

# **Auswirkungen der MitraClip<sup>®</sup>-Implantation auf die Nierenfunktion bei Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Julian Prangenberg, geb. Geile**

aus Herzberg am Harz

2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Hammerstingl
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.03.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II –  
Herzzentrum, Universitätsklinikum Bonn

Meiner Frau und Familie



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	7
<b>1. Einleitung</b> .....	10
1.1 Mitralklappeninsuffizienz .....	10
1.1.1 Einleitung und Epidemiologie .....	10
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie .....	11
1.1.3 Diagnostik und Graduierung.....	15
1.1.4 Therapie.....	19
1.2 MitraClip® .....	25
1.2.1 Diagnose und Evaluation .....	26
1.2.2 MitraClip®-System .....	27
1.2.3 Prozedur .....	29
1.3 Niereninsuffizienz.....	30
1.3.1 Einteilung .....	30
1.3.2 Therapie.....	34
1.3.3 Prognose.....	36
1.4 Renal Resistance Index .....	36
1.5 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT).....	39
1.6 Logistischer EuroSCORE .....	39
1.7 Cystatin-C .....	39
1.8 NT-ProBNP .....	40
1.9 Ziele der Studie .....	40
<b>2. Methodik</b> .....	41
2.1 Patientenkohorten .....	41
2.2 Studiendesign .....	41
2.3 MitraClip®-Implantation.....	42
2.4 Durchführung .....	42
2.4.1 Echokardiographie .....	43
2.4.2 Sonographische Bestimmung des Renal Resistance Index.....	43
2.4.3 6MWT .....	44

2.5	Laboruntersuchungen .....	44
2.6	Reproduzierbarkeit .....	44
2.7	Statistik und Methoden .....	45
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>46</b>
3.1	Baseline Daten und klinisches Outcome .....	46
3.2	Funktionelles Outcome .....	55
3.3	Renales Outcome .....	60
3.4	Korrelationen .....	64
3.4.1	Retrospektive Kohorte .....	64
3.4.2	Prospektive Kohorte .....	66
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>69</b>
4.1	Limitationen der Studie .....	77
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>80</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>82</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>85</b>
<b>9.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	<b>100</b>
<b>10.</b>	<b>Veröffentlichungen</b> .....	<b>101</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>102</b>

## Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test)
AC	Anterior commissure (vordere Kommissur der Mitralklappe)
ACE-I	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-Hemmer)
AKI	Acute kidney injury (akutes Nierenversagen)
AS	Aortenklappenstenose
ASS 100	Acetylsalicylsäure (Aspirin), 100 mg
AT-Ant.	AT1-Rezeptorantagonisten (Sartan)
BL	Baseline (Baseline)
BNP	Brain natriuretic peptide
CHF	Chronic heart failure (chronische Herzinsuffizienz)
CKD	Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz)
EF	Ejektionsfraktion (des linken Ventrikels)
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective regurgitation orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study
FU	Follow-Up (Verlaufskontrolle)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
HLP	Hyperlipidämie
IVSDd	Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Linker Vorhof (Atrium)
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVVd	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVVs	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MC	MitraClip®
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK-Gradient	Druckunterschied über der Mitralklappe
MPG	Mittlerer transvalvulärer Gradient
MS	Mitralklappenstenose
NI	Niereninsuffizienz
N/A	Not available/applicable (nicht verfügbar/anwendbar)
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
OAK	Orale Antikoagulantien / orale Antikoagulation
PC	Posterior commissure (hintere Kommissur der Mitralklappe)
PI	Pulsative Index
PISA	Proximal isovelocity surface area
PK	Prospektive Kohorte
PKF	Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion)
PMI	Primäre (degenerative) Mitralklappeninsuffizienz
RegFraktion	Regurgitationsfraktion
RegVol	Regurgitationsvolumen
RK	Retrospektive Kohorte
RRI	Renal Resistance Index (kurz RI für Resistive oder Resistance Index)

SMI	Sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz
sPAP	Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalarterieller Druck)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TRAMI	Transcatheter Mitral Valve Interventions (-Register)
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VC	Vena contracta
VEDV	Enddiastolic velocity (enddiastolische Geschwindigkeit)
VPSV	Peak systolic velocity (endsystolische Maximalgeschwindigkeit)

# 1. Einleitung

## 1.1 Mitralklappeninsuffizienz

### 1.1.1 Einleitung und Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) bezeichnet eine akute oder chronische Schlussunfähigkeit der Mitralklappe und ist nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Klappenerkrankung in Europa (Lung et al. 2019, Cahill et al. 2021). Während vor allem in den Entwicklungs- und Schwellenländern die rheumatischen Klappenerkrankungen von vordegründiger Relevanz sind, so kommen diese in Industrienationen wie Deutschland selten vor (Marijon et al. 2012). Nichtsdestotrotz hat sich die Prävalenz von nicht-rheumatischen Herzklappenerkrankungen in Industrienationen in den letzten Jahrzehnten drastisch erhöht. Anfang der 2000er Jahre betrug die Gesamtprävalenz aller Klappenerkrankungen in den USA in der Gruppe der 18- bis 44-Jährigen ca. 0,7 %, die dann signifikant auf ca. 13,3 % in der Gruppe der über 75-Jährigen anstieg, wobei Männer häufiger betroffen waren als Frauen (Nkomo et al., 2006). In Deutschland ging man 2013 schätzungsweise von ungefähr 800.000 bis 1 Millionen Menschen aus, die an einer therapielevanten MI litten (Nickenig et al., 2013). Aufgrund des demographischen Wandels und des Bevölkerungswachstums kam es seit 1990 weltweit zu einem Anstieg der auf nicht-rheumatische Klappenerkrankungen zurückzuführenden Todesfälle um 112 % (Yadgir et al., 2020).

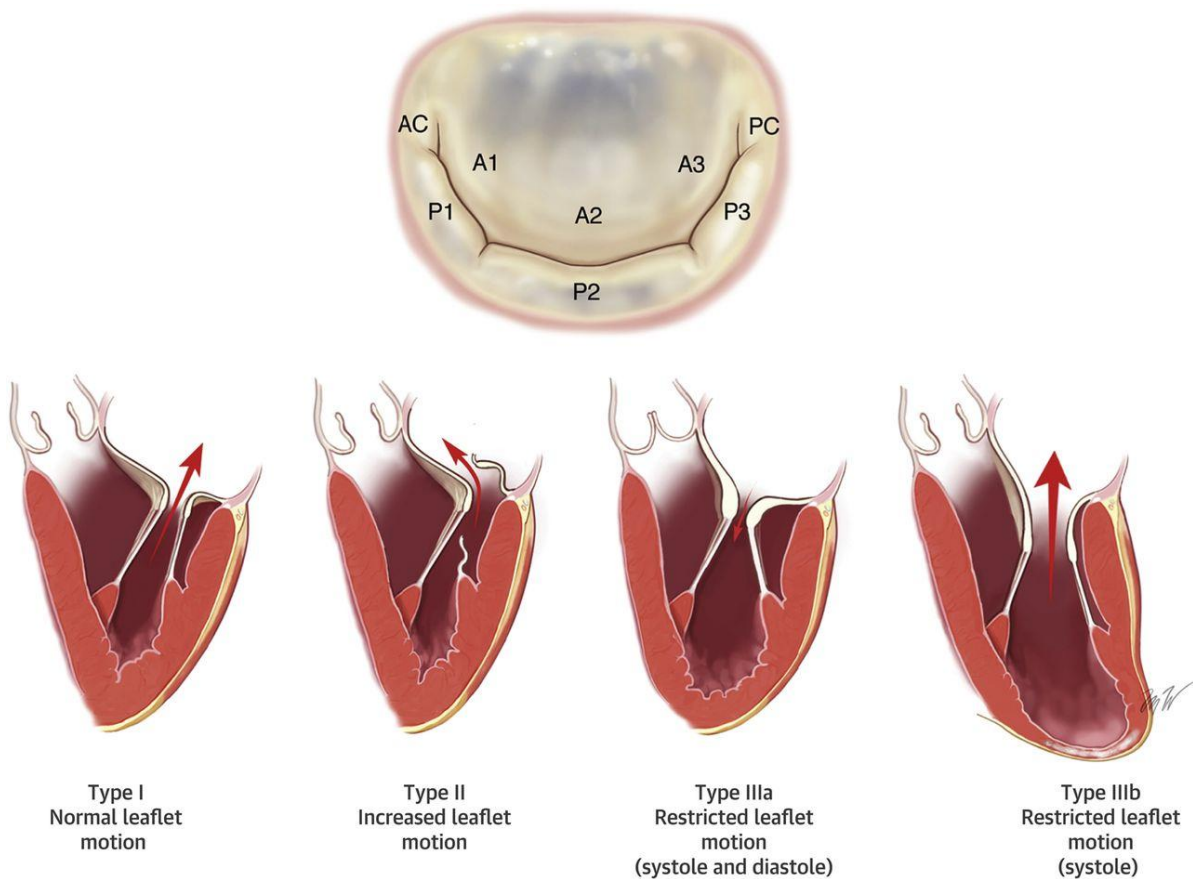
2006 war das erste Jahr, in dem die Herzinsuffizienz (HI), die u. a. mit einer MI assoziiert ist (Cioffi et al., 2005), mit rund 317.000 Krankenhausaufnahmen die häufigste Einweisungsdiagnose darstellte und insbesondere bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr kontinuierlich zunimmt. Die Behandlungskosten der HI für das Gesundheitssystem in Deutschland betragen 2006 ungefähr 2,9 Mrd. Euro, zudem war die HI von 1998 bis 2007 durchgehend die dritthäufigste Todesursache in Deutschland, hinter der chronisch ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt (Neumann et al., 2009). Die Bedeutung der MI für das Gesundheitswesen wird noch deutlicher, wenn man die Tatsache be-

