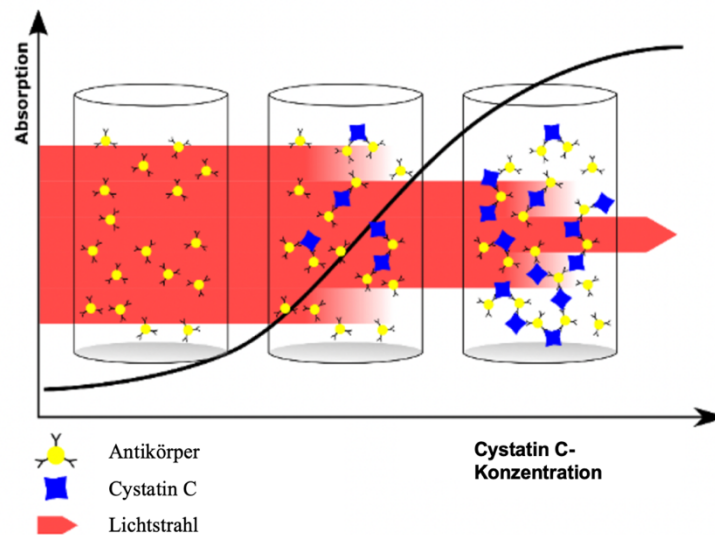


Abb. 8: Schematische Darstellung des Partikel-verstärkten immunologischen Trübungstest, modifiziert nach Grubb et al. (2013)

3.6 Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes-Lipocalin-Analyse

Die uNGAL-Konzentrationen wurden mittels eines kommerziell verfügbaren, vollautomatisierten Verfahrens auf dem ARCHITECT® i2000SR (Abbott Laboratories) bestimmt. Es handelt sich hierbei um ein Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay mit zwei Antikörpern. Der erste Antikörper bindet an uNGAL und ist mit Peroxidase markiert. Der zweite Antikörper bindet an den ersten und löst damit ein Lichtsignal aus, das von einem Fotodetektor gemessen wird. (Siehe Abb. 9)

Die maximal messbare NGAL-Konzentration beträgt 1500 ng/ml (Grenier et al. 2010). Proben mit höheren Konzentrationen wurden zunächst verdünnt und anschließend die NGAL-Bestimmung durchgeführt.

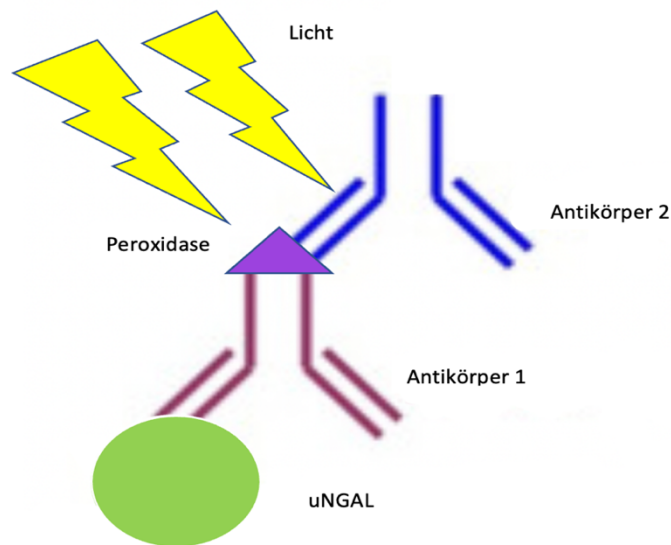


Abb. 9: Schematische Darstellung des Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay, modifiziert nach Grenier et al. (2010)

3.7 Implantation des MitraClips®

Die Implantation eines MitraClips® erfolgt standardmäßig unter Vollnarkose in einem Hybrid-Operationssaal. Die gesamte Prozedur wird von intermittierender Röntgendurchleuchtung, sowie transösophagealer und transthorakaler Echokardiografie gestützt (Feldman et al. 2005).

Nach Punktion der Vena femoralis erfolgt die transseptale Punktion vom rechten in den linken Vorhof und der Vorschub einer Schleuse über einen Führungsdraht. Hierüber wird das MitraClip®-Delivery-System mit dem Device eingebracht. Unter permanenter TEE-gestützter Führung erfolgt nun das Greifen beider Segel und das Befestigen an den Clip-Armen. Anschließend wird das Device geschlossen. Bei Bedarf kann der Clip

repositioniert, oder weitere Clip-Devices eingebracht werden (Feldman et al. 2011). Nach erfolgreicher Implantation der Devices wird die Schleuse samt dem Delivery-System und anschließend die TEE-Sonde zurückgezogen (Abb. 10).

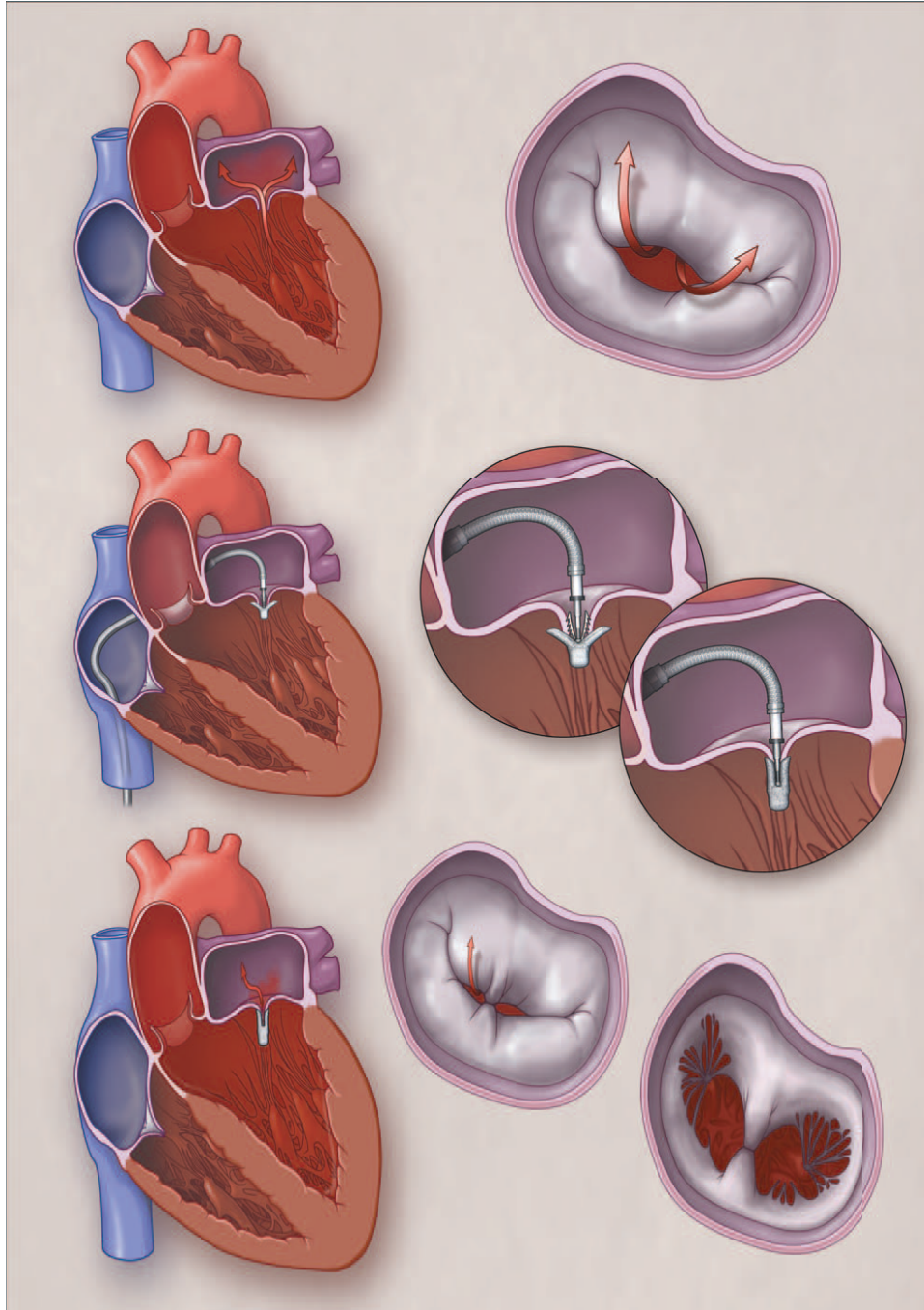


Abb. 10: Vorgang des Mitralklappenclippings nach Feldman et al. (2011).

3.8 Errechnete glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel

Die estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ist eine Formel, die anhand des sCr, Geschlecht, Alter und Ethnie des Patienten eine Schätzung zur GFR des Patienten ermöglicht. Hierfür gibt es verschiedene Gleichungen, unter anderem die Cockcroft-Gault-Formel, die Mayo-Klinik-Formel und die „Modification of Diet in Renal Disease“(MDRD)-Gleichung. In dieser Arbeit wurde stets die eGFR mit der vereinfachten MDRD-Formel berechnet (siehe Abb.11).

Die vereinfachte MDRD-Formel berücksichtigt im Gegensatz zur ursprünglichen MDRD-Formel kein Serumharnstoff, Stickstoff und Serumalbumin (Levey et al. 1999).

$$GFR = 175 * SCr^{-1,154} * Alter^{-0,203} * 0,742 \text{ (wenn weiblich)} \\ * 1,210 \text{ (wenn dunkelhäutig)}$$

Abb. 11: Berechnung der eGFR nach der MDRD-Formel, modifiziert nach Levey et al. (2003)

3.9 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: CKD-EPI-Formel

In der vorliegenden Arbeit wurde die „Chronic Kidney Disease Epidemiology“-Cystatin-C-Gleichung (CKD-EPI) als weitere Formel zur Abschätzung der GFR eingesetzt. Diese Formel bietet sich vor allem für den Grenzbereich von gesunder Nierenfunktion und beginnender Niereninsuffizienz an, da sie den Kreatinin-blinden Bereich abbildet und damit die GFR genauer berechnet als die MDRD-Formel (Inker et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit wurde die CKD-EPI-Formel für jeden Patienten unter der Verwendung des Online-Rechners ermittelt (<https://nierenrechner.de>).

3.10 Statistische Analyse

Für alle statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit wurde die Statistik Software SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Science, Chicago) für Windows verwendet.

Skalierte Variablen mit Normalverteilung, wie das Alter der Patienten oder die echokardiografischen Parameter, wurden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben, skalierte Variablen ohne Normalverteilung, wie die Ergebnisse der gemessenen Biomarker, als Median und Interquartilsabstand (IQR). Kategorische Variablen wurden als absolute Werte und in Prozent dargestellt.

Nach Prüfung der Normalverteilung wurden die Werte mittels des Mann-Whitney-Tests oder des T-Tests verglichen. Für kategorische Variablen mit Nominalskalen wurden der Fisher-Test oder die Chi-Quadrat-Verteilung (χ^2) verwendet.

Zur Beurteilung der prognostischen Aussagekraft der spezifizierten Biomarker wurden Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) herangezogen, wodurch Parameter möglichst hoher Sensitivität und Spezifität ermittelt wurden.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ als Hinweis auf statistische Signifikanz festgelegt. Alle Berechnungen wurden zunächst mit Excel vorbereitet und schließlich mit der Statistiksoftware SPSS durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In die vorliegende Studie wurden insgesamt $n = 120$ Patienten (67 weiblich) mit einem durchschnittlichen Alter von $77,1 \pm 11,2$ Jahren eingeschlossen. Der perkutane Mitralklappenrepair erfolgte bei allen eingeschlossenen Patienten unter der Verwendung des MitraClip Device (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) mit einer mittleren Anzahl von $1,8 [\pm 0,6]$ implantierten MitraClip®-Devices. (Tab. 5).

Im Mittel hatten die Studienteilnehmer vor dem TEER eine schwergradige MI (Grad III) mit Dyspnoe bei geringer körperlicher Betätigung (NYHA 3), sowie eine mäßig reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF = $43,7 \% [\pm 16,9]$).

Der zur Risikoabwägung bei allen Studienteilnehmern errechnete EUROScore II betrug im Mittel $8,4 [\pm 3,5]$ (Tab. 5). Postinterventionell zeigte sich in der echokardiografischen Kontrolle ein MI-Grad im Mittel von $1,6 [\pm 0,3]$. Der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe (MVG mean) lag dabei bei $4,1 [\pm 0,6]$ mmHg.

Anhand ihrer Nierenfunktion wurden die Patienten retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Der Gruppe 1 wurden $n = 80$ Patienten (66 %) zugeordnet. Patienten der Gruppe 1 hatten eine erhaltene bis mild eingeschränkte Nierenfunktion mit einer $eGFR \geq 45\text{ml/min}$. Der Gruppe 2 wurden insgesamt $n = 40$ Patienten (33 %) zugeordnet. Patienten der Gruppe 2 hatten eine moderate bis schwere Nierenfunktionseinschränkung mit einer $eGFR < 45\text{ml/min}$ (vgl. Tab. 5).

Tab. 5: Übersicht der Baseline-Charakteristika der Studienkohorte sowie präinterventionelle und postinterventionelle Parameter.

Patientencharakteristika	
Patienten, n	120
Alter, in Jahren, MW [± SD]	77,1 [± 11,2]
Männlich, n [%]	53 [44,2 %]
Weiblich, n [%]	67 [55,8 %]
BNP, ng/l, MW [±SD]	698 [± 105]
Systolischer Blutdruck, mmHg, MW [± SD]	125,4 [± 34,6]
Diastolischer Blutdruck, mmHg, MW [± SD]	73,3 [± 19,9]
EuroSCORE II, MW [± SD]	8,4 [± 3,5]

Echokardiografische Parameter, präinterventionell	
MI-Grad, MW	3,3 [± 0,2]
Vena contracta, MW [± SD]	6,6 [± 1,2]
LVEF, %, MW [± SD]	43,7 [± 16,9]
E/E', MW [± SD]	21,6 [± 6,5]

TEER mittels MitraClip, 48 h postinterventionell	
Implantierte MitraClip Devices/Patient, MW [± SD]	1,8 [± 1,2]
MI-Grad postinterventionell, MW [± SD]	1,6 [± 0,3]
MVG mean, mmHg, MW [± SD]	4,1 [± 0,6]

Innerhalb der ersten 12 Monate nach Intervention verstarben $n = 26$ der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten (21,6 %). Die Hälfte der verstorbenen Patienten ($n = 13$) hatten zum Baseline-Zeitpunkt eine erhaltene bis mild eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR ≥ 45 ml/min.

Bezüglich des Alters gab es keine Unterschiede zwischen der Gruppe der lebenden und der Gruppe der verstorbenen Patienten (Verstorbene: 76,9 Jahre [$\pm 6,7$] vs. Lebende 77,2 Jahre [$\pm 9,5$], $p = 0,753$). Das Durchschnittsalter des gesamten Kollektivs betrug 77,1 [$\pm 11,2$].

Echokardiografisch zeigte sich präinterventionell kein Unterschied zwischen Lebenden und Verstorbenen. Verstorbene wiesen im Mittel eine LVEF von 40,2 [$\pm 16,6$] % auf, während die durchschnittliche LVEF von Überlebenden 44,3 [$\pm 17,2$] % betrug ($p = 0,239$). Auch beim präinterventionell berechnetem EuroSCORE II zeigten sich keine Unterschiede zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten (Verstorbene: 10,42 [$\pm 4,3$] vs. Lebende: 8,83 [$\pm 3,8$], $p = 0,694$) (vgl. Tab. 6).

Tab. 6: Übersicht der Baseline-Charakteristika aufgelistet nach Lebenden und Verstorbenen

Baselinecharakteristika	Lebende	Verstorbene	Alle	p-Wert
Alter, Jahre	77,2 [$\pm 9,5$]	76,9 [$\pm 6,7$]	77,1 [$\pm 11,2$]	0,753
LVEF, %, MW [\pm SD]	44,3 [$\pm 17,2$]	40,2 [$\pm 16,6$]	43,7 [$\pm 16,9$]	0,239
EUROScore II	8,83 [$\pm 3,8$]	10,42 [$\pm 4,3$]	8,4 [$\pm 3,5$]	0,649

4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Betrachtet man die kardiovaskulären Risikofaktoren des Patientenkollektivs, so ist festzuhalten, dass diese prozentual denen der mitteleuropäischen Gesamtbevölkerung entsprechen (Ezzati et al. 2019; Jacobs et al. 2019; Williams et al. 2018; Pischon et al. 2008; Radke et al. 2006).

Bei 91 (75,8 %) Patienten konnte eine arterielle Hypertonie erfasst werden und 40 Patienten (33 %) hatten einen therapiebedürftigen Diabetes mellitus Typ II. Eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen konnte bei n = 39 Patienten (32,5 %) dokumentiert werden. Insgesamt 45 (37,5 %) der Patienten waren Raucher. 65 (54,2 %) der Studienteilnehmer wiesen eine therapiebedürftige Fettstoffwechselstörung auf und n = 37 (30,8 %) waren übergewichtig (Abb. 12).