trachtet, dass bis zu 50 % der Patienten nach einem stattgehabten Myokardinfarkt, unabhängig von der Lokalisation des Myokardinfarktes, eine MI entwickeln (Bursi et al., 2005, Bursi et al., 2006).

Seither dürfte die Belastung für das Gesundheitswesen weiterhin gestiegen sein, wenn man berücksichtigt, dass 2018 die Herzinsuffizienz sowohl bei Männern als auch Frauen die häufigste Hauptdiagnose bei vollstationär behandelten Patienten war (Bundesministerium für Gesundheit, 2020).

### 1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Klassifikation der MI kann unter verschiedenen Aspekten erfolgen und sich entweder an den Ursachen (ischämisch oder nicht-ischämisch), den Mechanismen (funktionell oder degenerativ) oder dem zeitlichen Verlauf (akut oder chronisch) orientieren. Die unterschiedlichen Pathophysiologien, die zu einer MI führen, können nach Carpentier klassifiziert werden und sind in Abbildung 1 graphisch veranschaulicht.



**Abb. 1:** Mitralklappenanatomie und Carpentier-Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz (Carpentier, 1983)

Die Mitralklappe wird anatomisch in ein vorderes und hinteres Klappensegel mit jeweils drei vorderen/anterioren (A1 – A3) und hinteren/posterioren (P1 – P3) Segmenten sowie einer vorderen/anterioren (AC) und hinteren/posterioren (PC) Kommissur unterteilt. Der Typ 1 nach Carpentier bezeichnet eine physiologische Beweglichkeit der Mitralklappensegel (z. B. bei Klappensegelperforation oder Anulusdilatation). Typ 2 bezeichnet eine überhöhte Beweglichkeit der Klappensegel (z. B. bei Elongation oder Ruptur der Chordae tendineae). Der Typ 3 ist unterteilt in eine eingeschränkte Beweglichkeit der Klappensegel sowohl in der Diastole als auch in der Systole (Typ 3a; z. B. bei rheumatisch bedingter Klappenerkrankung) oder nur in der Systole (Typ 3b; z. B. bei ischämischem oder nicht-ischämischem LV-Remodeling mit sog. „tethering“ der Segelklappen aufgrund einer lokalen oder diffusen Ventrikeldilatation) (Carpentier, 1983, Stone et al., 2015).

Bei der MI kommt es in pathophysiologischer Hinsicht zu einem retrograden systolischen Blutfluss vom linken Ventrikel (LV) in den linken Vorhof (LA). Eine Gemeinsamkeit aller in einer MI resultierenden Läsion ist, dass diese eine Reduktion oder Elimination der normalen systolischen Koaptation zwischen dem anterioren und posterioren Segel verursacht, die physiologischerweise den regelhaften Klappenschluss gewährleistet (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Beim zeitlichen Verlauf unterscheidet man die akute von der chronischen MI. Die akute MI tritt selten auf und entsteht zumeist durch rasch progrediente und destruierende Prozesse, z. B. im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, einer akuten Myokardischämie oder eines akuten Thoraxtraumas.

Die chronische MI wird in eine primäre und sekundäre Form untergliedert. Die primäre (degenerative) MI (PMI) bezeichnet eine Erkrankung der Mitralklappe oder des Halteapparates, die Einteilung kann hier gemäß der o. g. Carpentier-Klassifikation erfolgen. Eine sekundäre (funktionelle) MI (SMI) bezeichnet hingegen Veränderungen der Geometrie des Mitralklappenhalteapparats infolge pathologischer Umbauprozesse des LV, welche z. B. im Rahmen von Kardiomyopathien, Myokardinfarkten oder ischämischen linksventrikulären Dysfunktionen auftreten können (Nickenig et al., 2013).

Eine milde MI verursacht meist keine oder nur geringe Symptome, selbst bei einer schweren MI können Symptome gänzlich fehlen. Die Symptome bei Patienten mit schwerer MI sind mit der pulmonalen und systemisch-venösen Stauung und dem herabgesetzten Herzzeitvolumen in Ruhe sowie bei Anstrengung assoziiert. Dies kann wiederum in einer Belastungsdyspnoe und körperlicher Abgeschlagenheit resultieren.

**Tab. 1:** Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz (modifiziert nach Nickenig et al., 2013)

Mechanismus / Einteilung / Ursache	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I <sup>a</sup>	Typ II <sup>b</sup>	Typ III <sup>a</sup> <sup>c</sup>	Typ I <sup>a</sup> / Typ III <sup>b</sup> <sup>c</sup>
Nicht-ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis

	Kongenital (z. B. „cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae und/oder Papillarmuskeln)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
	–	Rheumatisch (akut)	–	–
<b>Ischämisch</b>	–	Rupturierter Papillarmuskel	–	Funktionelle Ischämie

<sup>a</sup>=normale Segelbewegung, <sup>b</sup>= exzessive Segelbewegung, <sup>c</sup>= restriktive Segelbewegung; IIIa in der Diastole und der Systole, IIIb in der Systole

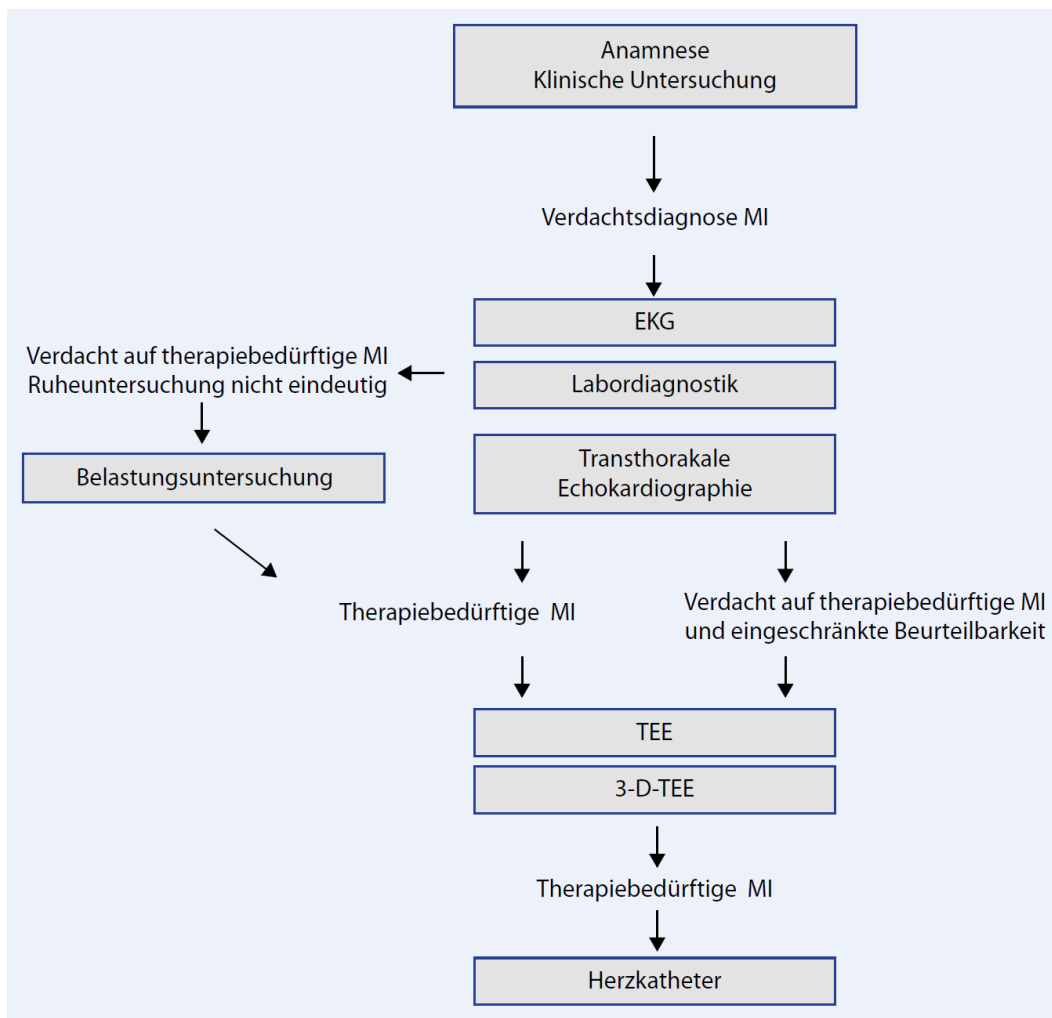
Tritt eine MI akut bei Patienten mit normal dimensioniertem LA auf, so führt dies zu einer abrupten Volumenbelastung, was durch die erhöhte Vorlast wiederum zu einer Volumenbelastung des LV führt. Es kommt zu einer ventrikulären Dysfunktion, bei der die Ejektionsfraktion (EF) im LV ab- und der Druck im LV und LA hingegen stetig zunimmt und sich schließlich auf die Lungengefäße überträgt. Der Druckanstieg in den Lungengefäßen kann wiederum zur Entstehung von Lungenödemem bis hin zum Rechtsherzversagen führen (DePace et al., 1985). Solche akuten Geschehen treten typischerweise bei Rupturen der Papillarmuskeln und/oder Chordae tendineae oder bei Klappenperforationen auf (O'Rourke und Crawford, 1984).

Die Entwicklung einer chronischen MI kann prinzipiell über einen längeren Zeitraum kompensiert werden. Bedingt durch eine Vergrößerung des LA und der damit verbundenen Reduktion der Wandstärke steigt jedoch das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (DePace et al., 1985). Persistierende oder progrediente ventrikuläre Dysfunktionen können dann wiederum zur Dekompensation einer chronischen MI führen. Die chronische Volumenbelastung führt zu einer Reduktion der myokardialen Kontraktionskraft und resultiert in einer Abnahme des Schlagvolumens, was eine Zunahme des endsystolischen Volumens und eine weitere Druckbelastung des LV bedingt. Eine Fortsetzung dieses Druckanstiegs in die Pulmonalgefäße, bei gleichzeitiger Reduktion der kardialen Auswurfsleistung, begünstigt die Entstehung von Lungenödemem. Hierbei kann es zur klinischen

Symptomatik der HI mit Leistungsminderung, Dyspnoe, nächtlichem Husten und Palpitationen kommen. Besteht die pulmonale Stauung über längere Zeit, so kann sich hieraus auch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) entwickeln, die wiederum zum Rechtsherzversagen mit Ödemen, Aszites, Hepatomegalie, Palpationen und Vorhofflimmern führen kann (O'Rourke and Crawford, 1984).

### 1.1.3 Diagnostik und Graduierung

Die Diagnosestellung der MI erfolgt in mehreren Schritten, Abbildung 2 gibt hierzu einen vereinfachten Überblick zum diagnostischen Algorithmus. Zuerst wird die Symptomatik beim Patienten erfasst. Hierbei stehen klinische Untersuchungen, wie die Auskultation und Erfassung typischer Folgeerscheinungen der Herzinsuffizienz (z. B. Pleuraergüsse und/oder Ödeme) im Vordergrund (Enriquez-Sarano et al., 2009). Ein Elektrokardiogramm (EKG) kann zudem Aufschluss über vorliegende Rhythmusstörungen oder eine begleitende Myokardischämie liefern. Sollte nach diesen ersten Untersuchungen der Verdacht auf eine MI bestehen, so liegt die Indikation zur transthorakalen (TTE) bzw. transösophagealen (TEE) Echokardiographie vor.



**Abb. 2:** Klinischer Algorithmus zur Diagnostik einer MI (Nickenig et al., 2013)

Die Echokardiographie stellt das wesentliche Untersuchungsinstrument dar, um den Schweregrad der MI, den zugrundeliegenden Mechanismus, die Auswirkungen auf LV und LA, die pulmonale Zirkulation zu beurteilen sowie die Möglichkeit einer therapeutischen Korrektur zu evaluieren. Die präzise anatomische Beschreibung der Klappenläsion sollte sich zwecks Einschätzung einer möglichen therapeutischen Korrektur an der Carpentier-Klassifikation orientieren (Lancellotti et al., 2010, Lancellotti et al., 2013).

Die Graduierung der MI richtet sich nicht nach einem isolierten Parameter, sondern erfolgt unter Berücksichtigung zahlreicher echokardiographischer Kriterien. Die quantitativen Parameter umfassen die Messung von LV und LA, des Regurgitationsvolumens (RegVol), der Regurgitationsfraktion (RegFraktion), der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) nach der PISA-Methode („proximal isovelocity surface area“) sowie die Bestimmung der sog. Vena contracta (VC) (Baldus et al., 2018). Informationen über die Morphologie geben u. a. die Anulusgröße, die Beweglichkeit der Klappensegel und der Kalzifizierungsgrad sowie die Länge der Chordae tendineae. Weitere wichtige Parameter in

diesem Kontext sind zudem der systolische Pulmonalarteriendruck, die TI, und die systolische Funktionsbeurteilung des rechten Herzens, gemessen durch die TAPSE („tricuspid annular plane systolic excursion“) (Baumgartner et al., 2017, Baldus et al., 2018).

Die TEE stellt hierbei eine wertvolle Ergänzung zur Optimierung der Therapieplanung dar (Freeman et al., 1992, Enriquez-Sarano et al., 1993) oder kann bei schlechter Bildqualität bei der TTE eingesetzt werden (Monin et al., 2005). Zudem hat die 3D-Echokardiographie eine bessere Übereinstimmung mit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei der Quantifizierung des Regurgitationsvolumens gezeigt als die 2D-Echokardiographie, insbesondere bei exzentrischen, multiplen und spätsystolischen Regurgitationsjets (Cawley et al., 2013, Shanks et al., 2010, Penicka et al., 2018, Uretsky et al., 2015).

Eine ergänzende Belastungsechokardiographie ermöglicht die Bewertung von Veränderungen des Mitralregurgitationsvolumens und der pulmonalen Drücke während der Spitzenbelastung und ist besonders hilfreich bei Patienten mit nicht übereinstimmenden Symptomen und unauffälligem Regurgitationsgrad in Ruhe (Bakkestrøm et al., 2018, Utsunomiya et al., 2018).