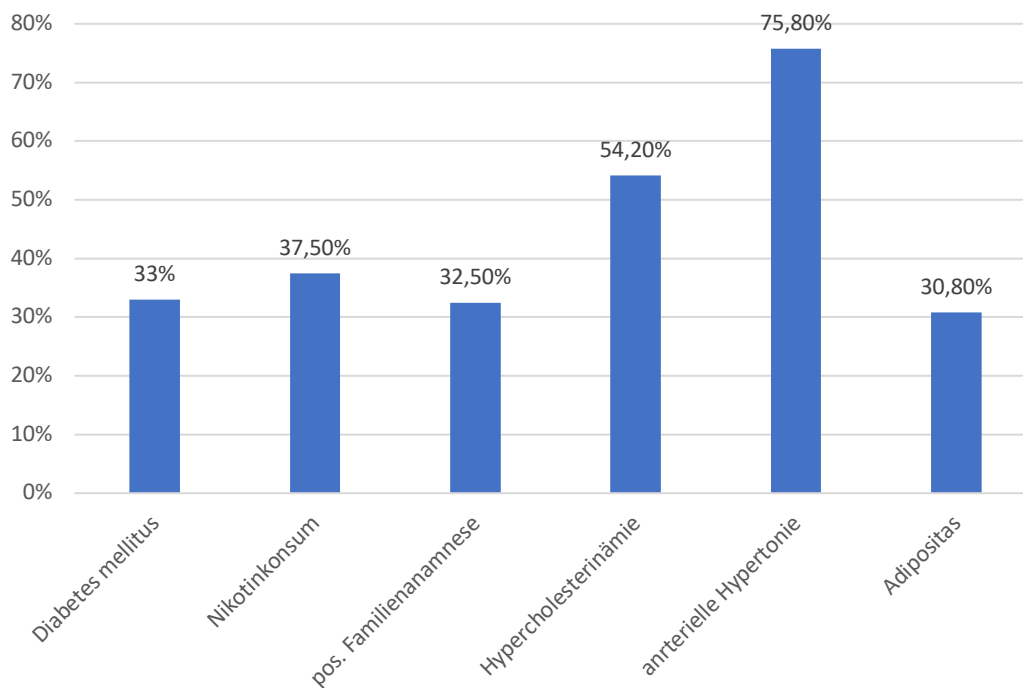


Abb. 12: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb der Patientenkohorte

4.3 Ergebnisse der Biomarker Analysen

4.3.1 B-natriuretisches Peptid (BNP)

In der gesamten Patientenkohorte lag die durchschnittliche Baseline-Konzentration des B-natriuretischen Peptids (BNP) bei 698 ng/l [± 105]. Bei der Analyse der Gruppen konnte bei Nichtüberlebenden ein geringfügig höherer Mittelwert des Baseline-BNP-Wertes von 803 ng/l [$\pm 178,8$] gegenüber dem Mittelwert der Lebenden von 644 ng/l [± 96] dokumentiert werden. Die Unterschiede in den Durchschnittswerten zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden zeigten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,331$).

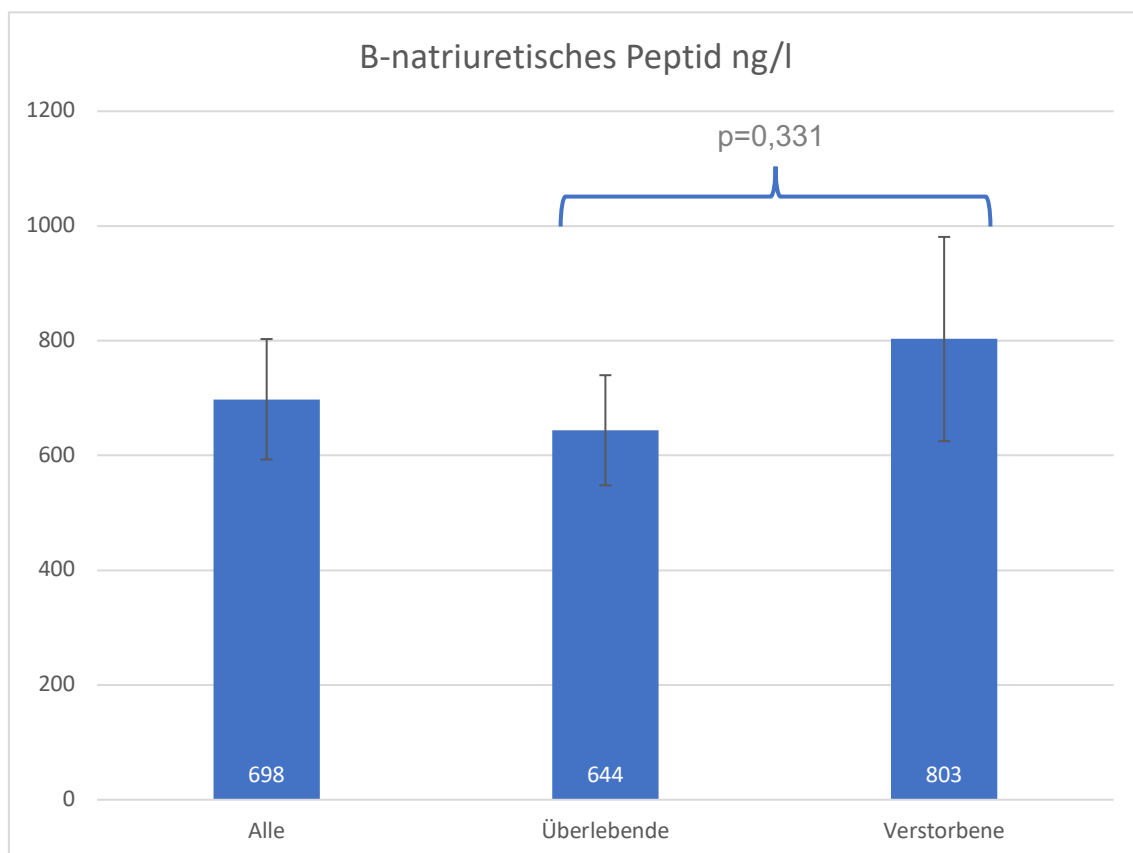


Abb. 13: BNP-Werte in ng/l zum Baseline-Zeitpunkt, aufgelistet nach Verstorbenen und Überlebenden

4.3.2 Serumkreatinin

Tab. 7: Übersicht des Baseline-Serumkreatinin in mg/dl, aufgelistet nach Gruppe 1 (GFR \geq 45ml/min) und Gruppe 2 (GFR < 45ml/min), sowie Verstorbenen und Überlebenden.

Serumkreatinin mg/dl [IQR]	Alle	Lebende	Verstorbene	p-Wert
	n = 120	n = 94	n = 26	
Gesamte Patientenkohorte	1,2 [0,99; 1,72]	1,2 [0,99; 1,64]	1,3 [1,02; 1,95]	0,108
Gruppe 1 (eGFR \geq 45 ml/min)	n = 80	n = 57	n = 13	
	1,1 [0,85; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]	1,1 [1,0; 1,26]	0,911
Gruppe 2 (eGFR < 45 ml/min)	n = 40	n = 27	n = 13	
	1,92 [1,5; 2,49]	1,9 [1,4; 2,23]	2 [1,55; 3,135]	0,127

Der Median der gesamten Patientenkohorte wurde zum Baseline-Zeitpunkt mit einer sCr-Konzentration von 1,2 [0,99; 1,72] mg/dl bestimmt.

Außerdem zeigte sich hinsichtlich des Serumkreatinins in der gesamten Kohorte kein wesentlicher Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Probanden (Lebende: 1,2 [0,99; 1,64] mg/dl; Verstorbene: 1,3 [1,02; 1,95] mg/dl; p = 0,108).

In der Gruppe 1 (eGFR > 45ml/min/1,73m²) hatten die Patienten zum Baseline-Zeitpunkt eine sCr-Konzentration im Median von 1,1 [0,85; 1,2] mg/dl. In dieser Subgruppe zeigte sich kein Unterschied des sCr zwischen den lebenden und den verstorbenen Probanden (Lebende: 1,0 [0,8; 1,2] mg/dl; Verstorbene: 1,1 [1,0; 1,26] mg/dl; p = 0,911).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Gruppe 2) zeigten im Vergleich zu Patienten mit erhaltener bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 1) zum Baseline-Zeitpunkt einen höheren Median ihrer sCr-Konzentration (1,92 [1,5; 2,49] mg/dl) (siehe Abb. 14). Jedoch zeigte sich auch in Gruppe 2 (eGFR < 45ml/min/1,73 m²) kein wesentlicher Unterschied in der Baseline-Kreatinin-konzentration zwischen überlebenden und verstorbenen Probanden (Lebende: 1,9 [1,4; 2,23] mg/dl; Verstorbene: 2 [1,55; 3,135] mg/dl; p = 0,127).

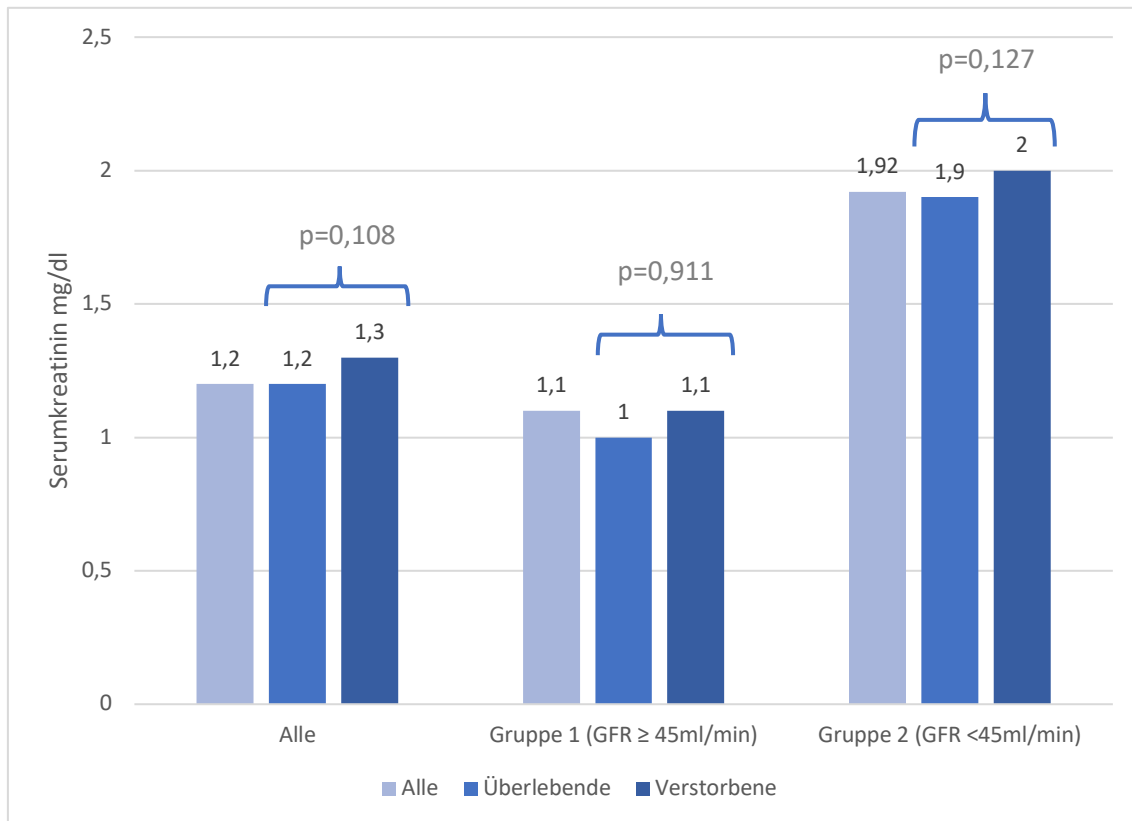


Abb. 14: Baseline-Serumkreatinin in mg/dl, aufgelistet nach Gruppe 1 (GFR \geq 45ml/min) und Gruppe 2 (GFR < 45ml/min), sowie Verstorbenen und Überlebenden

4.3.3 Errechnete glomeruläre Filtrationsrate mittels MDRD-Formel

Tab. 8: Übersicht der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zum Baseline-Zeitpunkt, errechnet mittels MDRD-Formel und des Serumkreatinins, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.

eGFR, ml/min/1,73m ² , [\pm SD]; [IQR]	Alle	Lebende	Verstorbene	p-Wert
	n = 120	n = 94	n = 26	
Gesamte Patientenkohorte	55,7 [\pm 24,4]	58,2 [\pm 25,3]	49,9 [\pm 21,7]	0,071
Gruppe 1 (eGFR \geq 45 ml/min)	n = 80	n = 57	n = 13	
	69,0 [\pm 18,3]	71,6 [\pm 19,8]	63,6 [\pm 12,7]	0,662
Gruppe 2 (eGFR < 45 ml/min)	n = 40	n = 27	n = 13	
	30,1 [22,25; 35,8]	34,3 [26,53; 41,5]	25,2 [18,35; 38,5]	0,124

Die eGFR wurde anhand des sCRs unter Verwendung der MDRD-Formel berechnet.

Zum Baseline-Zeitpunkt lag die durchschnittliche eGFR der gesamten Patientenkohorte bei $55,7 [\pm 24,4]$ ml/min/1,73m². In der gesamten Patientenkohorte zeigten verstorbene Patienten niedrigere eGFR-Werte im Vergleich zu überlebenden Probanden (Lebende: $58,2 [\pm 25,3]$ ml/min/1,73m²; Verstorbene: $49,9 [\pm 21,7]$ ml/min/1,73m²). Der Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen blieb allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,071$).

Die durchschnittliche eGFR betrug bei Gruppe 1 $69,0 [\pm 18,3]$ ml/min/1,73m² und bei Gruppe 2 $30,1 [22,25; 35,75]$ ml/min/1,73m². Sowohl in Gruppe 1 (Lebende: $71,6 [\pm 19,8]$ ml/min/1,73m²; Verstorbene: $63,6 [\pm 12,7]$ ml/min/1,73m², $p = 0,662$), als auch in Gruppe 2 (Lebende: $34,3 [26,53; 41,5]$ ml/min/1,73m²; Verstorbene: $25,2 [18,35; 38,5]$ ml/min/1,73m², $p = 0,124$) zeigten verstorbene Probanden niedrigere Baseline-eGFR-Werte. Der Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Probanden erreichte das Signifikanzniveau in beiden Gruppen nicht (siehe Abb. 15).

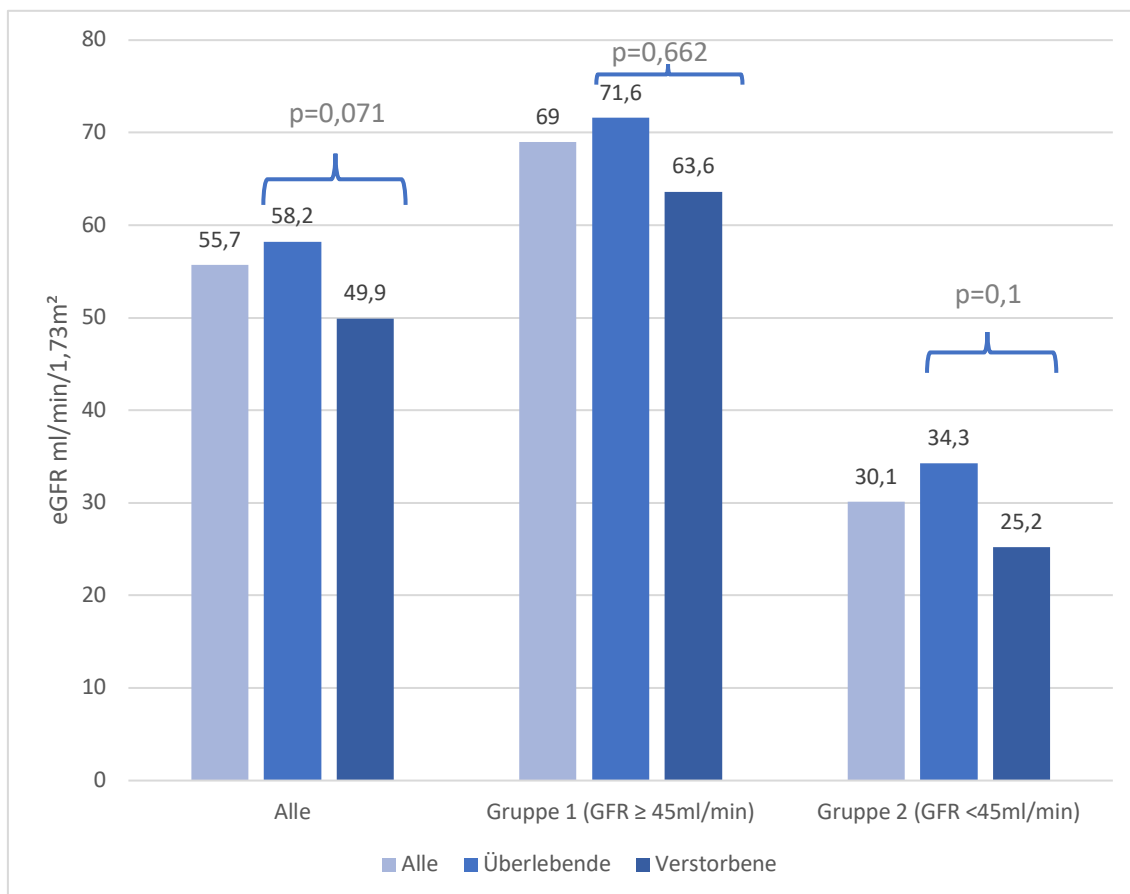


Abb. 15: Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zum Baseline-Zeitpunkt, errechnet mittels MDRD-Formel anhand des Serumkreatinins, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.

4.3.4 Errechnete glomeruläre Filtrationsrate mittels CKD-EPI-Formel

Tab. 9: Übersicht der Baseline-CKD-EPI in ml/min/1,73m², errechnet anhand von Cystatin C, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.