**Tab. 2:** Echokardiographische Einteilung des Schweregrades der MI gemäß dem aktuellen Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (modifiziert nach Hagendorff et al., 2020)

<b>Schweregrad</b>	<b>Gering</b>	<b>Moderat oder mittelgradig bzw. mittel- bis hochgradig</b>	<b>Hochgradig</b>
<b>Strukturelle Aspekte</b>			
MV-Morphologie	Keine bzw. geringe Klappenveränderungen - Segelverdickung - Kalzifizierung - Kein Prolaps - Geringes „Tenting“	–	Auffallende Klappenveränderungen - Flail, Papillarmuskellabriss, Perforation (primär) - Ausgeprägtes Tenting, mangelnde Koaptation (sekundär)
LV- und LA-Morphologie	Normal	–	Dilatation
<b>Semiquantitative Parameter<sup>a</sup></b>			
V. contracta (cm)	<0,3 cm	0,3–0,7 cm	≥0,7 (lange Achse)

Pulmonalvenenfluss	Systolische Dominanz des Vorwärtsflusses	Systolische Abschwächung („systolic blunting“)	Minimaler oder kein systolischer Fluss / systolische Flussumkehr
Transmitraler Einstrom	A-Welle dominant	–	E-Welle dominant (>1,2 m/s)
<b>Quantitative Parameter</b>			
EROA, 2-D-PISA (cm <sup>2</sup> )	<0,20 cm <sup>2</sup>	0,20–0,29 bzw. 0,30–0,39 cm <sup>2</sup>	≥0,40 cm <sup>2</sup> (evtl. geringer bei sekundärer MI mit elliptischer EROA)
RF (%) <sup>b</sup>	<30 %	30–39 bzw. 40–49 %	≥50 %

<sup>a)</sup> Die Beurteilung des Schweregrades nach Jetwolkengröße und in Relation zum linken Atrium sollte generell aus methodischen Gründen nicht angewandt werden und wird nach europäischen Leitlinien daher nicht empfohlen.

<sup>b)</sup> Bei den quantitativen Parametern wurden die Regurgitationsvolumina nicht aufgeführt, da sie relative Parameter darstellen, die auf die jeweilige Ventrikelgröße und damit auf das totale Schlagvolumen bezogen werden müssen.

MV= Mitralklappe, LV= linker Ventrikel, LA= linker Vorhof, EROA= effektive Regurgitationsöffnungsfläche, 2-D-PISA= zweidimensionale Proximal Isovelocity Surface Area-Methode, RF= Regurgitationsfraktion.

Wenn verschiedene echokardiographische Parameter, die zur Einstufung der MI verwendet werden, inkonsistent sind, ist die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie eine valide Alternative zur Quantifizierung des Regurgitationsvolumens und der Referenzstandard zur Quantifizierung der LV- und LA-Volumina (Garg et al., 2020).

Eine Koronarangiographie wird zum Ausschluss bzw. Nachweis einer begleitenden koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer Koronaranomalie durchgeführt. Bei Patienten mit einem niedrigen KHK-Risiko reicht eine kardiale Mehrzeilen-Spiral-CT zum Ausschluss einer KHK als Teil der präoperativen Diagnostik hingegen aus. Darüber hinaus wird eine Koronarangiographie bei Patienten mit einer anamnestisch bereits bekannten KHK, dem klinischen Verdacht auf eine myokardiale Ischämie oder eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion, bei Männern über 40 Jahren, Frauen nach der Menopause sowie Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor empfohlen. Des Weiteren kann eine Koronarangiographie hilfreich sein, um bei Patienten mit mittelschwerer bis hochgradiger SMI eine Ischämie als Ursache der SMI (z. B. Papillarmuskeldysfunktion) zu identifizieren. Bei hochgradigen Herzklappenfehlern werden Belastungstests zum Nachweis einer KHK aufgrund des geringen diagnostischen Wertes nicht empfohlen (Nef et al. 2021).

Auch Laboruntersuchungen auf herzinsuffizienztypische Marker, wie z. B. des „brain natriuretic peptides“ (BNP), können sowohl zur prognostischen Einschätzung als auch zur Verlaufskontrolle herangezogen werden, da einerseits der BNP-Plasmaspiegel mit dem Grad der MI korreliert und andererseits bei erfolgreicher Behandlung einer MI eine Reduktion der BNP-Spiegel beobachtet werden kann (Enriquez-Sarano et al., 2009, Detaint et al., 2005, Sutton et al., 2003, Klaar et al., 2011). Insbesondere bei asymptomatischen Patienten mit schwerer PMI und nicht dilatierendem LV und LA sind niedrige BNP-Werte mit einer geringen Mortalität assoziiert und können bei der Nachsorge nützlich sein. (Clavel et al., 2016, Pizzaro et al., 2009).

#### 1.1.4 Therapie

Die Therapie der MI beinhaltet neben den konservativen medikamentösen und operativen Maßnahmen auch die neueren minimalinvasiven Interventionen. Bei akuter MI werden Nitrate und Diuretika eingesetzt, um den Füllungsdruck zu senken. Natriumnitroprussid reduziert die Nachlast und die Regurgitationsfraktion. Inotrope (die Kontraktionskraft des Herzens beeinflussende) Mittel und eine intraaortale Ballonpumpe kommen bei Hypotonie und hämodynamischer Instabilität zum Einsatz (Vahanian et al., 2021). Bei chronischer PMI mit erhaltener EF gibt es keine Belege für den prophylaktischen Einsatz von Vasodilatoren. Bei Patienten mit manifester HI gilt die medizinische Behandlung gemäß den aktuellen Leitlinien für HI (Ponikowski et al., 2016).

Bei Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion empfiehlt sich die Anwendung von ACE-Hemmern oder alternativ, z. B. bei Unverträglichkeit, AT1-Rezeptorantagonisten. Die symptomatische Therapie kann zudem den Einsatz von Diuretika, Aldosteronantagonisten und Betablockern beinhalten. Darüber hinaus sind Begleiterkrankungen, wie z. B. eine Hypertonie oder KHK, leitliniengerecht zu behandeln (Vahanian et al., 2012, Enriquez-Sarano et al., 2009).

Da die SMI durch eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion und/oder Dilatation des LV bedingt und begleitet wird, richtet sich die medikamentöse Therapie dieser Form der MI nach den Leitlinien der Herzinsuffizienz. Dies bedingt folglich den Einsatz von Betablockern, ACE-Hemmern/AT1-Rezeptorantagonisten, Aldosteronantagonisten und Diuretika. Liegt neben der MI eine Herzrhythmusstörung vor, so muss die Medikation

ggf. angepasst und vor weiteren geplanten Therapiemaßnahmen leitliniengerecht optimiert werden (Nickenig et al., 2013).

Von den Herzrhythmusstörungen ist hier insbesondere das Vorhofflimmern (VHF), das traditionell in valvuläres und nicht-valvuläres VHF eingeteilt wird (Molteni et al., 2014), von großer klinischer Bedeutung, da Herzklappenerkrankungen unabhängig mit dem Auftreten von VHF assoziiert sind (Furberg et al., 1994) und etwa 30 % der Patienten mit VHF wiederum eine Herzklappenerkrankung haben (Nabauer et al., 2009, Vahanian et al., 2012, Nishimura et al., 2014, Nieuwlaat et al., 2005). Darüber hinaus verschlechtert VHF die Prognose bei Patienten mit schweren Herzklappenerkrankungen, einschließlich derer, die sich einer Operation oder einer kathetergestützten Intervention unterziehen (Ngaage et al., 2006, Ngaage et al., 2007, Eguchi et al., 2005, Lim et al., 2001, Maan et al., 2015, Barbash et al., 2015). Hingegen muss eine bestehende MI bei der Auswahl der Antikoagulation nicht berücksichtigt werden (De Caterina und Camm, 2014).