CKD-EPI in ml/min/1,73m ² [IQR]	Alle	Lebende	Verstorbene	p-Wert
	n = 120	n = 94	n = 26	
Gesamte Patientenkohorte	32,2 [15,5; 40,8]	35,5 [24,8; 45,3]	23,1 [13,9; 32,4]	0,001
Gruppe 1 (eGFR ≥ 45 ml/min)	n = 80 41,4 [34,5; 53,0]	n = 57 47,1 [39,2; 57]	n = 13 26,5 [17,5; 36,3]	<0,001
Gruppe 2 (eGFR < 45 ml/min)	n = 40 25,9 [17,0; 29,8]	n = 27 25,2 [20,1; 31,4]	n = 13 17,1 [12,5; 26,6]	0,094

In der gesamten Patientenkohorte zeigten die CKD-EPI-Raten zum Baseline-Zeitpunkt einen Median von 32,2 [15,5; 40,8] ml/min/1,73m². Verstorbene Probanden der Gesamtkohorte wiesen signifikant niedrigere CKD-EPI-Raten auf (23,1 [13,9; 32,4] ml/min/1,73m²) als Probanden, die nach 12 Monaten noch lebten (35,5 [24,8; 45,3] ml/min/1,73m² (p = 0,001)) (siehe Abb.16).

Patienten mit erhaltener bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 1) hatten einen Median von 41,4 [34,5; 53,0] ml/min/1,73m² und zeigten somit einen höheren CKD-EPI-Wert als Probanden mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 2) (25,9 [17,0; 29,8] ml/min/1,73m²).

Gleichzeitig zeigte sich auch in der Analyse der Gruppen, dass die CKD-EPI-Raten bei verstorbenen Probanden niedriger lagen als bei Patienten, die noch lebten (Gruppe 1: Lebende 47,1 [39,2; 57,0] ml/min/1,73m² vs. Verstorbene 26,5 [17,5; 36,3] ml/min/1,73m²; p = 0,091; Gruppe 2: Lebende 25,2 [20,1; 31,4] vs. Verstorbene 17,1 [12,5; 26,6] ml/min/1,73m²; p = 0,094). Der Unterschied zwischen lebenden und verstorbenen Patienten erreichte in der Subgruppenanalyse das Signifikanzniveau nicht (siehe Abb. 16).

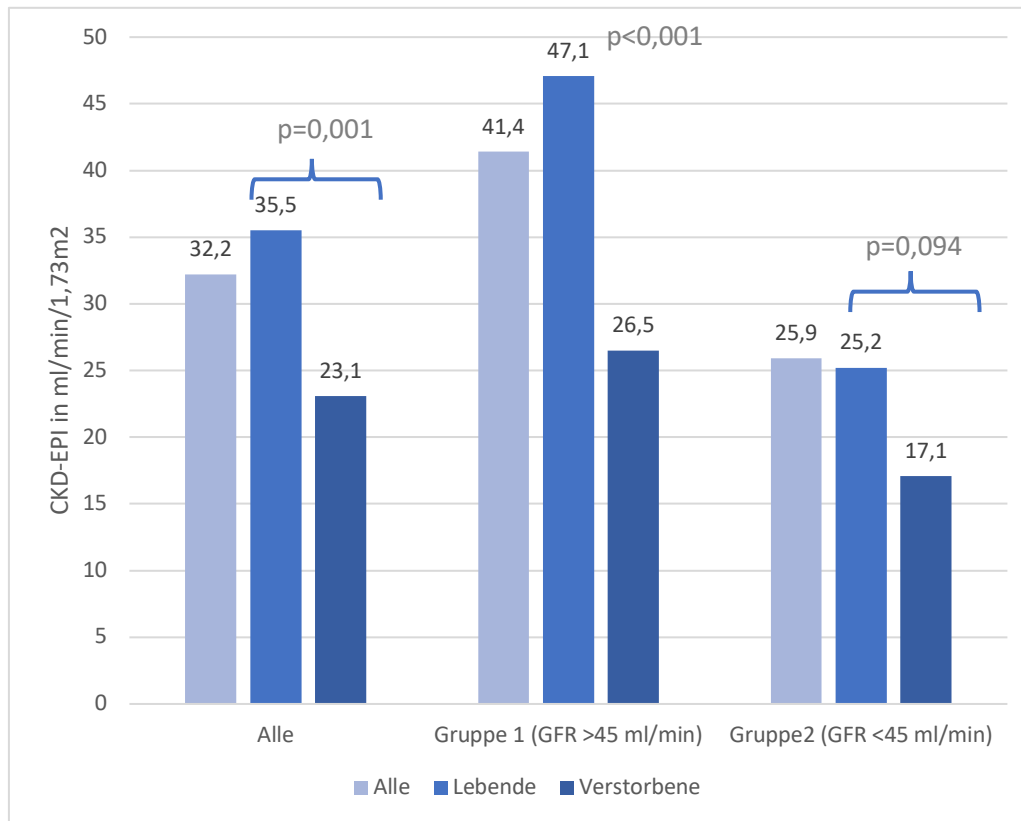


Abb. 16: Baseline-CKD-EPI in ml/min/1,73m², errechnet anhand von Cystatin C, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.

4.3.5 Cystatin C

Tab. 10: Übersicht des Baseline-Cystatin C, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie Überlebenden und Verstorbenen.

Cystatin C, mg/l [IQR]	Alle	Lebende	Verstorbene	p-Wert
	n = 120	n = 94	n = 26	
Gesamte Patientenkohorte	1,8 [1,42; 2,44]	1,71 [1,37; 2,14]	2,44 [1,69; 3,1]	< 0,001
Gruppe 1 (eGFR ≥ 45 ml/min)	n = 80	n = 57	n = 13	
	1,57 [1,33; 1,92]	1,48 [1,26; 1,75]	2,15 [1,54; 2,75]	< 0,001
Gruppe 2 (eGFR < 45 ml/min)	n = 40	n = 27	n = 13	
	2,38 [1,92; 3,29]	2,28 [1,85; 3,18]	2,88 [2,185; 4,1]	< 0,001

In der Analyse der Konzentrationen des Baseline-Cystatin-C-Serums konnte beim gesamten Patientenkollektiv ein Median von 1,8 [1,42; 2,44] mg/l dokumentiert werden. Insgesamt zeigten verstorbene Probanden der gesamten Kohorte signifikant höhere Cystatin-C-Werte als überlebende (Lebende: 1,71 [1,37; 2,14] mg/l) vs. Verstorbene: 2,44 [1,69; 3,1] mg/l; $p < 0,001$).

Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 2) hatten zum Baseline-Zeitpunkt höhere Cystatin-C-Konzentrationen als Probanden mit erhaltener bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 1) (Gruppe 2: 2,38 [1,92; 3,29] mg/l; Gruppe 1: 1,57 [1,33; 1,92] mg/l).

Auch in der Analyse von Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigten sich Unterschiede zwischen lebenden und verstorbenen Patienten. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 hatten verstorbene Probanden deutlich höhere Cystatin-C-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten, die nach 12 Monaten noch lebten (Gruppe 1: Lebende = 1,48 [1,26; 1,75] mg/l vs. Verstorbene = 2,15 [1,54; 2,75] mg/l; $p < 0,001$; Gruppe 2: Lebende = 2,28 [1,85; 3,18] mg/l vs. Verstorbene = 2,88 [2,185; 4,1] mg/l; $p < 0,001$).

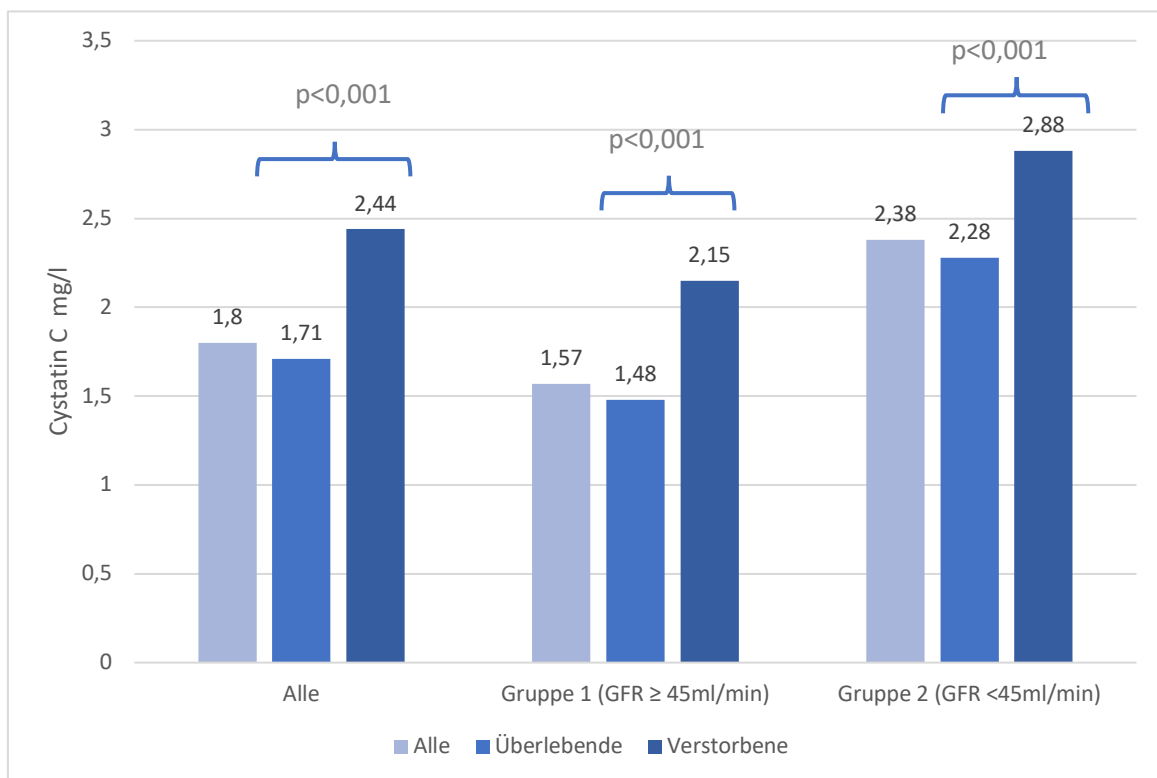


Abb. 17: Baseline-Cystatin-C, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie Überlebenden und Verstorbenen.

4.3.6 Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin

Tab. 11: Übersicht des Baseline-uNGAL in ng/ml, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.

NGAL, ng/ml [IQR]	Alle	Lebende	Verstorbene	p-Wert
	n = 120	n = 94	n = 26	
Gesamte Patientenkohorte	147 [112; 227]	132 [107; 177]	242 [154,5; 281,4]	< 0,001
	n = 80	n = 57	n = 13	
Gruppe 1 (eGFR ≥ 45 ml/min)	132,5 [108; 184]	121 [104; 147]	198 [145,5; 269,5]	< 0,001
	n = 40	n = 27	n = 13	
Gruppe 2 (eGFR < 45 ml/min)	205 [151; 314]	175 [134; 271]	275 [220; 430,5]	< 0,001

Der Median der uNGAL-Konzentrationen des gesamten Studienkollektivs lag zum Baseline-Zeitpunkt bei 147 [112; 227] ng/ml. Im direkten Vergleich wiesen verstorbene Patienten zum Baseline-Zeitpunkt signifikant höhere uNGAL-Konzentrationen auf als Patienten, die das erste postinterventionelle Jahr überlebten (Lebende: 132 [107; 177] ng/ml vs. Verstorbene: 242 [154,5; 281,4] ng/ml; $p < 0,001$) (siehe Abb. 18).

Patienten mit erhaltender bis mild eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 1) hatten im Median einen uNGAL-Wert von 132,5 [108; 184] ng/ml und hatten somit niedrigere uNGAL-Konzentrationen als Patienten mit hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung (Gruppe 2), deren Median bei 205 [151; 314] ng/ml lag.

Gleichzeitig zeigte sich auch in der Analyse beider Gruppen uNGAL bei verstorbenen Patienten signifikant erhöht (Gruppe 2: Lebende: 121 [104; 147] ng/ml vs. Verstorbene: 198 [145,5; 269,5]; $p < 0,001$ und Gruppe 2: Lebende: 175 [134; 271] ng/ml vs. Verstorbene: 275 [220; 430,5] ng/ml; $p < 0,001$).

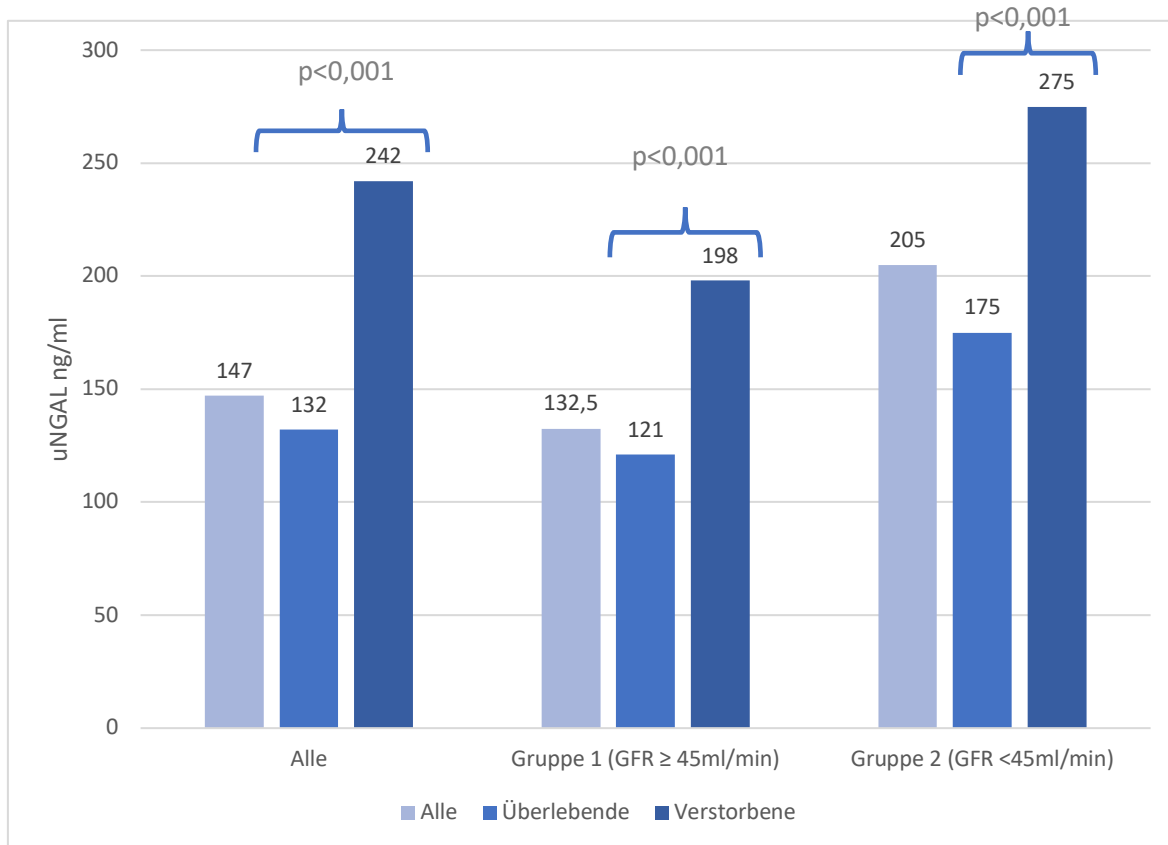


Abb. 18: Baseline-uNGAL in ng/ml, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.

4.4 Beurteilung der Parameter als Mortalitätsprädiktoren

Zur Beurteilung des prädiktiven Wertes hinsichtlich der Ein-Jahres-Mortalität nach TEER wurden Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analysen der Baseline-Parameter (Alter, LVEF, EuroSCORE II und BNP) durchgeführt und die Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt.

Die ROC-Analyse ergab für das Alter eine AUC von 0,57 [0,378; 0,762], ($p = 0,495$). Die AUC der linksventrikulären Ejektionsfraktion lag bei 0,404 [0,176; 0,661], ($p = 0,348$). Auch der zur Risikostratifizierung herangezogene EuroSCORE II ergab eine AUC von 0,449 [0,237; 0,661], $p = 0,621$ und erreichte das Signifikanzniveau nicht.

Die ROC-Analyse des Baseline-BNP ergab eine AUC von 0,49 [0,228; 0,691], $p = 0,918$ (siehe Tab. 12).

Tab. 12: Übersicht über die ROC-Analyse der Baseline-Patientencharakteristika;
 AUC: Area under the curve; ROC: Receiver-Operating-Characteristic.

ROC-Analyse: Baseline-Parameter	AUC	p-Wert
Alter (Jahre)	0,57 [0,378; 0,762]	0,495
LVEF (%)	0,404 [0,176; 0,661]	0,348
EuroSCORE II (%)	0,449 [0,237; 0,661]	0,621
BNP (mg/dl)	0,49 [0,228; 0,691]	0,918

Die laborchemisch gemessenen Nierenretentionsparameter (Cystatin C, uNGAL und sCr), sowie die daraus berechneten Filtrationsraten (eGFR und CKP-EPI) wurden ebenfalls auf ihren prädiktiven Wert in Hinsicht auf die Ein-Jahres-Mortalität nach TEER analysiert. Hierfür wurden ebenfalls ROC-Analysen durchgeführt und die AUC berechnet. Die ROC-Analyse von Cystatin C ergab eine AUC von 0,719 [0,616; 0,811], $p < 0,001$), die AUC von uNGAL lag bei 0,761 [0,664; 0,859], $p < 0,001$) und die AUC von CKD-EPI bei 0,726 [0,618; 0,835], $p = 0,001$). Die ROC-Analysen von Serumkreatinin und der eGFR ergaben eine AUC_{sCr} von 0,599 [0,483; 0,714], $p = 0,108$) bzw. eine AUC_{eGFR} von 0,586 [0,433; 0,739], $p = 0,259$.