Der Goldstandard zur Behandlung der schweren PMI ist weiterhin die chirurgische Therapie (Vahanian et al., 2022). Wenn eine Operation in Betracht gezogen wird, ist die Mitralklappenreparatur (MKR) die Intervention der Wahl, wenn die Ergebnisse nach der Bewertung des Herzteams voraussichtlich dauerhaft sein werden, da sie im Vergleich zum Mitralklappenersatz (MKE) mit einem besseren Überleben assoziiert ist (Jung et al., 2019, Lazam et al., 2017). Die MKR beinhaltet u. a. die Ringstabilisierung mittels Ringanuloplastie, Implantation von sogenannten Neochordae, eine Segelrekonstruktion und/oder -plastik, eine Kürzung oder Umsetzung der nativen Chordae tendineae sowie eine Papillarmuskeltransposition.

Der MKE wird u. a. bei nicht durchführbarer MKR oder Mitralklappenendokarditis durchgeführt, wobei entweder eine biologische oder eine mechanische Prothese implantiert wird. Die Wahl der Prothese richtet sich hierbei u. a. nach dem Lebensalter des Patienten, den Nebenerkrankungen und der notwendigen Antikoagulation (Noack und Mohr, 2016).

Etwa 50 % der Patienten mit hochgradiger symptomatischer MI können aufgrund diverser Faktoren (z. B. erniedrigte EF, hohes Alter oder zahlreiche Komorbiditäten) jedoch keiner chirurgischen Behandlung zugeführt werden (Mirabel et al., 2007, Boekstegers et al., 2013). Für dieses Patientenklientel gibt es mittlerweile zahlreiche katheterbasierte Therapieoptionen als Alternative zur operativen Behandlung. Neben dem MitraClip®-Verfahren

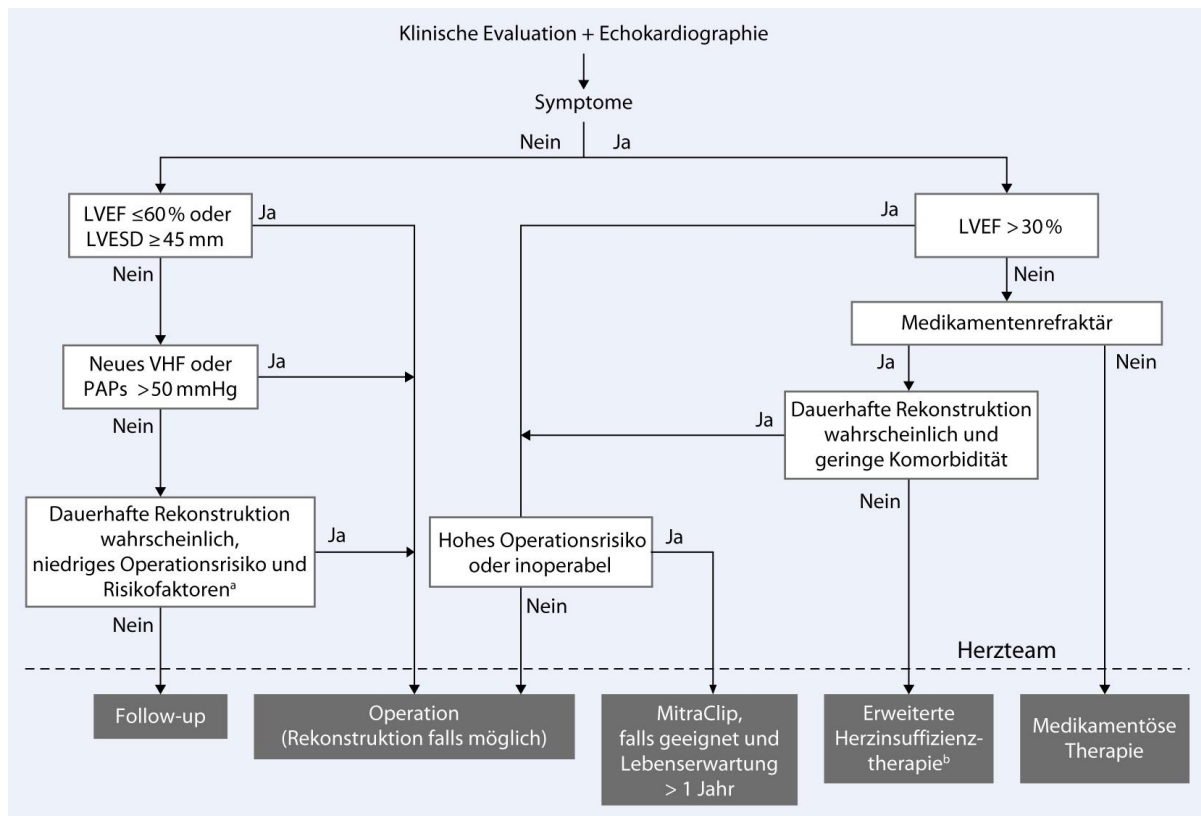
sollen an dieser Stelle das PASCAL<sup>®</sup>-, Cardioband<sup>®</sup>-, Mitralign<sup>™</sup>- und Carillon<sup>®</sup>-System sowie das NeoChord<sup>™</sup>-Verfahren kurz erläutert werden, wobei anzumerken ist, dass stetig neue katheterbasierte Verfahren entwickelt und klinisch erprobt sowie bestehende Verfahren kontinuierlich weiterentwickelt werden.

Bei dem PASCAL<sup>®</sup>-Verfahren (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) handelt es sich um eine weitere sog. Edge-to-edge Technik, die seit 2019 verfügbar ist. Das PASCAL<sup>®</sup>-System hat im Unterschied zum MitraClip<sup>®</sup> z. B. eine größere Spannweite und Breite der Greifarme, eine unabhängige Steuerung zum Greifen der Segel sowie eine komplette Öffnung des Devices durch Elongation, wodurch die Gefahr des Verfangens in den Klappen-segeln minimiert werden soll (Baldus et al., 2020).

Das Cardioband<sup>®</sup>-System ist ein direktes Anuloplastie-System und ahmt die chirurgische Raffung des Mitralklappenannulus nach, bei dem über einen Teleskopkatheter mit Hilfe von Ankerdrähten zahlreiche Befestigungsschrauben auf dem Mitralklappenring eingebracht werden und anschließend der Anulus über einen sog. Cinching-Mechanismus gerafft wird. Erste Studien hierzu belegten eine sichere und praktikable Durchführung bei Hochrisikopatienten mit MI (Maisano et al., 2016). Das Mitralign<sup>™</sup>-System stellt ebenfalls ein direktes und retrograd vorgebrachtes Anuloplastie-System dar, bei dem durch das Einsetzen von Drähten und sog. Pledgets (als Verstärkungspolster dienende Filzplättchen) am Mitralklappenannulus eine Raffung erreicht werden kann (Nickenig und Hammerstingl, 2015). Bei dem Carillon<sup>®</sup>-System handelt es sich um eine indirekte Anuloplastie, bei der eine Nitinolspange in den Koronarsinus eingebracht und durch anschließende Zugspannung der Mitralklappenannulus gerafft wird, was zu einer Annäherung der Mitralklappensegel führt (Rottländer et al., 2016). Beim NeoChord<sup>™</sup>-Verfahren wird über einen transapikalen Zugang Nahtmaterial aus expandierendem Polytetrafluorethylen als künstliche Chordae tendineae eingesetzt (Kiefer und Seeburger, 2017).