Zur weiteren Bewertung der prädiktiven Werte der Nierenretentionsparameter wurden innerhalb der Gruppen ROC-Analysen durchgeführt. Bei Patienten mit erhaltener bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 1) ergab die ROC-Analyse eine $AUC_{Cystatin\ C}$ von 0,842 [0,726; 0,957], $p < 0,001$) und eine AUC_{uNGAL} 0,854 [0,738; 0,969], $p < 0,001$). Die ROC-Analysen von Kreatinin und der eGFR ergaben eine AUC_{sCr} von 0,629 [0,488; 0,711], $p = 0,101$ bzw. eine AUC_{eGFR} von 0,515 [0,349; 0,681], $p = 0,541$ (siehe Tab. 12).

Bei Patienten der Gruppe 2 ergab die ROC-Analyse von uNGAL eine AUC von 0,764 [0,488; 0,86]; $p = 0,016$). In den ROC-Analysen von Cystatin C, sCr, eGFR und der CKD-EPI ergaben $AUC_{Cystatin\ C} = 0,738$ [0,577; 0,899]; $p = 0,078$, $AUC_{sCr} = 0,652$ [0,453; 0,852]; $p = 0,122$, $AUC_{eGFR} = 0,622$ [0,457; 0,868]; $p = 0,102$ und $AUC_{CKD-EPI} = 0,667$ [0,468; 0,866]; $p = 0,091$ (siehe Tab. 13).

Tab.13: Übersicht über die ROC-Analysen zum prädiktiven Wert der angegebenen Biomarker
 AUC: Area under the curve.

Parameter	AUC	p-Wert
Alle		
Cystatin C	0,772 [0,675; 0,869]	< 0,001
NGAL	0,793 [0,7; 0,886]	< 0,001
Kreatinin	0,599 [0,483; 0,714]	0,108
eGFR	0,586 [0,433; 0,739]	0,259
CKD-EPI	0,726 [0,618; 0,835]	0,001
Gruppe 1 (eGFR \geq 45 ml/min)		
Cystatin C	0,842 [0,726; 0,957]	< 0,001
NGAL	0,772 [0,675; 0,869]	< 0,001
Kreatinin	0,629 [0,488; 0,711]	0,101
eGFR	0,515 [0,349; 0,681]	0,541
CKD-EPI	0,505 [0,341; 0,674]	0,942
Gruppe 2 (eGFR < 45 ml/min)		
Cystatin C	0,738 [0,577; 0,899]	0,078
NGAL	0,764 [0,488; 0,86]	0,016
Kreatinin	0,652 [0,453; 0,852]	0,122
eGFR	0,622 [0,457; 0,868]	0,102
CKD-EPI	0,667 [0,468; 0,866]	0,091

Des Weiteren wurden die ROC-Kurven von Cystatin C und uNGAL jeweils in der gesamten Patientenkohorte (Abb. 19, A), der Gruppe 1 (Abb. 19, B) und der Gruppe 2 (Abb. 19, C) dargestellt. Cystatin C und uNGAL stellten sich sowohl in der gesamten Patientenkohorte, vor allem aber bei Patienten mit erhaltender bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion, als hochsignifikante Prädiktoren für die Mortalität innerhalb eines Jahres nach TEER heraus.

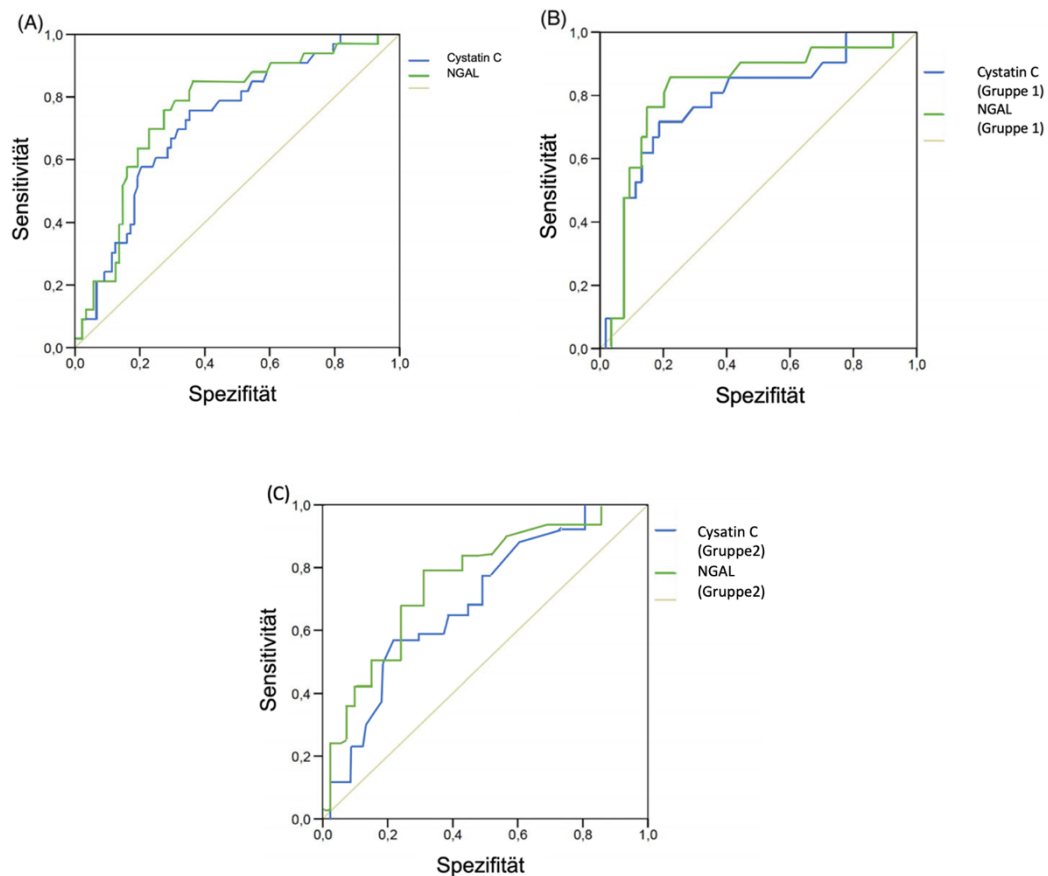


Abb. 19: ROC-Kurven zum prädiktiven Wert von Cystatin C und uNGAL innerhalb der vorliegenden Studie (modifiziert nach Dörr et al. 2018).

(A): ROC-Kurven von Cystatin C und uNGAL des gesamten Patientenkollektivs

(B): ROC-Kurven von Cystatin C und uNGAL der Gruppe 1

(C): ROC-Kurven von Cystatin C und uNGAL der Gruppe 2

5 Diskussion

Der TEER bietet für Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko für den chirurgischen Mitralklappen-Ersatz, bzw. der Mitralklappen-Rekonstruktion, eine Alternative zur alleinigen medikamentösen Therapie und wird von den aktuellen ESC-Leitlinien empfohlen (Feldmann et al. 2011; Maisano et al. 2011; Baldus et al. 2012; Schillinger et al. 2013, Vahanian et al. 2021). Eine kritische Patientenselektion ist für den Erfolg der TEER-Therapie ein wesentlicher Aspekt. Es konnten Parameter, wie eine erniedrigte LVEF, eine erniedrigte eGFR und eine erhöhte BNP-Konzentration als Risikofaktoren für die Mortalität nach TEER beschrieben werden (Taramasso et al. 2014; Puls et al. 2014; Ledwoch et al. 2014). Jedoch stellt die Selektion der Patienten, die durch den Eingriff einen Überlebensvorteil erlangen, aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und der Komorbiditäten, sowie fehlenden Prädiktoren im klinischen Alltag weiterhin eine Herausforderung dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die spezifischen renalen Biomarker Cystatin C und uNGAL eine prädiktive Abschätzung der Prognose von Patienten, die sich einem TEER mittels MitraClip Device unterziehen, ermöglichen und somit die Patientenselektion vor dem interventionellen Eingriff optimieren können. Hierbei wurde evaluiert, ob präinterventionelle Messwerte von uNGAL und Cystatin C die Ein-Jahres-Mortalität nach TEER prädiktiv abschätzen können.

5.1 Patientenselektion

Wie essenziell eine kritische Patientenselektion für das Langzeitüberleben nach TEER ist, zeigen u. a. die unterschiedlichen Ergebnisse bei verschiedenen Patientengruppen in zwei repräsentativen randomisierten Studien, der Mitra-fr-Studie und der COAPT-Studie (Stone et al. 2018; Obadia et al. 2018). In beiden genannten Studien wurde die Indikation zum TEER entsprechend der ESC-Leitlinie gestellt und erfolgreich durchgeführt. Durchschnittlich konnte in beiden Studien durch die Intervention eine effektive Reduktion der MI erreicht werden. Auch in der durch uns vorgelegten Studie wurde die Indikation zur

TEER leitliniengerecht gestellt und eine Reduktion der MI-Graduierung auf durchschnittlich Grad $1,6 \pm 0,3$ erreicht. Hierdurch ist dargestellt, dass in allen drei Studien durch den TEER initial ein gutes Therapieergebnis erzielt werden konnte. Dennoch zeigten sich in der Mitra-fr-Studie und in der COAPT-Studie deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Mortalität. Während in der COAPT-Studie eine signifikante Reduktion der Mortalität in der Gruppe der mit TEER behandelten Patienten im Vergleich zur konservativen medikamentösen Therapie erreicht werden konnte (Stone et al. 2018), blieb dieser prognostische Vorteil durch den TEER in der Mitra-fr-Studie aus (Obadia et al. 2018). Die Ursache für die beiden unterschiedlichen Studienergebnisse wurde durch eine unterschiedliche Selektion der untersuchten Patientengruppen diskutiert (Pibarot et al. 2019).

Die häufigste Ursache für eine erneute Rehospitalisierung und Mortalität nach TEER ist eine dekompensierte Herzinsuffizienz (Geis et al. 2018). In einer vorangegangenen Studie aus dem TRAMI-Register (German Transcatheter Mitral Valve Intervention) konnte eine erhöhte Mortalität nach TEER bei Patienten mit einer stark reduzierten LVEF ($< 30\%$) nachgewiesen werden (Rudolph et al. 2013). Unter Berücksichtigung, dass eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit einer höheren Ein-Jahres-Mortalität einhergeht (Rudolph et al. 2013), wäre zu erwarten gewesen, dass die LVEF einen hohen prädiktiven Wert für die Ein-Jahres-Mortalität darstellt. Eine Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität durch eine eingeschränkte LVEF konnten wir in unserem Patientenkollektiv jedoch nicht bestätigen (AUC: 0,404 [0,176; 0,661], $p = 0,348$). Die durchschnittliche Baseline-LVEF unseres Patientenkollektivs betrug $43,7 \pm 16,9\%$ und entsprach somit einer mäßiggradig reduzierten linksventrikulären Funktion. Wir konnten in unseren Analysen keinen signifikanten Unterschied in der Baseline-LVEF zwischen lebenden ($44,4 \pm 17,2\%$) und verstorbenen Patienten ($40,2 \pm 16,6\%$) feststellen ($p = 0,239$).

In den oben genannten randomisierten Studien (Mitra-fr; COAPT) zeigten sich, trotz vergleichbarer präinterventioneller LVEF (Mitra-fr: $33,3 \pm 6,5\%$; COAPT: $31,3 \pm 9,1\%$) der Patienten, unterschiedliche Mortalitätsraten nach 12 Monaten. In der Mitra-fr-Studie verstarben $24,3\%$ der Patienten der Interventionsgruppe innerhalb eines Jahres, während die Mortalitätsrate der Interventionsgruppe der COAPT-Studie bei $19,1\%$ lag (Obadia et al. 2018, Stone et al. 2018).

Trotz der durchschnittlich höheren LVEF zum Baseline-Zeitpunkt in der durch uns vorgelegten Arbeit zeigte sich eine geringfügig niedrigere Mortalitätsrate nach 12 Monaten

im Vergleich zur Mitra-fr-Studie (Mitra-fr: 24,3 % vs. vorliegende Arbeit: 21,6 %). Im Vergleich zur CAOPT-Studie hingegen zeigte unser Kollektiv trotz höherer LVEF sogar eine höhere Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres (CAOPT: 19,1 % vs. vorliegende Arbeit: 21,6 %). So scheint in einigen Studien eine reduzierte LVEF (HFrEF) einen prädiktiven Wert für die Mortalität von Patienten mit hochgradiger MI zu haben, die dem TEER-Verfahren zugeführt werden. Andere Studien, wie auch die von uns vorgelegte Arbeit (siehe oben), weisen jedoch darauf hin, dass die LVEF allein keinen ausreichenden prädiktiven Wert für die Mortalitätsvorhersage bei dieser Patientengruppe hat. Vielmehr zeigt diese Diskussion, dass die Risikoeinschätzung im klinischen Alltag eine große Herausforderung darstellt und hierfür weitere Parameter berücksichtigt werden sollten.

Weiterhin wird im klinischen Alltag zur präinterventionellen Risikoabschätzung vor TEER der EuroSCORE II bestimmt (Vahanian et al. 2021; Johansson et al. 2014). Der EuroSCORE II wurde vor allem entwickelt, um das Mortalitätsrisiko einer koronararteriellen Bypass-Operation innerhalb der ersten 30 Tage abzuschätzen (Nashef et al. 1999). Obgleich der EuroSCORE-II auch für andere invasive Methoden und Prozeduren an den Herzklappen herangezogen wird, ist der EuroSCORE II weder geeignet, um die periinterventionelle Mortalität für die MitraClip®-Intervention abzuschätzen, noch ist dieser geeignet, die Prognose für die Ein-Jahres-Mortalität nach dem TEER vorherzusagen (Feldman et al. 2011; Feldman et al. 2009; Feldman et al. 2010). Eine vorangegangene Studie aus dem TRAMI-Register konnte das erhöhte Mortalitätsrisiko bei erhöhten EuroSCORE-II-Werten widerlegen (Wiebe et al. 2014). Auch innerhalb unseres Patientenkollektivs konnten wir keine Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität durch den EuroSCORE II beobachten (AUC: 0,449 [0,237; 0,661], $p = 0,621$). Insgesamt zeigte das Patientenkollektiv der vorgelegten Studie einen EuroSCORE II von $8,4 \pm 3,5$ und wies damit ein hohes Operationsrisiko für offenchirurgische Eingriffe auf. In unseren Analysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim EuroSCORE II zwischen lebenden ($8,83 \pm 3,8$) und verstorbenen Patienten ($10,42 \pm 4,3$) ($p = 0,649$). Nachdem das Patientenkollektiv der Mitra-fr-Studie eine höhere Mortalitätsrate als unser Patientenkollektiv aufwies, wäre zu erwarten gewesen, dass der durchschnittliche EuroSCORE II der Mitra-fr-Studie höher ausfällt als in unserem Patientenkollektiv. Der durchschnittliche EuroSCORE II in der Mitra-fr-Studie betrug allerdings $6,6 [3,5; 11,9]$ und wies damit ein deutlich geringeres errechnetes Mortalitätsrisiko für offenchirurgische Eingriffe auf als unser Kollektiv. Die Ursache dafür, dass der durchschnittliche EuroSCORE II in der Mitra-fr-

Studie geringer ausfiel als in der durch uns vorgelegten Studie, kann am durchschnittlich jüngeren Patientenkollektiv der Mitra-fr Studie (Mitra-fr 70,1 Jahre; vorgelegte Arbeit 77,2 Jahre) gelegen haben. Eine weitere mögliche Ursache ist die unterschiedliche Geschlechterverteilung in den beiden Kollektiven. Während in der Mitra-fr-Studie der prozentuale Anteil an männlichen Patienten bei 78,9 % lag, waren in der durch uns vorgelegten Studie nur 44,2 % der Patienten männlich. Im EuroSCORE II geht sowohl das fortgeschrittene Alter als auch das weibliche Geschlecht mit einem höheren Risiko in die Berechnung ein (Nashef et al. 1999). Auch dieser Aspekt unterstreicht nochmals, wie bereits mehrfach belegt (Feldman et al. 2011; Feldman et al. 2009; Feldman et al. 2010), dass der präinterventionell bestimmte EuroSCORE II keine prognostische Aussage zur Mortalität im Rahmen der TEER ermöglicht.

Der am besten untersuchte Biomarker in Hinsicht auf den prognostischen Wert im Rahmen einer TEER ist das B-natriuretische Peptid (Boekstegers et al. 2013) und wird im klinischen Alltag sowohl zur präinterventionellen Diagnostik als auch zur postinterventionellen Verlaufskontrolle eingesetzt (Ledwoch et al. 2014). Darüber hinaus wurde BNP bereits als Prädiktor für die Mortalität nach TEER beschrieben (Taramasso et al. 2014).

Das Patientenkollektiv der vorgelegten Studie zeigte präinterventionell eine durchschnittliche BNP-Konzentration von 698 ± 105 ng/l. Wir konnten in der vorgelegten Studie bei Patienten, die innerhalb des ersten Jahres verstarben, erhöhte Baseline-BNP-Konzentrationen nachweisen (Lebende: 644 ± 96 ng/l vs. Verstorbene; $803 \pm 178,8$ ng/l), jedoch erreichte der Unterschied das Signifikanzniveau nicht ($p = 0,331$). Ferner konnten wir innerhalb unseres Patientenkollektivs keine Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität nach TEER durch die Bestimmung von BNP bestätigen (AUC: 0,49 [0,228; 0,691], $p = 0,919$). Eine Ursache, weshalb eine Prädiktion der Mortalität innerhalb unserer Patientenkohorte nicht möglich war, könnte darin begründet sein, dass unser Patientenkollektiv insgesamt hohe BNP-Baseline-Konzentrationen aufwies, sodass keine Trennschärfe innerhalb der Gruppe erreicht werden konnte.

Auch in den beiden oben erwähnten randomisierten Studien wurde präinterventionell BNP bestimmt. Hierbei war das Baseline-BNP der COAPT-Studie im Vergleich zur Mitra-fr-Studie deutlich erhöht (COAPT: $1014,8 \pm 106,6$ ng/l vs. Mitra-fr:

768 [417; 281] ng/l) (Obadia et al. 2018; Stone et al. 2018). Unter Annahme, dass eine fortgeschrittenere Herzinsuffizienz mit einer höheren Sterblichkeit einhergeht, wäre zu erwarten gewesen, dass eine höhere Baseline-BNP-Konzentration zu einem höheren Mortalitätsrisiko führt, jedoch war dies zumindest in der COAPT-Studie nicht der Fall. Gleichzeitig zeigte unser Patientenkollektiv trotz vergleichbarer Baseline-BNP-Konzentration zur Mitra-fr-Studie (768 [417; 1281] ng/l vs. 698 ± 105 ng/l) eine geringere Mortalitätsrate (24,3 % vs. 21,6 %). Wir konnten somit die von Taramasso et al. beschriebene Prädiktion der Mortalität durch BNP weder innerhalb der vorgelegten Studie noch im Vergleich zu den beiden randomisierten Studien reproduzieren.

Im Vergleich der Baseline-Daten (LVEF, BNP, EuroSCORE II) der COAPT- und Mitra-fr-Studie und auch im Vergleich zu der durch uns vorgelegten Studie wird gezeigt, dass die Prädiktion der Mortalität nach TEER anhand einzelner Parameter nur eingeschränkt möglich ist. Viele Parameter bedingen sich gegenseitig, was die Komplexität des Krankheitsbildes widerspiegelt, und die Patientenselektion erschwert. Auch BNP, das in einigen vorangegangenen Studien (Obadia et al. 2018, Taramasso et al. 2014, Ledwoch et al. 2014) als Prädiktor beschrieben wurde, konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht als Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität innerhalb der vorgelegten Patientenkohorte identifiziert werden.

Die zuvor diskutierten Parameter (LVEF, EuroSCORE II und BNP) stellen dar, dass neben den messbaren Parametern der Zeitpunkt der Intervention eine wichtige Rolle für die Mortalität spielt. Neben dem anatomischen und strukturellen Umbau des Herzens bei fortbestehender hochgradiger MI sind auch die Endorganschäden an der Niere von großer Bedeutung. Sofern eine strukturelle Nierenschädigung eingetreten ist, ist diese nach Aufhebung der MI mittels TEER nicht mehr reversibel (Lo et al. 2019). Bei Patienten mit vorbestehender struktureller Nierenschädigung ist das Risiko für Dekompensationen der Herzinsuffizienz erhöht. Im klinischen Alltag wird präinterventionell stets sCR zur Abschätzung der Nierenfunktion und des damit einhergehenden Mortalitätsrisikos bestimmt, jedoch bildet sCR nur die renale Funktion ab. Strukturelle Nierenschäden im subklinischen Stadium, die bei fortbestehender MI prognostisch relevant für die Mortalität sind, werden hierdurch nicht erfasst. Daher wird die Nierenfunktion und ihr Einfluss auf die Mortalität nach einem TEER sowie die prognostische Relevanz der beiden renalen Frühmarker Cystatin C und uNGAL unter den folgenden Punkten genauer diskutiert.

5.2 Niereninsuffizienz

Die CKD ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten der MI, speziell aber in Verbindung mit der Herzinsuffizienz (HI) (Sarnak et al. 2003; Stigant et al. 2003; van Herwerden et al. 1990; Bossone et al. 2007; Jokinen et al. 2007;). Ursächlich für das Auftreten von gehäuften Dekompensationen bei Patienten mit schwerer MI und der damit einhergehenden höheren Mortalität ist das kardiorenale Syndrom. Eine erhöhte Volumenbelastung bei eingeschränkter Nierenfunktion, sowie die geringe Volumentoleranz der vorbestehenden HI führt zu einem Circulus vitiosus (Samad et al. 2017). Das erhöhte Mortalitätsrisiko von CKD-Patienten nach TEER mittels MitraClip Device wurde bereits in mehreren Studien beschrieben (Ohno et al. 2016; Shah et al. 2019).

Eine von Ohno et al. publizierte Studie untersuchte die eGFR von Patienten, die mittels TEER therapiert wurden, unmittelbar vor der Intervention und nach einem Follow-up von 12 Monaten. Diese Patientenkohorte wurde in eine Gruppe mit erhaltener Nierenfunktion ($eGFR > 60\text{ml/min}$) und eine Gruppe mit reduzierter Nierenfunktion ($eGFR \leq 60\text{ml/min}$) dichotomisiert. Primärer Endpunkt dieser Studie war das Ein-Jahres-Überleben. Dieses lag in der Gruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion signifikant niedriger als bei der nierengesunden Gruppe. Die eingeschränkte Nierenfunktion mit erniedrigter eGFR zum Baseline-Zeitpunkt erwies sich als unabhängiger Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität. Eine weitere Studie von Shah et al. zeigte vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Langzeitmortalität bei Patienten, die in unterschiedlichen Stadien der CKD mittels MitraClip-Intervention therapiert wurden. Shah et al. konnten bestätigen, dass eine $eGFR < 30\text{ ml/min}$ ein Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität ist. Das Studiendesign von Ohno et al. ist vergleichbar mit der aktuell vorliegenden Arbeit. Auch in unserer Studie wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit erhaltener und eingeschränkter Nierenfunktion dichotomisiert. Zudem konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine durchschnittlich niedrigere eGFR zum Baseline-Zeitpunkt bei verstorbenen Patienten nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten mit erhaltener bis mild eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe 1) betrug die Ein-Jahres Überlebensrate 83,75 %, wohingegen die Überlebensrate in der Gruppe mit hochgradiger Funktionseinschränkung (Gruppe 2) bei 67,50 % lag. Der Unterschied der Baseline-eGFR beider Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant. Außerdem erwies sich die Baseline-eGFR in der

vorliegenden Studie nicht als Prädiktor für die Ein-Jahres-Sterblichkeit (AUC: 0,586 [0,433; 0,739], $p = 0,259$).

Die Erklärung dafür, dass, im Gegensatz zu beiden vorangegangenen Studien, die eGFR in der vorliegenden Arbeit nicht als Prädiktor für die Ein-Jahres-Sterblichkeit identifiziert werden konnte, liegt womöglich an den unterschiedlich gewählten Grenzen in der Gruppeneinteilung. Ohno et al. wählten eine Grenze von eGFR = 60 ml/min und analysierten somit ausschließlich nierengesunde Patienten, deren Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko deutlich geringer ist. Shah et al. hingegen analysierten verschiedene Stadien der CKD und konnten die Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität durch eine eGFR < 30ml/min, also bei fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung beweisen. In der vorgelegten Arbeit wurde die Grenze der Gruppeneinteilung im Kreatinin-blinden Bereich bei einer eGFR von 45 ml/min festgelegt, da ab einem CKD-Stadium 3b (eGFR < 45ml/min) das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität überproportional ansteigt (Anavekar et al. 2004; Kühn et al. 2020). In diesem Bereich kann die tatsächliche Nierenfunktion um nahezu 50 % abfallen, ohne dass dies durch sCR messbar wird. Eine Abschätzung der tatsächlichen Filtrationsrate durch sCR in diesem Bereich wird dadurch unpräzise (Brankovic et al. 2018), da vor allem bei der Verwendung der MDRD-Formel im Bereich von 45–59 ml/min eine deutliche Überschätzung der Nierenfunktion auftritt (Bacci et al. 2017). In diesem GFR-Bereich fanden sich ein Großteil der in unserer Studie beobachteten Patienten wieder. Aufgrund der zu geringen Trennschärfe des sCr und der eGFR im Kreatinin-blinden Bereich ist eine Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion nicht möglich, was die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit belegen.

Ein weiterer Aspekt, der erklären könnte, warum die eGFR in unserer Patientenkohorte nicht prädiktiv für die Ein-Jahres-Mortalität war, ist die Tatsache, dass die eGFR ein alters- und geschlechtsabhängiger Faktor ist. Während eine eGFR von 45 ml/min bei 30-jährigen Frauen eine starke Nierenfunktionseinschränkung anzeigt, entspricht diese der Altersnorm bei 70-jährigen Frauen (Levey et al. 2003). Aufgrund der Altersabhängigkeit und der Überschätzung der eGFR im Kreatinin-blinden Bereich konnte bei unseren Patienten gezeigt werden, dass eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion anhand der sCR-Konzentration zu nicht zuverlässig zu erkennen und damit das einhergehende Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko nicht adäquat einzuschätzen ist. Dieser Aspekt erschwert im klinischen Alltag die Patientenselektion vor TEER erheblich. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität anhand der eGFR vor allem für Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung nicht präzise möglich ist und

daher die Zuhilfenahme von alters- und geschlechtsunabhängigen Nierenretentionsparametern für eine präzise Patientenselektion erfolgen sollte.

5.3 Cystatin C

Cystatin C ist ein Nierenretentionsparameter, der in den letzten zwei Jahrzehnten in einer Vielzahl an Studien untersucht wurde, jedoch bisher keinen Eingang in den klinischen Alltag fand (Taglieri et al. 2009; Correa et al. 2018; Shlipak et al. 2022). Cystatin C wird, im Gegensatz zu sCr, nicht von Alter, Geschlecht, Ethnie oder Muskelmasse beeinflusst und ermöglicht dadurch eine präzisere Abschätzung der Filtrationsrate (Murty et al. 2013).

In der vorgelegten Arbeit konnten bei verstorbenen Patienten, im Vergleich zu der Gruppe der überlebenden Patienten, signifikant höhere Cystatin-C-Konzentrationen zum Baseline-Zeitpunkt nachgewiesen werden. Wir konnten die renale Funktionseinschränkung bei Patienten, deren Nierenfunktionseinschränkung durch sCr unerkannt blieb, demaskieren. Darüber hinaus konnte Cystatin C im Rahmen unserer Analysen als Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität identifiziert werden. Wir konnten nachweisen, dass Cystatin C ein geeigneter Biomarker ist, um das Risiko der Ein-Jahres-Mortalität in der hier vorliegenden Patientenkohorte vorhersagen zu können.

Bisher wurde Cystatin C als Prädiktor für die Mortalität nach TEER nicht untersucht, jedoch konnten erhöhte Cystatin-C-Konzentrationen in anderen Zusammenhängen als Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität identifiziert werden (Taglieri et al. 2009; Correa et al. 2018). Bereits 2005 untersuchten Shlipak et al. Cystatin C und sCr in Hinsicht auf kardiovaskuläre Mortalität an Patienten, die zwischen 1992 und 1993 zu routinemäßigen Check-up-Untersuchungen vorstellig wurden. Es handelte sich hierbei um eine multizentrische Längsschnittstudie. Ab einem Cystatin-C-Wert von $> 1,29$ mg/l zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (Shlipak et al. 2005). Eine weitere Studie von Correa et al. konnte 2018 ebenfalls das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bei erhöhten Cystatin-C-Konzentrationen bestätigen. Correa et al. untersuchten Patienten, bei denen kürzlich ein akutes Koronarsyndrom (ACS) aufgetreten war, auf ihre Cystatin-C-Konzentrationen und verfolgten sie über mehrere Jahre nach. Patienten, bei

denen zum Zeitpunkt des ACS-Erstereignisses erhöhte Cystatin-C-Konzentrationen nachgewiesen wurden, hatten ein um 28 % signifikant erhöhtes Risiko für ein erneutes ACS oder Mortalität aufgrund von einer dekompensierten HI (Correa et al. 2018). Die Prädiktion der Mortalität durch die Cystatin-C-Konzentration stimmt somit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt, gestaltet sich die Abschätzung der tatsächlichen Nierenfunktion und das damit einhergehende Risiko für kardiovaskuläre Mortalität schwierig, wenn sich das sCr im Kreatinin-blinden Bereich befindet. Wu et al. konnten 2010 erstmalig in einer repräsentativen Studie ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit normwertiger eGFR nachweisen, wenn die Cystatin-C-Konzentrationen erhöht waren. Darüber hinaus konnten Wu et al. nachweisen, dass die eGFR im Kreatinin-blinden Bereich signifikant höher ausfiel als die CKD-EPI.

Wenn man nun die Filtrationsraten der vorgelegten Arbeit betrachtet, fällt ebenfalls ein Unterschied zwischen den Filtrationsraten, die mittels Cystatin C (CKD-EPI) und denen, die mittels sCr (eGFR) berechnet wurden, auf. Insgesamt zeigte sich die individuelle eGFR in unserem Patientenkollektiv höher als die CKD-EPI. Der größte Unterschied zwischen der eGFR und der CKD-EPI zeigte sich bei verstorbenen Patienten der Gruppe 1 (eGFR \geq 45 ml/min). Hieraus kann geschlossen werden, dass vor allem bei verstorbenen Patienten der Gruppe 1 die Nierenfunktionseinschränkung durch das sCr unerkannt blieb und dadurch deren Risiko für Mortalität nicht erfasst wurde. Wie bereits von Bacci et al. 2017 beschrieben, bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie ebenfalls, dass die eGFR, vor allem im Bereich zwischen 45 und 59 ml/min, die tatsächliche Filtrationsrate überschätzt und dadurch das tatsächliche Risiko der Patienten mit einer schweren MI nicht erfasst.

Eine Erklärung für das erhöhte Mortalitätsrisiko bei erhöhten Cystatin-C-Baseline-Konzentrationen besteht darin, dass Cystatin C bei nierengesunden Patienten vollständig glomerulär filtrierte wird. Der Anstieg von Cystatin C ist somit ein Indikator für eine gestörte glomeruläre Filtration, die mit einer eingeschränkten Volumenregulation einhergeht. Vor allem bei Patienten hochgradiger MI und einer vorbestehenden HI und der dadurch eingeschränkten Volumentoleranz, kann auch eine geringgradige Volumendysregulation, die durch präinterventionelle Cystatin-C-Bestimmungen erkannt werden kann, zu

häufigeren kardialen Dekompensationen mit häufigeren Rehospitalisierungen und erhöhtem Mortalitätsrisiko führen.

Wir konnten durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass Cystatin C die Nierenfunktion präziser abbildet als sCR, und dadurch Patienten, die ein hohes Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko haben, adäquat erkennt. Eine präinterventionelle Bestimmung von Cystatin C könnte in Zukunft die Patientenselektion vor TEER optimieren. Durch eine optimierte Prädiktion der Ein-Jahres-Mortalität können Patienten, die hinsichtlich der Mortalität nicht von der Intervention profitieren, von der Intervention ausgeschlossen oder individuell vorbereitet werden. Allerdings sind weitere, größer angelegte, klinische Studien erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen und um die genauen Cut-off-Werte zu bestimmen.

5.4 Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin

Das Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin im Urin (uNGAL) ist ein Biomarker, der im letzten Jahrzehnt intensiv im Zusammenhang mit dem kardiorenenalen Syndrom, aber auch im Rahmen von kardiologischen Interventionen, sowie kardiochirurgischen Operationen untersucht wurde (Liebetau et al. 2014, Deursen et al. 2013; Palazzuoli et al. 2015). Wie Cystatin C wird auch uNGAL nicht vom Alter, dem Geschlecht, der Ethnie oder der Muskelmasse beeinflusst und besitzt somit weniger Störfaktoren als sCr. Da uNGAL ein früh ansteigender und sehr sensibler Biomarker ist, detektiert er subklinische und leichtgradige Nierenschädigungen, die durch sCR und der eGFR später oder gar nicht erkannt werden, aber dennoch mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind (Haase et al. 2011).

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen, dass bei Patienten, bei denen präinterventionell eine erhöhte uNGAL-Konzentration nachgewiesen wurde, ein signifikant erhöhtes Risiko besteht, innerhalb eines Jahres nach TEER zu versterben. Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten wir bestätigen, dass uNGAL ein Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität nach TEER ist. Bisher wurde uNGAL im Zusammenhang mit der

TEER-Prozedur nicht untersucht. Ferner gibt es keine Daten über die Prädiktion der Mortalität bei TEER-Patienten durch präinterventionell gemessenes uNGAL.

Als diagnostischer, posttherapeutischer Biomarker wurde uNGAL sowohl im Zusammenhang mit kardiologischen Interventionen als auch mit kardiochirurgischen Operationen untersucht (Liebetau et al. 2013; Liebetau et al. 2014). Der Anstieg des uNGAL-Spiegels ist prädiktiv für den Beginn eines ANV, da er im Gegensatz zum sCR-Anstieg bereits in der frühen postinterventionellen Phase auftritt und somit schnelle präventive Therapiestrategien ermöglicht (Liebetau et al. 2013). Außerdem geht der postoperative Anstieg von uNGAL nach kardiochirurgischen Operationen mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 9 Monate einher (Liebetau et al. 2014). Im Unterschied zu der durch uns vorgelegten Studie erfolgte bei Liebetau et al. die uNGAL-Messung nach der interventionellen oder operativen Therapie, sodass der gemessene Anstieg keinen Vorteil in der Patientenselektion und Mortalitätsprädiktion birgt.