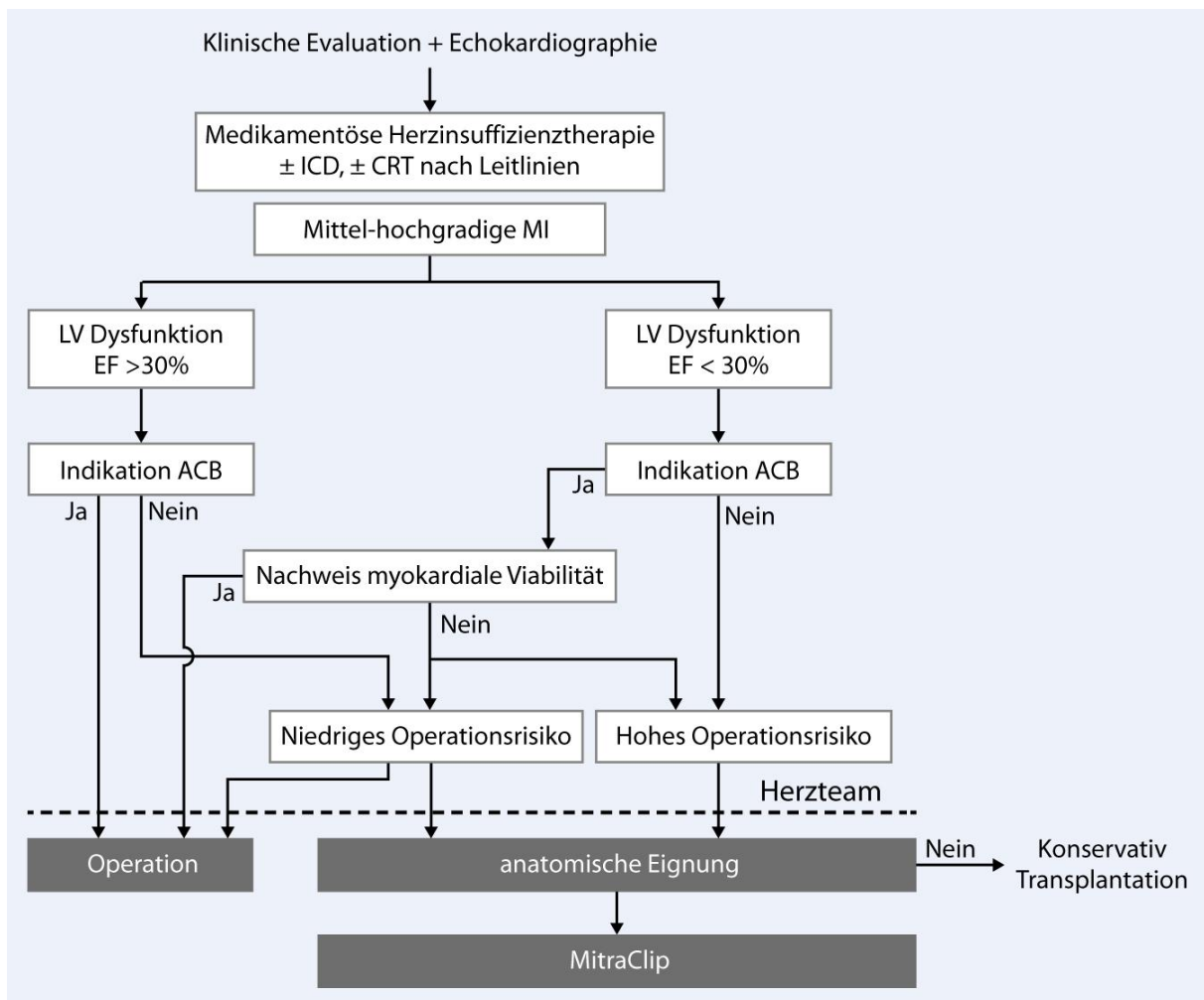
Die Therapieentscheidung sollte für jeden Patienten individuell durch ein interdisziplinäres Herzteam erfolgen. Dieses sollte idealerweise aus einem interventionellen Kardiologen, einem Echokardiographen, einem Herzchirurgen sowie einem Anästhesisten bestehen. Aufgrund der hohen prozeduralen Sicherheit ist im Gegensatz zum TAVI-Eingriff eine Anwesenheit eines Herzchirurgen während der MitraClip<sup>®</sup>-Intervention nicht erforderlich

(Boekstegers et al., 2013). Die Abbildungen 3 und 4 zeigen den jeweiligen Algorithmus der therapeutischen Entscheidungsfindung bei PMI und SMI.



**Abb. 3:** Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz

Diese Abbildung zeigt den diagnostischen und therapeutischen Algorithmus bei PMI. Die Entscheidung zur MitraClip<sup>®</sup>-Implantation erfolgt durch ein interdisziplinäres Herzteam nach vorheriger klinischer und echokardiographischer Evaluation sowie unter Berücksichtigung des individuellen Operationsrisikos (Nickenig et al., 2013).



**Abb. 4:** Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Diese Abbildung zeigt den diagnostischen und therapeutischen Algorithmus bei sekundärer (funktioneller) Mitralklappeninsuffizienz. Bei der sekundären (funktionellen) Mitralklappeninsuffizienz muss zudem eine Evaluation hinsichtlich der Mitralklappenanatomie erfolgen (Nickenig et al., 2013).

Diverse Faktoren sind für die Prognose der Patienten mit MI ausschlaggebend. Liegt eine asymptomatische MI ohne weitere strukturelle kardiale Veränderungen oder Risikofaktoren vor, so ist von einer guten Prognose auszugehen. Bestehen Symptome zusammen mit strukturellen Veränderungen und liegen zudem Risikofaktoren vor, so kann sich die Prognose bis hin zu Sterberaten von 10 % pro Jahr verschlechtern. Entsprechende prognostische Faktoren umfassen laut Nickenig et al., 2013:

- Alter
- Komorbiditäten

- Klinische Symptomatik
- Bereits durchgeführte Behandlung
- Schweregrad der MI
- Linksventrikuläre Pumpfunktion und Durchmesser
- Linksatriale Größe > 40 – 50 mm
- Pulmonale Hypertonie
- Vorhofflimmern
- Neurohumorale Aktivierung (z. B. BNP)
- Erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belastung (< 18,5 ml/kg/min).

Zur Risikoevaluation herzchirurgischer Eingriffe wurden verschiedene Modelle entwickelt, einerseits zur besseren Einschätzung des persönlichen Risikos seitens des Patienten, andererseits erleichtern solche Modelle eine differenzierte Überlegung in Bezug auf das optimale Operationsverfahren. Letztlich dienen sie auch dazu das Outcome verschiedener Operationen besser einzuordnen zu können.

Nachfolgend werden exemplarisch die bekanntesten Modelle, der EuroSCORE („European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“), der EuroSCORE II und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons), näher vorgestellt. Der EuroSCORE (additiv und logistisch) ist ein einfaches System für die individuelle Risikoberechnung basierend auf den Daten von rund 19.000 Patienten und setzt sich aus 17 einzelnen Faktoren zusammen, die einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Letalität nach einer herzchirurgischen Operation haben (Roques et al., 1999, Nashef, 2010).

Der ursprüngliche EuroSCORE wurde 2011 modifiziert und gibt die Operationssterblichkeit zuverlässiger an, da der ursprüngliche EuroSCORE dazu neigte das Sterblichkeitsrisiko zu überschätzen (Nishida et al., 2013). Der STS-Score wurde 2008 eingeführt, ist komplexer aufgebaut als der EuroSCORE und trifft zudem nicht nur eine Aussage über die operative Mortalität, sondern auch über andere Faktoren wie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder das Auftreten von Nierenversagen (Chang et al., 2014). Der EuroSCORE II und der STS-Score sind als gleichwertig in der Risikobewertung herzchirurgischer Eingriffe anzusehen. Der konkrete Vergleich muss jedoch immer im Kontext des

jeweiligen Verfahrens betrachtet werden, in Bezug auf die Mitralklappenreparatur scheint der STS-Score der beste Prädiktor hinsichtlich Mortalität und Morbidität zu sein (Wang et al., 2017).

## 1.2 MitraClip®

Das MitraClip®-System ist ein etabliertes minimalinvasives Verfahren zur palliativen Behandlung einer symptomatischen mittel- bis hochgradigen MI bei Hochrisikopatienten. Das Prinzip des MitraClip®-Systems leitet sich von der chirurgischen Edge-to-edge Technik von Alfieri ab, welcher diese Operationstechnik 2001 erstmals beschrieb (Alfieri et al., 2001). Bei der Edge-to-edge-Technik wird das posteriore mit dem anterioren Mitralklappensegel mittels einer Naht adaptiert, wodurch eine Doppelöffnung (double orifice) des Klappenapparates resultiert. Dies führt insgesamt zu einer Reduktion der Klappenöffnungsfläche (KÖF) in der Systole und einer echokardiographisch quantifizierbaren Reduktion der MI (Fucci et al., 1995).