Als prognostischer Biomarker für die Mortalität wurde uNGAL im Zusammenhang mit der HI untersucht. HI-Patienten, bei denen erhöhte uNGAL-Konzentrationen nachgewiesen wurden, hatten ein erhöhtes Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko (Deursen et al. 2013; Palazzuoli et al. 2015). Es konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte uNGAL-Konzentration auch bei Patienten mit normwertigem sCr ein Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität ist (Deursen et al. 2013). Der uNGAL-Anstieg kann bei der HI sowohl durch die venöse Rückstauung, als auch durch die Minderperfusion durch ein eingeschränktes Herzzeitvolumen zustande kommen (Palazzuoli et al. 2015).

Wir konnten in der vorgelegten Arbeit, den von Deursen et al. beschriebenen Zusammenhang von erhöhtem uNGAL und erhöhtem Mortalitätsrisiko durch unsere Daten bestätigen. Die in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten hatten ein signifikant erhöhtes Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko, wenn erhöhte uNGAL-Konzentrationen zum Baseline-Zeitpunkt nachgewiesen wurden.

Eine mögliche Erklärung, weshalb uNGAL als Indikator für die Nierenfunktion einen deutlich höheren prädiktiven Wert als sCR und eGFR hat, ist, dass die Nierentubuli besonders vulnerabel auf Störfaktoren reagieren. Die Schädigung der Tubuli setzt umgehend große Mengen an NGAL frei, die mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Glomeruli wiederum bleiben vorerst erhalten und hypertrophieren (Thews, 1999). Der Kortex der Niere bleibt intakt und hält die Filtrationsfunktion aufrecht, während die interstitielle

Nierenschädigung eine Beeinträchtigung der Resorptionsfunktion verursacht. Diese Beeinträchtigung der Resorptionsfunktion trägt bei vorbestehender Herzinsuffizienz zum weiteren Fortschreiten des kardioresalen Syndroms bei und spielt darüber hinaus eine prognostische Rolle für die Ein-Jahres-Mortalität (Palazzuoli et al. 2015).

Übertragen auf unser Patientenkollektiv, zeigt die präinterventionelle Elevation von uNGAL eine Endorganschädigung der Niere an, welche durch sCR noch nicht erfasst wird, aber dennoch zu häufigerem Auftreten und Fortschreiten des kardioresalen Syndroms führen kann. Die Elevation von uNGAL kann somit eine durch die HI verursachte subklinische Nierenschädigung demaskieren.

Die Endorganschädigungen, insbesondere der kardiale Umbau und die Nierenfunktions-einschränkung, welche durch eine fortgeschrittenen MI entstanden sind, bleiben bestehen, wodurch es trotz erfolgreicher TEER-Prozedur in einigen Fällen dennoch zu kardialen Dekompensationen kommen kann (Obadia et al. 2018). Die fortbestehende Linksherzinsuffizienz in Verbindung mit einer subklinischen Nierenfunktionsstörung, führt bei Patienten mit ebendiesem Krankheitsbild zu einem gehäuften Wiederauftreten von kardialen Dekompensationen und geht daher mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, trotz erfolgreicher TEER-Intervention, einher.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt, ist die häufigste Ursache für Mortalität nach TEER die dekompensierte HI. Durch die präinterventionelle Messung von uNGAL konnten in unserer Studie die Patienten mit einer subklinischen Nierenschädigung, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kardioresalen Syndroms sowie einer dekompensierten HI einhergeht, zuverlässig und präzise erkannt werden.

Die vorgelegte Arbeit konnte erstmalig präinterventionell gemessenes uNGAL als Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität bei der TEER-Prozedur identifizieren. Dementsprechend könnte zukünftig eine präinterventionelle Bestimmung von uNGAL die Patientenselektion vor TEER erleichtern, da hierdurch subklinische Anzeichen für ein kardioresales Syndrom demaskiert werden können. Patienten, die nicht von einem TEER profitieren, können auf diese Weise selektiert werden. Auch bei uNGAL sind weitere klinische Studien notwendig, um unsere Ergebnisse zu verifizieren und die genauen Cut-off-Werte zu ermitteln.

5.5 Fazit

Es ist bereits bekannt und mehrfach belegt, dass eine CKD mit einer schlechteren Prognose nach kardiologischen Interventionen und gehäuften kardialen Ereignissen einhergeht. Bei allen Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, konnten wir eine deutliche Verbesserung der MI in der Echokardiografie 48 h postinterventionell feststellen. Diese Verbesserung konnte unabhängig von der Nierenfunktion erreicht werden. Jedoch zeigte sich bei den Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt erhöhte uNGAL- und Cystatin-C-Konzentrationen hatten, eine signifikant höhere Mortalitätsrate innerhalb der ersten 12 Monate.

In der vorliegenden Studie konnte erstmals Cystatin C und uNGAL als Prädiktoren für die Langzeitmortalität bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko, welche durch TEER mittels Mitraclip® Device therapiert wurden, identifiziert werden. Festzuhalten ist, dass beide Biomarker auch die Patienten, die anhand ihres sCr als nicht niereninsuffizient eingestuft wurden, als Hochrisikopatienten detektierten und eine präzise Prognose hinsichtlich der Langzeitmortalität abgaben.

Daher kann eine präinterventionelle Cystatin-C- und uNGAL-Bestimmung zur Risikoabschätzung der Langzeitmortalität bei Patienten, die eine TEER erhalten, sinnvoll sein. Dieser Aspekt sollte allerdings in weiteren prospektiven und randomisierten Studien weiter untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Eine beeinträchtigte Nierenfunktion ist einer der Hauptrisikofaktoren für Mortalität und für ein schlechteres Outcome bei Patienten nach TEER. Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Inhibitor, der bereits als spezifischer und sensitiver Biomarker für die Nierenfunktion verwendet wird. Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) ist ein weiterer sensitiver Biomarker, der spezifisch auf funktionelle und strukturelle Nierenschäden hinweist. Ziel der vorliegenden Studie war es, die prädiktiven Werte vom Cystatin C und uNGAL zu bestimmen und als Indikatoren für die Mortalität bei Patienten, die sich einem TEER unterziehen, zu identifizieren.

Insgesamt 120 Patienten, die sich einem TEER mittels MitraClip® unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Vor dem TEER erfolgte die Entnahme von Blut- und Urinproben zur Biomarker-Analyse. Es erfolgte eine 12-monatige Nachbeobachtung, in der die physiologischen Parameter, kardiovaskuläre Ereignisse und der Medikationsplan verzeichnet wurden.

Zwölf Monate nach dem TEER zeigte sich eine signifikante Reduktion der MI ($p < 0,001$) und eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation ($p < 0,001$). Bei Patienten, die innerhalb dieser 12 Monate verstarben, waren zum Baseline-Zeitpunkt die Biomarker-Spiegel von Cystatin C (Verstorbene: 2,4 mg/l [IQR: 1,7; 3,1] vs. Überlebende: 1,7 mg/l [IQR: 1,3; 2,1], $p < 0,001$) und uNGAL (Verstorbene: 242,0 ng/ml [IQR: 154,5; 281,5] vs. Überlebende: 132,0 ng/ml [IQR: 107,0; 177,3], $p < 0,001$) signifikant erhöht.

Cystatin C und uNGAL konnten als Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität nach TEER identifiziert werden. Daher ist eine präinterventionelle Bestimmung vor TEER von Cystatin C und uNGAL zur Risikostratifizierung als sinnvoll zu erachten.

7 Summary

The main risk factor leading to a poor outcome after TEER is an impaired renal function. The cysteine protease inhibitor Cystatin C is a widely used specific and sensitive biomarker for the renal function. Further to this, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is another sensitive biomarker, that specifically indicates functional and structural damages of the kidney. The present study's objective was the determination and identification of predictive values of Cystatin C and urinary NGAL and use them as indicators for the 12-month mortality of patients undergoing a TEER.

A total number of 120 patients undergoing a TEER via MitraClip® have been included in the study. Pre-interventional blood and urine samples were obtained for biomarker analysis. During a 12-month post-interventional observation period, physiological parameters, cardiovascular parameters and the individual medication plan were recorded.

A significant reduction of mitral regurgitation ($p < 0.001$) and an improvement of the NYHA-classification ($p < 0.001$) became obvious after that 12-month period. The biomarker levels of Cystatin C were significantly higher at the baseline point for patients, who died within these 12 months (Deceased: 2.4 mg/l [IQR: 1.7; 3.1] vs Survivors: 1.7 mg/l [IQR: 1.3; 2.1], $p < 0.001$) und uNGAL (Deceased: 242.0 ng/ml [IQR: 154.5; 281.5] vs Survivors: 132.0 ng/ml [IQR: 107.0; 177.3], $p < 0.001$).

Both, Cystatin C and uNGAL were identified as predictors for the 12-month mortality of high-risk patients, who undergo a mitral valve repair. Therefore, the pre-interventional determination of Cystatin C and uNGAL is considered appropriate for the risk stratification of patients undergoing a percutaneous mitral valve repair.

8 Publikationen

Dörr O, Walther C, Liebetrau C, Keller T, **Ortlieb RM**, Boeder N, Bauer P, Möllmann H, Gaede L, Troidl C, Voss S, Bauer T, Hamm CW, Nef H. Evaluation of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of mortality in patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip). *Clin Cardiol.* 2018 Nov;41(11):1474-1479.

Kongressbeiträge:

O. Doerr, C. Walther C. Liebetrau **M. Ortlieb**, J. Lorenz H. Moellmann L. Gaede N. Boeder K.F. Weipert C. Troidl S. Voss T. Bauer C. Hamm H.M. Nef. Evaluation of cystatin C and NGAL as predictors of mortality in patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip). *European Heart Journal*, Volume 38, Issue suppl 1, 1 August 2017, ehx502.P1365

O. Dörr, C. Walther, C. Liebetrau, **M. Ortlieb**, J. Lorenz, H. Möllmann, L. Gaede, K. Weipert, N. F. Boeder, C. Troidl, S. Voß, T. Bauer, C. W. Hamm, H. Nef. Evaluation of cystatin C and NGAL as predictors of mortality in patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MitraClip). *Clin Res Cardiol* 106, Suppl 1, April 2017

9 Literaturverzeichnis

1. Abbott Vascular Int.: Abbott Vascular Int. – MitraClip Percutaneous Mitral Valve Repair System. [Homepage of Abbott Vascular Int], [Online] 1.1.2013, 2013 – last update. Available: <http://www.abbottvascular.com/int/mitraclip.html> [10.10.2020, 2020]
2. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122: 674–81.
3. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13): 1285–95. doi: 10.1056/NEJMoa041365. PMID: 15385655.
4. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65: 1231–48.
5. Asselbergs FW, Mozaffarian D, Katz R, et al. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3): 834–840. doi: 10.1093/ndt/gfn544.
6. Bacci MR, Chehter EZ, Azzalis LA, Costa de Aguiar Alves B, FLA F. Serum NGAL and Cystatin C comparison with urinary albumin-to-Creatinine ratio and inflammatory biomarkers as early predictors of renal dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int Rep.* 2017;2: 152–158.
7. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 12, 128–144 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0232-y>
8. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 1050–5. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs079>
9. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Circulation.* 2017 Jan 17;135(3): 297–314. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025260. PMID: 28093494; PMCID: PMC5245732

10. Biner S, Siegel RJ, Feldman T, et al. Acute effect of percutaneous MitraClip therapy in patients with haemodynamic decompensation. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8): 939–45.
11. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*, Volume 7, Issue 2: 91–104 (2013).
12. Bossone E, Di Benedetto G, Frigiola A, Carbone GL, Panza A, Cirri S, Ballotta A, Messina S, Rega S, Citro R, Trimarchi S, Fang J, Righini P, Distante A, Eagle KA, Mehta RH. Valve surgery in octogenarians: in-hospital and long-term outcomes. *Can J Cardiol.* 2007;23: 223–227.
13. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the bio-SHiFT study. *Kidney Int.* 2018;93(4): 952–960.
14. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the „French Correction“. *J Thor Cardiovasc Surg.* 1983;86: 323–37.
15. Castillo JG, Solis J, Gonzalez-Pinto A, & Adams DH. [Surgical echocardiography of the mitral valve]. *Rev Esp Cardiol* 2011, 64;12: 1169–1181. doi: 10.1016/j.recesp.2011.06.025
16. Colls PC. Notes on Creatinine. *J Physiol.* 1896;20(2–3): 107–111. doi: 10.1113/jphysiol.1896.sp000615
17. Correa S, Morrow DA, Braunwald E, et al. Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20): e009077. doi: 10.1161/JAHA.118.009077
18. Cubero-Gallego H, Hernandez-Vaquero D, Avanzas P, Almendarez M, Adeba A, Lorca R, Rozado J, Escalera A, Silva J, Moris C, Pascual I. Outcomes with percutaneous mitral repair vs. optimal medical treatment for functional mitral regurgitation: systematic review. *Ann Transl Med.* 2020;8(15): 962. doi: 10.21037/atm.2020.03.202.
19. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9): 872–8.
20. . Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: 2465–76.

21. Donnellan E, Alashi A, Johnston DR, et al. Outcomes of Patients With Mediastinal Radiation-Associated Mitral Valve Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation*. 2019;140(15): 1288–1290. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040546
22. Dörner K, Deufel T: Klinische Chemie und Hämatologie. 7., vollst. überarb. Aufl., Thieme, Stuttgart u. a., S. 352–353, 417–423, 451–452 (2009).
23. Dörr O, Liebetau C, Möllmann H, et al. Long-term verification of functional and structural renal damage after renal sympathetic denervation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(7): 1298–1303. doi: 10.1002/ccd.26355
24. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet*. 2018;391(10124): 960–969. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30473-2
25. Ezzati M et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet* 2021.
26. Fann JI, Goar FGS, Komtebedde J, Oz MC, Block PC, Foster E, Butany J, Feldman T, Burdon TA. Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response. *Circulation*. 2004;110: 988–993.
27. Feldman T, Ali O. Transcatheter mitral valve interventions: current status and future perspective. *EuroIntervention*. 2012;8 Suppl(Q): Q53–Q59.
28. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364: 1395–1406.
29. Feldman T, Kar S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation. 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25): 2844–2854.
30. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: Six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11): 2134–40.
31. Filsoufi F, Rahmanian PB, Salzberg S, von Harbou K, Bodian CA, Adams DH. B-type natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing mitral valve surgery. *J Card Surg*. 2008 Nov-Dec;23(6): 600–5. doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00683.x. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18793229.
32. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J*. 1996;318 (Pt 1) (Pt 1): 1–14. doi: 10.1042/bj3180001

33. Garrido-Olivares L, David TE, Maganti M, Wijeyesundera D, Rao V. Effect of pre-operative non-dialysis-dependent renal dysfunction on isolated aortic and mitral valve surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(1): 155–161. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.12.005
34. Geis N, et al. Percutaneous repair of mitral valve regurgitation in patients with severe heart failure: comparison with optimal medical treatment, in: *Acta cardiol.* 2018;73(4): 378–386, doi.org/10.1080/00015385.2017.1401275
35. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, Kapadia SR. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2): 185–186. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.723
36. Gogbashian A, Sedrakyan A and Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25: 695–700.
37. Grenier FC, Ali S, Syed H, et al. Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: assay performance, specimen handling requirements and biological variability. *Clin Biochem.* 2010 Apr;43(6): 615–20.
38. Gröger M, Scheffler JK, Schösser F, Schneider LM, Rottbauer W, Markovic S, Keßler M. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair for mitral regurgitation improves heart failure symptoms in heart failure with preserved ejection fraction patients. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6): 5010–5021. doi: 10.1002/ehf2.13561. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34498430; PMCID: PMC8712801.
39. Grubb A, Horio M, Hansson LO, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem.* 2014;60(7): 974–986. doi: 10.1373/clinchem.2013.220707
40. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(17): 1752–1761. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.051
41. Hasegawa M, Ishii J, Kitagawa F, Takahashi H, Sugiyama K, Tada M, Kanayama K, Takahashi K, Hayashi H, Koide S, Nakai S, Ozaki Y, Yuzawa Y. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int.* 2016: 8761475.

- doi: 10.1155/2016/8761475. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27051671; PMCID: PMC4808666.
42. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367: 20–9.
 43. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24: 1231–1243.
 44. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Pierard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A, EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019;140: 11561169.
 45. Jacobs E, Rathmann W. Epidemiologie des Typ-2-Diabetes in Europa. *Diabetologe* 2019;15: 198–205. <https://doi.org/10.1007/s11428-018-0418-8>
 46. Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I, Nilsson J, PO K, Sjogren J. Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. *J Heart Valve Dis*. 2014;23: 567–574.
 47. Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Pitkänen OA, Hartikainen JE. Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2): 451–458. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.058
 48. Jourdain P, Jondeau G, Funck F et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49: 1733–9.
 49. Kampmann JP, Hansen JM. Glomerular filtration rate and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(1): 7–14. doi: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01848.x
 50. Kelley C, Lazkani M, Farah J, Pershad A. Percutaneous mitral valve repair: A new treatment for mitral regurgitation. *Indian Heart J*. 2016;68(3): 399–404. doi: 10.1016/j.ihj.2015.08.025
 51. Kim AJ, Ro H, Kim H, et al. Klotho and S100A8/A9 as Discriminative Markers between Pre-Renal and Intrinsic Acute Kidney Injury. *PLOS ONE*. 2016;11(1): e0147255. Published 2016 Jan 22. doi: 10.1371/journal.pone.0147255

52. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndobo P, Menanga A, Kane A, Kakou-Guikahué M, Kenfack M, Metogo B, Chelo D, Yangnigni E, Tantchou C, Bertrand E, Monsuez JJ; Working Group on Tropical Cardiology of the Société française de cardiologie. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016 May;109(5): 321–9. doi: 10.1016/j.acvd.2015.12.004. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26988837.
53. Klein A, Burstow D, Tajik A, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echo.* 1990;3: 54–63.
54. Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, Dumfarth J, Reindl M, Wachter K, et al. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(3): 413–9.
55. Kühn A, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, Mielke N, Ebert N, Schaeffner ES. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. *Am J Kidney Dis.* 2021 Mar;77(3): 386–396.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.015. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197533.
56. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). 2010;11(4): 307–332. doi: 10.1093/ejechocard/jeq031
57. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48: 699–707.
58. Ledwoch J, Bertog S, Wunderlich N, et al. Predictors for prolonged hospital stay after transcatheter mitral valve repair with the MitraClip. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84: 599–605.
59. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139: 137–147.
60. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown?

- Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11): 2426–2439.
61. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6): 408]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9): 604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
62. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005;112: 745–58.
63. Liebetau C, Dörr O, Baumgarten H, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(5): 392–399. doi: 10.3109/00365513.2013.787149
64. Liebetau C, Gaede L, Doerr O, Blumenstein J, Rixe J, Teichert O, Willmer M, Weber M, Rolf A, Möllmann H, Hamm C, Nef H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014 Mar;74(2): 81–8. doi: 10.3109/00365513.2013.860615. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24304491.
65. Lo KB, Dayanand S, Ram P, et al. Interrelationship Between Kidney Function and Percutaneous Mitral Valve Interventions: A Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):76–82. doi: 10.2174/1573403X14666181024155247.
66. Lothar T. Creatinin/Creatinin-Clearance. In: Lothar T (Hrsg) *Labor und Diagnostik: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, 5, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, S. 376–384 (1998).
67. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Rieger G. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt* 2003;100: A3314-A3321.
68. Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62: 1052–1061.
69. Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Patient selection for MitraClip therapy impaired left ventricular systolic function. *Minerva Cardioangiol.* 2011;59: 455-471.
70. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4): 317–328. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.030

71. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct;14: PMID: 34447992.
72. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(2): 158]. *Eur Heart J*. 2012;33(14): 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
73. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Deltaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28: 1358–65.
74. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466): 1231–1238. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X
75. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;24(3): 307–315. doi: 10.1159/000078452
76. Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol*. 2013;23: 180–183.
77. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16: 9–13.
78. Nephrologie | SpringerLink: 16.10.2020; 2020-last update. Available: https://media.springernature.com/lw785/springerstatic/image/chp%3A10.1007%2F978-3-662-56790-6_16/MediaObjects/437286_1_De_16_Fig1_HTML.png

79. Nickenig G, Mohr F, Kelm M, Kuck K, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. (2013).
80. Nishimura RA, O Gara PT, Bavaria JE, Brindis RG, Carroll JD, Kavinsky CJ, Lindman BR, Linderbaum JA, Little SH, Mack MJ, Mauri L, Miranda WR, Shahian DM, Sundt TM, 3rd. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: 26092635.
81. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a populationbased study. *Lancet.* 2006;368: 1005–1011.
82. Obadia JF, 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 JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24): 2297–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145927.
83. Ohno Y, Attizzani GF, Capodanno D, et al. Impact of chronic kidney disease on outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: insights from the GRASP registry. *EuroIntervention.* 2016;11(14): e1649–e1657. Published 2016 Apr 8. doi: 10.4244/EIJV11I14A316
84. Olsen L, Subramanian R, Ackermann D, et al. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc.* 1987;62: 22–34.
85. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B, Nuti R, Ronco C. Comparison of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Versus B-Type Natriuretic Peptide and Cystatin C to Predict Early Acute Kidney Injury and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2015 Jul 1;116(1): 104–111. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.043. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25943992.

86. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun 1;20(6): 620–624. doi: 10.1093/ehjci/jez073. PMID: 31115470; PMCID: PMC6529908.
87. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20): 2105–20. doi: 10.1056/NEJMoa0801891. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25): 2433. PMID: 19005195.
88. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/task force M. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37: 2129–2200.
89. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3): 497–507. doi: 10.1093/ndt/gfw425
90. Puls M, Tichelbacker T, Bleckmann A, et al. Failure of acute procedural success predicts adverse outcome after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip. *EuroIntervention*. 2014;9: 1407–1417.
91. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *JASE*. 2002;15: 167–84.
92. Radke PW, Schunkert H. Public smoking ban: Europe on the move. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(20): 2385–6. doi: 10.1093/eurheartj/ehl266. PMID: 17018548.
93. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58: 585–592.

94. Rassaf T, Balzer J, Rammos C, et al. Influence of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system on renal function in patients with severe mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(5): 899–903.
95. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97: 1675–80.
96. Rudolph V, Lubos E, Schlüter M, Lubs D, Goldmann B, Knap M, de Vries T, Treede H, Schirmer J, Conradi L, Wegscheider K, Reichenspurner H, Blankenberg S, Baldus S. Aetiology of mitral regurgitation differentially affects 2-year adverse outcomes after MitraClip therapy in high-risk patients. *Eur J Heart Fail.* 2013;15: 796–807.
97. Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and outcomes of left-sided valvular heart disease associated with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: e006044. doi: 10.1161/JAHA.117.006044
98. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42(5): 1050–1065. doi: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c
99. Schillinger W, Hunlich M, Baldus S, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRAnscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *EuroIntervention.* 2013;9: 84–90.
100. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2): 407–13. doi: 10.1681/ASN.2006080882. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17229907.
101. Shah B, Villablanca PA, Vemulapalli S, et al. Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Renal Disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(2): e007552. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007552.
102. Shlipak MG, Inker LA, Coresh J. Serum Cystatin C for Estimation of GFR. *JAMA.* 2022 Sep 6;328(9): 883–884. doi: 10.1001/jama.2022.12407. Erratum in: *JAMA.* 2022 Dec 13;328(22): 2274. PMID: 35939309.
103. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events

- among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20): 2049–60. doi: 10.1056/NEJMoa043161. PMID: 15901858.
104. Stevens LA, Coresh J, Greene T and Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354: 2473–2483.
105. Stigant C, Stevens L, Levin A. Nephrology: 4. Strategies for the care of adults with chronic kidney disease. *CMAJ.* 2003;168(12): 1553–1560.
106. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24): 2307–2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30280640.
107. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem.* 2009;55: 1932–1943.
108. Taramasso M, Buzzatti N, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, Maisano F. Interventional vs. surgical mitral valve therapy. Which technique for which patient? *Herz* 2013;38: 460–466.
109. Taramasso M, Maisano F, Latib A, Denti P, Buzzatti N, Cioni M, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention.* 2014 Oct;10(6): 746–52. doi: 10.4244/EIJV10I6A128. PMID: 24469474
110. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Niere und ableitende Harnwege. In: Thews G, Mutschler E, Vaupel P: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen.* 5. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999, S. 407–438.
111. Thomas L, Huber AR. Renal function - estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44: 1295–1302.
112. Toggweiler S, Zuber M, Surder D, Biaggi P, Gstrein C, Moccetti T, Erne P. Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart.* 2014;1(1): e000056. doi: 10.1136/openhrt-2014-000056
113. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7): 813–818. doi: 10.1001/jama.294.7.813
114. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A. Guidelines on the

- management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33: 2451–2496.
115. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torreca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease of the European Society Cardiology, *Eur Heart J.* 2007;28: 1522–9645.
116. 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 KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021 Aug;28: ehab395. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Epub ahead of print. PMID: 34453165.
117. van Deursen VM, Damman K, Voors AA, van der Wal MH, Jaarsma T, van Velthuisen DJ, Hillege HL. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014 Jan;7(1): 35–42. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000242. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24347663.
118. van Herwerden LA, Tjan D, Tijssen JG, Quaegebeur JM, Bos E. Determinants of survival after surgery for mitral valve regurgitation in patients with and without coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990;4: 329–335.
119. van der Laan SW, Fall T, Soumare A, et al. Cystatin C and cardiovascular disease: a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68: 934–45.
120. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006;105(3): 485–491. doi: 10.1097/00000542-200609000-00011
121. Wald R. Predicting baseline creatinine in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5): 697–699. doi: 10.2215/CJN.03020312
122. Wang A, Sangli C, Lim S, Ailawadi G, Kar S, Herrmann HC, Grayburn P, Foster E, Weissman NJ, Glower D, Feldman T. Evaluation of renal function before and after

- percutaneous mitral valve repair. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Jan;8(1): e001349. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001349. PMID: 25593120.
123. Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T, May AE, Eggebrecht H, Kuck KH, Baldus S, Senges J, Sievert H; German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Investigators. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014 Oct 1;84(4): 591–8. doi: 10.1002/ccd.25493. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24664460.
124. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018 Dec;27(6): 314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177. Erratum in: *Blood Press.* 2019 Feb;28(1):74. PMID: 30380928.
125. Wu CK, Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Hwang JJ, Lin YS. Cystatin C and long-term mortality among subjects with normal creatinine-based estimated glomerular filtration rates: NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(23): 1930–1936. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.069
126. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell.* 2002;10(5): 1045–1056. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00710-4

10 Abkürzungsverzeichnis

BNP	B-natriuretisches Peptid
CKD	Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-C-Formel
CRT	Cardial resynchronization therapy
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
eGFR	Errechnete Glomeruläre Filtrationsrate
FU	Follow-up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IQR	Interquartilabstand
LH	Linksherz
LVAD	Left ventricular assist device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MC	MitraClip
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MVG mean	Mittlerer Druckgradient der Mitralklappe
MW	Mittelwert
NV	Nierenversagen
NGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin
PCI	Perkutane Koronarintervention
RH	Rechtsherz
SEM	Standardfehler
SD	Standardabweichung
sCr	Serumkreatinin
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TEER	Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur
TTE	Transthorakale Echokardiografie

uNGAL

Im Urin nachgewiesenes NGAL

11 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Anatomie der Mitralklappe, modifiziert nach Castillo et al. (2011)
- Abb. 2: Epidemiologische Kurve der Mitralklappeninsuffizienz (Dziadzko et al. 2018)
- Abb. 3: Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz
HI: Herzinsuffizienz; KHK: koronare Herzkrankheit; PCI: perkutane koronare Intervention; SMR: sek. Mitralklappeninsuffizienz; LH: Linksherz, RH: Rechtsherz; CABG: coronary artery bypass grafting; HTx: Herztransplantation; LVAD: left ventricular assist devices, modifiziert nach (Vahanian et al. 2021)
- Abb. 4: MitraClip™ (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA).
(A) MitraClip NTR links und MitraClip XTR rechts
(B) MitraClip Befestigungsvorgang
(C) Das Delivery-System. (Cubero-Gallego et al. 2020).
- Abb. 5: Pathophysiologie der renalen Dysfunktion und Mitralinsuffizienz, modifiziert nach Lo et al. (2018)
- Abb. 6: Schematische Darstellung des Serumkreatininspiegels bei steigendem Nierenfunktionsverlust (Springer 2020)
- Abb. 7: Studienablauf mit den erhobenen Daten
CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren; ECHO: Echokardiografie; NYHA: New York Heart Association Score; CCS: Canadian Cardiovascular Society Score.
- Abb. 8: Schematische Darstellung des Partikel-verstärkten immunologischen Trübungstest, modifiziert nach Grubb et al. (2013).
- Abb. 9: Schematische Darstellung des Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay, modifiziert nach Grenier et al. (2010).
- Abb. 10: Vorgang des Mitralklappenclippings nach Feldman et al. (2011).

- Abb. 11: Berechnung der eGFR nach der MDRD-Formel, modifiziert nach Levey et al. (2003).
- Abb. 12: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb der Patientenkohorte.
- Abb. 13: BNP-Werte in ng/l zum Baseline-Zeitpunkt, aufgelistet nach Verstorbenen und Überlebenden.
- Abb. 14: Baseline-Serumkreatinin in mg/dl, aufgelistet nach Gruppe 1 (GFR \geq 45ml/min) und Gruppe 2 (GFR $<$ 45ml/min), sowie Verstorbenen und Überlebenden.
- Abb. 15: Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (*eGFR*) zum Baseline-Zeitpunkt, errechnet mittels MDRD-Formel anhand des Serumkreatinins, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.
- Abb. 16: Baseline-CKD-EPI in ml/min/1,73m², errechnet anhand von Cystatin C, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.
- Abb. 17: Baseline-Cystatin C, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie Überlebenden und Verstorbenen.
- Abb. 18: Baseline-uNGAL in ng/ml, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.
- Abb. 19: ROC-Kurven zum prädiktiven Wert von Cystatin C und uNGAL innerhalb der vorliegenden Studie (modifiziert nach Dörr et al. 2018).
(A): ROC-Kurven von Cystatin C und NGAL der gesamten Patientenkollektivs
(B): ROC-Kurven von Cystatin C und uNGAL der Gruppe 1
(C): ROC-Kurven von Cystatin C und uNGAL der Gruppe 2

12 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier (modifiziert nach Nickenig et al. 2013).
- Tab. 2: „New York Heart Association“(NYHA)-Klassifikation, aufgeteilt nach Stadien.
- Tab. 3: Quantifizierung der Mitralinsuffizienz nach echokardiografischen Kriterien, modifiziert nach Vahanian et al. (2021) und Baldus et al. (2018).
- Tab. 4: „Kidney Disease Improving Global Outcome“(KDIGO)-Stadien der chronischen Niereninsuffizienz, modifiziert nach KDIGO (2012).
- Tab 5: Übersicht der Baseline-Charakteristika der Studienkohorte sowie präinterventionelle und postinterventionelle Parameter.
- Tab. 6: Übersicht der Baseline-Charakteristika aufgelistet nach Lebenden und Verstorbenen.
- Tab. 7: Übersicht des Baseline-Serumkreatinin in mg/dl, aufgelistet nach Gruppe 1 ($GFR \geq 45\text{ml/min}$) und Gruppe 2 ($GFR < 45\text{ml/min}$), sowie Verstorbenen und Überlebenden.
- Tab. 8: Übersicht der errechnete glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zum Baseline-Zeitpunkt, errechnet mittels MDRD-Formel und des Serumkreatinins, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.
- Tab 9: Übersicht der Baseline-CKD-EPI in $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$, errechnet anhand von Cystatin C, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.

- Tab. 10: Übersicht des Baseline-Cystatin C, aufgelistet nach reduzierter (Gruppe 2) und erhaltener Nierenfunktion (Gruppe 1), sowie Überlebenden und Verstorbenen.
- Tab. 11: Übersicht des Baseline-uNGAL in ng/ml, aufgelistet nach erhaltener (Gruppe 1) und reduzierter Nierenfunktion (Gruppe 2), sowie nach Überlebenden und Verstorbenen.
- Tab. 12: Übersicht über die ROC-Analyse der Baseline-Patientencharakteristika;
AUC: Area under the curve; ROC: Receiver-Operating-Characteristic
- Tab. 13: Übersicht über die ROC-Analysen zum prädiktiven Wert der angegebenen Biomarker
AUC: Area under the curve.

13 Anhang

13.1 Patientenaufklärung

Patienteninformation

zur Erforschung und der Nutzung
von Blut, Blutzellen, Gewebepro-
ben und Urin von Patienten mit
Herzerkrankungen

Abb. 1: Anatomie der Mitralklappe,
modifiziert nach Castillo et al. (2011)



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden gegenwärtig als Patient in der Kerckhoff-Klinik bzw. im Universitätsklinikum Gießen Marburg, Standort Gießen (UKGM) ärztlich behandelt. Aufgrund Ihrer Beschwerden und bisher durchgeführten Untersuchungen besteht der Verdacht auf eine Herzer-

krankung. Daher sind zum Beispiel eine Linksherzkatheteruntersuchung, eine Ultraschalluntersuchung, eine Laboranalyse von Blutproben oder eine Magnetresonanztomografie notwendig.

Das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gemeinnützige GmbH betreibt eine Biomaterialsammlung: *das Kerckhoff Biomarkerregister*. Bei dieser Biomaterialsammlung handelt es sich um eine Sammlung von menschlichen Biomaterialien wie Blut, Urin oder Gewebe, verknüpft mit ausgewählten medizinischen Daten.

Um dieses Register organisatorisch und finanziell zu unterstützen, hat die Geschäftsführung der Kerckhoff-Klinik und der Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen das *Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH* gegründet. Mediziner und Grundlagenforscher beider Institutionen haben sich darunter zusammengeschlossen, um das Kerckhoff Biomarkerregister zu betreiben.

Die Untersuchung von menschlichen Biomaterialien und die Analyse der daraus gewonnenen Daten sind zu einem wichtigen Instrument medizinischer Forschung geworden. Deshalb fragen wir unsere Patienten – und daher auch Sie, ob sie bereit sind, uns bestimmte Körpermaterialien und Daten für Forschungszwecke zur Verfügung zu stellen. Ihre Teilnahme ist völlig freiwillig. Soweit Sie sich nicht beteiligen möchten oder Ihre Zustimmung später widerrufen möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Im Folgenden informieren wir Sie über

- die Ziele des Kerckhoff Biomarkerregisters (Abk. BioReg), das die Kerckhoff-Klinik gemeinsam mit der Justus-Liebig-Universität Gießen betreibt,
- die Verfahrensweisen und die Maßnahmen zum Schutz Ihrer personenbezogenen Daten,

damit Sie sich auf dieser Grundlage Ihre eigene Meinung bilden und eine Entscheidung treffen können. Sollte Ihnen etwas unklar sein, fragen Sie bitte Ihren behandelnden Arzt bzw. den Studienarzt, bevor Sie Ihre Zustimmung erteilen. Sie können sich wegen Rückfragen auch zu einem späteren Zeitpunkt an Herrn Prof. Dr. C.W. Hamm wenden.