Die Implantation des MitraClip®-Systems wurde erstmal 2003 an einem Patienten durchgeführt, die medizinische Zulassung in Deutschland erfolgte im Jahr 2008 (Baldus et al., 2012). In den USA ist der MitraClip® seit 2013 zur Therapie von Patienten mit primärer MI und seit 2019 auch zur Therapie der sekundären MI zugelassen (Barth 2022). Bisher wurden weltweit über 150.000 MitraClip®-Prozeduren durchgeführt (McCarthy et al., 2023).

Die vorhandene Evidenz zum MitraClip®-System beruht auf zahlreichen Studien. Der ersten Machbarkeitsstudie EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) im Jahr 2005 folgte die kontrolliert randomisierte Studie EVEREST II, zudem wurden in den letzten Jahren mehrere industrieunterstützte multizentrische (z. B. ACCESS Europe, EVEREST II REALISM), deutsche (z. B. TRAMI, Transcatheter Mitral Valve Interventions) sowie europäische Register etabliert (Boekstegers et al., 2013).

Die beiden EVEREST Studien belegten die Sicherheit und Effizienz des MitraClip®-Verfahrens, sie konnten allerdings keine Überlegenheit im Vergleich zur chirurgischen MKR nachweisen (Stewart und Jenkins, 2016).

Der optimale Einsatz und Nutzen der MitraClip®-Implantation ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Die Unterlegenheit der MitraClip®-Prozedur in der EVEREST Studie

zeigte sich vorwiegend bei primärer MI, einer guten LV-Funktion und niedrigem Operationsrisiko, zudem belief sich die Erfahrung der interventionellen Kardiologen damals nur auf durchschnittlich 3 MitraClip®-Eingriffe vor Beginn der Randomisierungsphase (Boekstegers et al., 2013). Eine Subgruppenanalyse von EVEREST II hat allerdings eine Nichtunterlegenheit des Clips im Vergleich zur Herzchirurgie bei älteren Patienten und bei Patienten mit funktioneller MI und eingeschränkter LV-Funktion ergeben (Feldman et al., 2011). Eine postinterventionelle residuelle MI ist hier jedoch mit einer höheren Mortalität assoziiert (Bozdag-Turan et al., 2013).

### 1.2.1 Diagnose und Evaluation

Die Planung für die MitraClip®-Implantation erfordert eine Erhebung der Mitralklappenmorphologie und der spezifischen Pathologie, welcher der Insuffizienz zugrunde liegt (Feldman et al., 2009). Die transösophageale Echokardiographie (TEE) spielt hier eine Schlüsselrolle, da sie sowohl bei der Evaluation, der Implantation selbst als auch der Beurteilung einer erfolgreichen Intervention wichtige Informationen liefert (Guarracino et al., 2014). Diese Ultraschallmethode bietet die Möglichkeit, die kardiale Funktion umfangreich zu überprüfen. So können neben der systolischen und diastolischen Funktion auch die Größe der jeweiligen Herzhöhlen, Wandbewegungsstörungen und die Herzklappen selbst beurteilt werden. Darüber hinaus ermöglicht die Doppler-Methode eine Quantifizierung von Druckgradienten über den Herzklappen und mögliche Regurgitationen (krankhafte Rückflüsse von Blut entgegen der physiologischen Flussrichtung).

„Wichtig für die Planung der Durchführbarkeit einer MitraClip®-Behandlung ist darüber hinaus der Ausschluss einer vorbestehenden relativen Mitralklappenstenose (MS) mit einem mittleren Gradienten  $\geq 5$  mmHg sowie einer rheumatisch oder kalzifizierend restriktiven Segelmorphologie, die zu deutlichen Anstiegen der mittleren Mitralklappengradienten unter einer MitraClip®-Implantation führen oder die sichere MitraClip®-Verankerung verhindern können (Boekstegers et al., 2013)“.

Eine klinisch hämodynamisch relevante MS durch die MitraClip®-Implantation wird trotz der Reduktion der KÖF in den meisten Fällen nicht beobachtet (Herrmann et al., 2009), es gibt bislang nur Einzelfälle, bei denen eine therapiebedürftige MS postinterventionell aufgetreten ist (Singh et al., 2013). Weitere morphologische Kriterien der Mitralklappe zur Beurteilung einer Eignung für das MitraClip®-Verfahren sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tab. 3:** Morphologische Eignungskriterien für das MitraClip®-Verfahren, modifiziert nach den EVEREST-Kriterien und den sog. Crossroads-Schulungserfahrungen zur Patientenselektion (Boekstegers et al. 2013)

Optimale Klappenmorphologie	Bedingt geeignete Klappenmorphologie	Ungeeignete Klappenmorphologie
Zentrale Pathologie in Segment 2	Pathologie in Segment 1 oder 3	Perforierte Mitralklappen-segel oder „Cleft“
Fehlende Segelverkalkung	Leichte Verkalkung außerhalb der Greifzone des Clipsystems; Ringverkalkung, Zustand nach Anuloplastie	Hochgradige Verkalkung in der Greifzone
Mitralklappenöffnungsfläche > 4 cm <sup>2</sup>	Mitralklappenöffnungsfläche > 3 cm <sup>2</sup> bei guter Restmobilität	Hämodynamisch wirksame Mitralstenose (KÖF < 3 cm <sup>2</sup> ; MPG ≥ 5 mmHg)
Mobile Länge des posterioren Segels ≥ 10 mm	Mobile Länge des posterioren Segels 7 bis < 10 mm	Mobile Länge des posterioren Segels < 7 mm
Koaptationstiefe < 11 mm	Koaptationstiefe ≥ 11 mm	–
Normale Segelstärke und Mobilität	Segelrestriktion in der Systole (Carpentier IIIb)	Rheumatische Segelverdickung und -restriktion in der Systole und Diastole (Carpentier IIIa)
PMI mit Mitralklappenprolaps: Flailweite < 15 mm, Flailgap < 10 mm	Flailweite > 15 mm nur bei einer großen Ringweite und einer Mehrclipoption	Vollbild eines Morbus Barlow mit mehrsegmentüberschreitendem Flail der Segel

KÖF= Klappenöffnungsfläche, MPG= Mittlerer transvalvulärer Gradient, PMI= primäre Mitralklappeninsuffizienz.

Die Eignung der Mitralklappenmorphologie für das MitraClip®-Verfahren kann echokardiographisch ermittelt werden und in verschiedene Kategorien eingeteilt werden und somit als Entscheidungshilfe für eine Intervention dienen. Eine Therapie bei bedingt geeigneten Morphologien ist erfahrenen Zentren zugänglich, wohingegen eine ungeeignete Morphologie in der Regel eine Kontraindikation der Therapie darstellt (Boekstegers et al., 2013).