1. Ziele der Biomaterialsammlung

Das Kerckhoff Biomarkerregister dient der Förderung medizinischer Forschung. Im Kerckhoff Biomarkerregister werden Biomaterialien und ausgewählte Daten langfristig (20 Jahre) aufbewahrt bzw. gespeichert und für die medizinische Forschung zur Verfügung gestellt, um die Vorbeugung, Erkennung und Behandlung von Erkrankungen zu verbessern.

2. Um welche Art von Biomaterialien und um welche Daten handelt es sich?

Bei den Biomaterialien handelt es sich um *Blutproben*, die evtl. mehrmals während Ihres Aufenthalts entnommen werden. Maximal werden so im Verlauf 330 ml Blut (das sind ungefähr 1½ Trinkgläser voll) entnommen. Neben verschiedenen Blutuntersuchungen aus Serum und Plasma Ihres Blutes werden aus diesen Blutproben auch sog. *weiße Blutkörperchen* für genetische Analysen und für Untersuchungen entzündlicher Prozesse gewonnen. Zudem werden *Urinproben* aus Spontanurin untersucht.

Bei den Laboruntersuchungen handelt es sich überwiegend um die Bestimmung von im Blut und Urin vorkommenden Eiweißen (zum Beispiel kardiales Troponin, natriuretische Peptide, nicht codierende Nucleinsäuren wie beispielsweise microRNA oder lange, nicht codierende RNA). Außerdem werden weiße Blutzellen, die im Blut zirkulieren und die möglicherweise bei Schädigungen des Herzmuskels oder der Niere in erhöhter Konzentration freigesetzt werden, charakterisiert. Im Rahmen der genetischen Untersuchung soll geklärt werden, ob die bestehende Erkrankung genetisch bedingt ist oder ob genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren (z. B. Zigarettenrauch) die Erkrankung ausgelöst haben. Des Weiteren kann untersucht werden, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können und/oder genetische Eigenschaften vorliegen, die das Auftreten der Erkrankung ganz oder teilweise verhindern können.

Die erhobenen Daten umfassen ausgewählte Informationen zu Ihrer Person, überwiegend jedoch medizinische Daten.

3. Wie werden die Biomaterialien und Daten verwendet?

Die von Ihnen zur Verfügung gestellten Biomaterialien und Ihre personenbezogenen Daten (im Datenbanksystem des Kerckhoff Biomarkerregisters gespeichert werden ein

Nummerncode als Ihren Namen ersetzendes Pseudonym sowie medizinische Daten aus der Behandlung und Labordiagnostik) werden ausschließlich für die medizinische Forschung verwendet. Sie sollen im Sinne eines breiten Nutzens für viele verschiedene medizinische Forschungszwecke verwendet werden. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt. Zum derzeitigen Zeitpunkt können noch nicht alle zukünftigen medizinischen Forschungsziele beschrieben werden. Diese können sich sowohl auf bestimmte Krankheitsgebiete (z. B. Krebsleiden, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen des Gehirns) als auch auf heute zum Teil noch unbekannte Krankheiten und/oder genetische Defekte beziehen. Es kann also sein, dass Ihre Proben und Daten auch für medizinische Forschungsfragen verwendet werden, die wir heute noch nicht absehen können. Deshalb werden an Ihren Biomaterialien möglicherweise auch genetische Untersuchungen, also Untersuchungen der Erbsubstanz, durchgeführt, und zwar unter Umständen auch eine Untersuchung Ihres gesamten Genoms. Die Biomaterialien und Daten werden für eine unbestimmte Zeit aufbewahrt und nur für die medizinische Forschung verwendet.

Sie haben das Recht, in Ihrer Einwilligungserklärung individuelle Eingrenzungen (z. B. den Ausschluss bestimmter Forschungszwecke, den Ausschluss der Weitergabe der Materialien an Dritte) vorzunehmen!

4. Welche Risiken sind mit Ihrer Spende verbunden?

a. Gesundheitliche Risiken:

Es wird sowohl Restmaterial verwendet als auch zusätzliches Material bei einem ohnehin vorgesehenen Eingriff entnommen:

Es sind bei Ihnen aus diagnostischen Gründen Blutentnahmen geplant oder es werden invasive, diagnostische und/oder therapeutische Eingriffe durchgeführt. In deren Rahmen möchten wir jeweils zusätzlich 25 ml Blut abnehmen (das entspricht etwa 3 Esslöffel). Zusätzlich kann es sein, dass nach der invasiven Diagnostik und/oder Therapie weitere Blutentnahmen erfolgen sollen, meist zu 3, maximal zu 12 verschiedenen Zeitpunkten nach dem Eingriff (Bsp.: 3 h, 6 h, 1. Tag, 2. Tag danach usw.). Diese Entnahmen werden nach Möglichkeit aus bereits vorhandenen Zugängen (wie beispielsweise einem Zentralen Venenkatheter – ZVK) entnommen. In einigen Fällen wird es notwendig werden, die Blutentnahme im herkömmlichen Sinne (Venenpunktion in der Ellenbeuge)

durchzuführen. Diese ist für Sie mit dem gleichen gesundheitlichen Risiko verbunden wie routinemäßige Blutentnahmen.

Zudem werden für das Kerckhoff Biomarkerregister auch andere Körpermaterialien wie Urin oder Gewebeproben verwendet, die im Rahmen der bei Ihnen vorgesehenen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen als Restmaterial normalerweise vernichtet würden. Diese Spende ist für Sie mit keinem zusätzlichen gesundheitlichen Risiko verbunden.

b. Weitere Risiken:

Bei jeder Erhebung, Speicherung und Übermittlung von Daten aus Ihren Biomaterialien im Rahmen von Forschungsprojekten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z. B. die Möglichkeit, Sie zu identifizieren), insbesondere im Hinblick auf die Information zu Ihrer Erbsubstanz. Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können, insbesondere auch dann, wenn Sie selbst (z. B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen. Das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Proben und Daten nur an Projekte oder Dritte weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können (siehe Punkt 8: „Wer hat Zugang zu Ihren Biomaterialien und Daten?“).

5. Welcher Nutzen ergibt sich für Sie persönlich?

Persönlich können Sie für Ihre Gesundheit keinen unmittelbaren Vorteil oder Nutzen aus der Spende Ihrer Proben und Daten erwarten. Die Ergebnisse sind ausschließlich zu Forschungszwecken bestimmt.

Eine Rückmeldung von Ergebnissen aus der Untersuchung der Biomaterialien ist nicht vorgesehen. Allerdings können Sie sich jederzeit auf unserer Webseite (www.khfi.de) über aktuelle Forschungsprojekte im Rahmen des Kerckhoff Biomarkerregisters informieren.

6. Welcher Nutzen ergibt sich für unsere Gesellschaft?

Alle derzeit durchgeführten wie auch künftigen medizinisch-wissenschaftlichen Forschungsvorhaben zielen auf eine Verbesserung unseres Verständnisses der Krankheitsentstehung, die Diagnosestellung und auf dieser Basis auf die Neuentwicklung von verbesserten Behandlungsansätzen ab.

7. Welche Voraussetzungen gelten für die Nutzung Ihrer Biomaterialien und Daten?

a. Voraussetzung für die Gewinnung und Nutzung Ihrer Biomaterialien einschließlich der zugehörigen personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken ist Ihre schriftliche Einwilligung. Ihre Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden (siehe auch Punkt 11: „Was beinhaltet Ihr Widerrufsrecht?“).

b. Ihre Biomaterialien und Daten werden im Kerckhoff Biomarkerregister unter standardisierten Qualitäts- und Sicherheitsbedingungen unbefristet aufbewahrt und auf Antrag und Prüfung durch die Studienleitung zu Forschungszwecken verwendet bzw. herausgegeben. Sie werden nach dem jeweiligen Stand der Technik vor unbefugtem Zugriff gesichert.

8. Wer hat Zugang zu Ihren Biomaterialien und Daten und wie werden sie geschützt?

a. Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten („personenbezogene Daten“: Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer, E-Mail-Adresse) werden unverzüglich nach ihrer Gewinnung durch einen Code ersetzt (pseudonymisiert). Danach wird der Datensatz unter diesem Code gespeichert. Ihre personenbezogenen Daten werden bei einem Treuhänder hinterlegt. Nur diese Person kann eine Verknüpfung zwischen Ihren personenbezogenen Daten und Ihren Biomaterialien und/oder medizinischen Daten herstellen. Diese Kodierung schließt eine Identifizierung Ihrer Person durch Unbefugte nach heutiger Kenntnis weitestgehend aus. Erst in dieser Form werden die Biomaterialien und Daten für Forschungszwecke intern zur Verfügung gestellt. Bei der Weitergabe Ihrer Daten bzw. Biomaterialien an Dritte wird Ihre Identifikationsnummer nochmals mit einem neuen Code versehen. Somit werden Ihre personenbezogenen Angaben doppelt pseudonymisiert.

b. Die personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer, E-Mail-Adresse) verbleiben in dem Krankenhaus, in dem die Proben und Daten gewonnen

wurden und werden dort getrennt von den Biomaterialien und medizinischen Daten gespeichert. Ein Zugriff auf sie erfolgt nur, um entweder weitere oder fehlende medizinische Daten aus Ihren Krankenunterlagen zu ergänzen oder erneut mit Ihnen in Kontakt zu treten, falls Sie der Kontaktaufnahme zugestimmt haben (s. unten Punkt 10). Eine Weitergabe der personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer, E-Mail-Adresse) an Dritte, z. B. andere Forschungseinrichtungen, Versicherungsunternehmen oder Arbeitgeber, erfolgt nicht!

c. Die doppelt pseudonymisierten Biomaterialien und medizinischen Daten können auf Antrag für medizinische Forschungszwecke nach zuvor festgelegten Kriterien an andere Universitäten, Forschungsinstitute und forschende Unternehmen, ggf. auch im Ausland weitergegeben werden. Dabei werden die Daten unter Umständen auch mit medizinischen Datensätzen in anderen Datenbanken verknüpft, sofern die gesetzlichen Voraussetzungen hierfür erfüllt sind.

d. Biomaterialien und Daten, die an Dritte weitergegeben wurden, dürfen nur für den beantragten Forschungszweck verwendet und vom Empfänger nicht weitergegeben werden. Nicht verbrauchtes Material wird an das Kerckhoff Biomarkerregister zurückgegeben oder vernichtet.

e. Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen erfolgen ausschließlich anonymisiert, also in einer Form, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person zulässt.

9. Erlangen Sie einen finanziellen Vorteil aus der Nutzung Ihrer Biomaterialien und Daten?

Für die Überlassung Ihrer Biomaterialien und Daten erhalten Sie kein Entgelt. Sollte aus der Forschung ein kommerzieller Nutzen erzielt werden, werden Sie daran nicht beteiligt.

Mit der Überlassung der Biomaterialien an das Kerckhoff Biomarkerregister werden sie Eigentum des Kerckhoff Herzforschungsinstituts mit der Justus-Liebig-Universität Gießen. Ferner ermächtigen Sie das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH, Ihre Daten zu nutzen. Dabei haben Sie das Recht, fehlerhaft gespeicherte oder bearbeitete Daten jederzeit zu berichtigen. Für die Bereitstellung der Proben und Daten kann das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-

Universität Gießen gGmbH von anderen Nutzern des Biomarkerregisters eine Aufwandsentschädigung erheben.

10. Erfolgt eine erneute Kontaktaufnahme mit Ihnen?

Zur Erhebung von weiteren Verlaufsdaten kann es sinnvoll werden, zu einem späteren Zeitpunkt erneut Kontakt mit Ihnen aufzunehmen, um ergänzende Informationen und/oder Biomaterialien von Ihnen zu erbitten. Zudem kann die erneute Kontaktaufnahme genutzt werden, um z. B. Ihre Einwilligung zum Abgleich mit anderen Datenbanken einzuholen. In diesem Fall wird das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH schriftlich oder telefonisch mit Ihnen oder Ihrem Hausarzt Kontakt aufnehmen.

Falls Sie eine erneute Kontaktaufnahme nicht wünschen, kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen in der Einwilligungserklärung an.

11. Was beinhaltet Ihr Widerrufsrecht?

Sie können Ihre Einwilligung zur Verwendung Ihrer Biomaterialien und Daten jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Sie widerrufen. Im Falle eines Widerrufs können Sie entscheiden, ob Ihre Biomaterialien vernichtet und die dazu gehörenden Daten gelöscht werden sollen, oder ob sie in anonymisierter Form für weitere Forschungsvorhaben verwendet werden dürfen. Sobald der Bezug der Biomaterialien und der übrigen Daten zu Ihrer Person gelöscht wurde, ist eine Vernichtung jedoch nicht mehr möglich. Zudem können Daten aus bereits durchgeführten Analysen nicht mehr entfernt werden. Trotz Widerrufs kann eine spätere Zuordnung des genetischen Materials zu Ihrer Person über andere Quellen niemals ausgeschlossen werden.

Wenden Sie sich für einen Widerruf bitte an: **Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH, Benekestr. 2–8, 61231 Bad Nauheim, Tel. 06032-9962830, Fax 06032-9962827, bioreg@kerckhoff-fgi.de.**

Einwilligungserklärung



Patient/Proband (Name, Vorname):
Geburtsdatum: / /

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass

- das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH, wie in der Information beschrieben, personenbezogene Daten von mir erhebt, speichert und weitere Angaben über meine Gesundheit aus meinen Krankenunterlagen entnimmt,
- die Daten gemeinsam mit meinen Biomaterialien pseudonymisiert dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH für medizinische Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt werden,
- meine Biomaterialien und Daten unbefristet (mindestens jedoch für 20 Jahre) für medizinische Forschungsvorhaben verwendet werden.
- Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung gegenüber dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH ohne Angabe von Gründen mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen kann. Beim Widerruf werden auf mein Verlangen die verbliebenen Biomaterialien und die erhobenen Daten vernichtet bzw. gelöscht oder anonymisiert. Daten aus bereits durchgeführten Analysen bzw. Forschungsvorhaben können nicht mehr gelöscht werden.
- Ich habe die Informationsschrift gelesen und hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen.

Ich bin mit den folgenden Untersuchungen/Entnahmen im Rahmen von BioReg einverstanden:

1a. Blutentnahmen/Blutuntersuchungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1b. Genetische Analysen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1c. Urinuntersuchungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1d. Überlassung von Gewebe (Restmaterial)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Ich bin damit einverstanden, dass ich evtl. zu einem späteren Zeitpunkt erneut telefonisch oder postalisch kontaktiert werde (falls nicht gewünscht, bitte „Nein“ ankreuzen):

2a. zum Zweck der Gewinnung weiterer Informationen/Biomaterialien	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2b. zum Zweck der Einwilligung in den Abgleich mit anderen medizinischen Registern/Datenbanken	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2c. zum Zweck der Rückmeldung für mich gesundheitsrelevanter Ergebnisse	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

<p>2d. Informationen über meine erneuten Krankenhausaufenthalte, klinische Symptome und meinen Tod können gegebenenfalls auch erfolgen über folgenden Arzt:</p> <p>Name und Anschrift des Arztes:</p> <p>.....</p>	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
--	-----------------------------	-------------------------------

<p>3a. Ich bin damit einverstanden, dass meine Biomaterialien doppelt pseudonymisiert an Universitäten, Forschungsinstitute und forschende Unternehmen, ggf. auch im Ausland mit möglicherweise niedrigerem Datenschutzniveau (z. B. westliche Industriestaaten,</p>	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
--	-----------------------------	-------------------------------

Europäische Union o. ä.), zu Zwecken medizinischer Forschung weitergegeben werden dürfen.		
---	--	--

Einwilligungserklärung Seite 2 von 3

Eine Kopie der Patienten-/Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH.

Unterschriften:

Patient:

.....

.....

Name in Druckbuchstaben

.....

.....

Ort, Datum (*vom Patienten einzutragen!!*) Unterschrift des Patienten

Aufklärender Arzt:

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

.....

Name in Druckbuchstaben

.....

.....

Ort, Datum

Unterschrift des Arztes

Einwilligungserklärung Seite 3 von 3

14 Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Oliver Dörr, der mich seit Beginn dieser Arbeit mit stetigem fachlichem Rat und konstruktiver Kritik immer unterstützte. Durch sein Vertrauen in mich und der Bereitstellung dieses Dissertationsthemas konnte diese Arbeit erst entstehen.

Des Weiteren danke ich allen Patienten, die durch ihre freiwillige Teilnahme die Studie erst ermöglicht haben.

Ich danke den Mitarbeitern des Franz-Groedel-Instituts der Kerkhoff Klinik, Bad Nauheim und Gießen für die labortechnische Unterstützung dieser Arbeit.

Ebenso geht mein Dank an meinen Promotionskollegen und Trauzeugen Sebastian Elekes für die stetige Motivation im Doktorandenbüro und der daraus resultierenden, fortwährenden, außergewöhnlichen Freundschaft.

Abschließend möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern und meinem Mann für ihre bedingungslose Unterstützung während der Erstellung dieser Dissertation bedanken. Ohne ihre Geduld, Motivation und liebevolle Fürsorge wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

15 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.