### 1.2.2 MitraClip®-System

Beim MitraClip®-System handelt es sich um ein triaxiales Kathetersystem mit einem implantierbaren Clip. Der Führungskatheter besitzt eine Größe von 24 French am proximalen Ende und 22 French am Septum des Vorhofs, welcher zusätzlich über einen konisch zulaufenden Dilatator verfügt. Über ein Einstellrad am proximalen Ende des Katheters

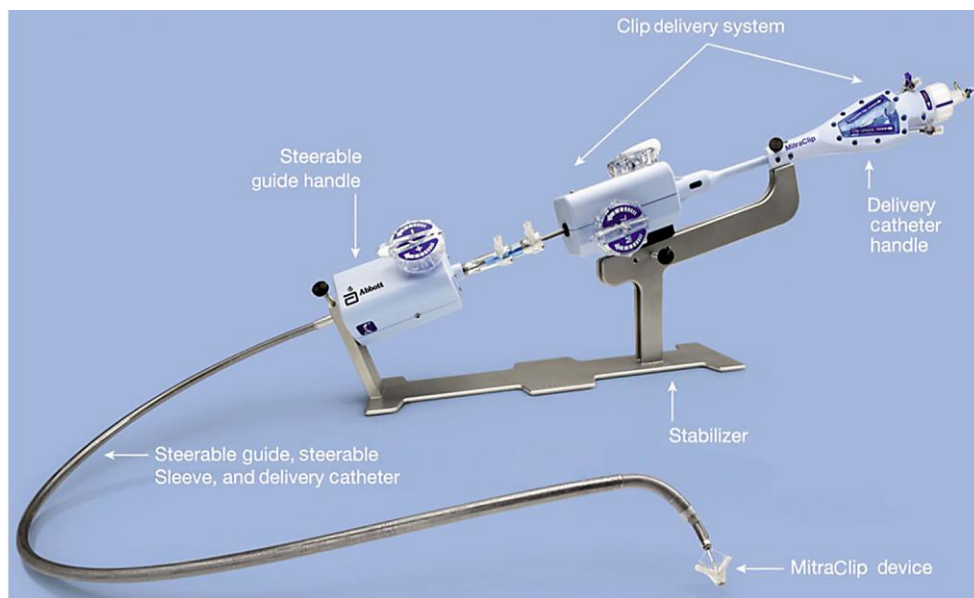
kann das distale Ende, an welchem der MitraClip® aufliegt, ausgelenkt werden. Das Clip Delivery System verfügt über zwei Einstellräder, welche mediolaterale und anteroposteriore Bewegungen ermöglichen. Der MitraClip® an sich ist ein 4-mm breites Cobalt/Chrom-Implantat, welches über einen Mechanismus am Clip Delivery System geöffnet und geschlossen werden kann (Rogers und Franzen, 2011). Am inneren Teil des Clips befinden sich zwei Greifarme (Gripper), welche jedem Cliparm anliegen und die Mitralsegel beim Schließen greifen und zusammenhalten. Jedes Mitralsegel ist hierbei unabhängig voneinander zwischen dem Cliparm und dem Gripper befestigt, zudem verfügt der MitraClip® über einen Schließmechanismus, um den Verschluss des Clips zu gewährleisten. Die Cliparme und Gripper sind mit Polyester überzogen, welches das Einwachsen ins Gewebe fördern soll (Feldman et al., 2009).

Seit der Erstzulassung wurde das MitraClip®-System kontinuierlich weiterentwickelt. Die MitraClip®-Produkte NTR/XTR sind seit März 2019 mit der erweiterten Indikation zur Behandlung der moderaten bis schweren SMI zugelassen (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2019). Das NT-Device weist in Greifposition eine Spannweite von etwa 17 mm auf, das größere XT-Device eine Spannweite von 22 mm, jeweils mit einer Breite der Greifarme von 5 mm (Abbott Vascular, 2019). Die neueste Version, der MitraClip® G4, erhielt im September 2020 die CE-Kennzeichnung, hat vier verschiedene Clip-Größen, längere Clip-Arme, bei Bedarf unabhängig steuerbare Greifarme sowie eine kontinuierliche Echtzeitüberwachung des linken Vorhofdrucks über einen Katheter, was insgesamt dem Arzt oder der Ärztin mehr Behandlungsoptionen ermöglichen soll (Abbott Vascular, 2025, Barth, 2022).



**Abb. 5:** MitraClip®

MitraClip® mit geöffneten Cliparmen und den Greifern, mit denen die beiden Mitralklap-pensegel aufgefangen und nach dem Schließen des Clips fixiert werden (©Abbott Vas-cular, Santa Clara, Kalifornien, USA).



**Abb. 6:** Komponenten des MitraClip®-Systems

Das MitraClip®-System besteht aus vier Komponenten. Der steuerbaren Schleuse, der Steuerungseinheit, dem Stabilisator und dem MitraClip®, welcher dem Katheter aufliegt (©Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA).

### 1.2.3 Prozedur

Ein MitraClip®-Eingriff erfolgt in aller Regel in Intubationsnarkose mit entsprechendem Monitoring (invasive arterielle Blutdruckmessung, zentralvenöser Katheter, Pulsoxymetrie). Bei Patienten mit erheblich reduzierter linksventrikulärer Funktion kann erwogen werden, den MitraClip®-Eingriff unter Anlage einer intraaortalen Gegenpulsation (IABP)

durchzuführen. Für die venöse Punktion ist die V. femoralis rechts zu bevorzugen. Zur Vermeidung von Appositionsthromben an Draht oder Schleuse empfiehlt sich die systemische Gabe einer kleinen Dosis Heparin (z. B. 2500 I.E.) (Boekstegers et al., 2013). Nach Vorbringen des Führungsdrahts in den rechten Vorhof folgt die transseptale Punktion, welche einen der wichtigsten Aspekte des Eingriffs darstellt und optimalerweise im posterior-superioren Teil des intraatrialen Septums erfolgen sollte. Nach erfolgter Punktion führt man den steuerbaren Führungskatheter und danach das Clip Delivery System in den linken Vorhof und positioniert den MitraClip® unterhalb der Mitralklappensegel. Nach dem Greifen der Klappensegel und der Befestigung zwischen den Cliparmen und Grippern wird, nach Beurteilung des Ergebnisses mittels intrainerventionell durchgeführter 3D-TEE und bei zufriedenstellendem Resultat, der Clip freigesetzt und letztlich der Katheter zurückgezogen und aus dem Patienten bzw. der Patientin entfernt (Wunderlich und Siegel, 2013).

Gelegentlich kann es notwendig sein zwei oder mehr Clips zu implantieren. Eine erfolgreiche Prozedur wird in der Literatur häufig als Reduktion der  $MI < 2$  definiert (Conradi et al., 2013). Eine VC über 7,5 mm und das Vorliegen von zwei ausgedehnten Jets erfordern zumeist die Implantation eines zweiten Clips, ebenso war eine eingeschränkte Beweglichkeit des posterioren Mitralklappensegels umgekehrt proportional mit dem Bedarf von mehr als einem Clip assoziiert (Alegria-Barrero et al., 2014). Nach erfolgreichem Eingriff sollte eine Nachbeobachtung des Patienten in einem geeigneten Aufwachraum oder auf einer Intensivstation erfolgen (Boekstegers et al., 2013).

### 1.3 Niereninsuffizienz

#### 1.3.1 Einteilung

Die Niereninsuffizienz (NI) wird in die akute Niereninsuffizienz (acute kidney injury, AKI) und in die chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD) unterteilt.

Die AKI beschreibt einen abrupten Abfall der Nierenfunktion, wodurch es zu einer eingeschränkten Ausscheidung von Stoffwechselprodukten kommt und der Wasser- und Elektrolythaushalt nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Eine weitere häufig verwendete Klassifikation der AKI ist die Unterteilung in das prä-, intra- und postrenale Nierenversagen. Hierbei spiegelt nur das intrarenale Versagen ein Nierenversagen im eigentlichen

Sinne wider, da prä- und postrenales Versagen lediglich die Konsequenz einer extrarena- len Erkrankung (z. B. eine Hypoperfusion bei prärenalem oder eine Harnleiterobstruktion bei postrenalem Versagen) sind und dadurch zu einer verminderten glomerulären Filtrati- onsrates (GFR) führen (Lameire et al., 2013). Die Ursachen einer AKI sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tab. 4:** Ursachen eines akuten Nierenversagens

Die Ursachen für ein AKI sind vielfältig und sollten zur Risikominimierung bei jedem Pati- enten berücksichtigt werden. Hat ein Patient, z. B. aufgrund mehrerer prädisponierenden Faktoren, ein hohes Risiko für ein AKI, so sollten nach Möglichkeit zusätzliche Risikofak- toren, wie eine Kontrastmittelgabe, vermieden werden (modifiziert nach Zarbock et al., 2014).

Risikofaktoren	Prädisponierende Faktoren
Sepsis	Dehydratation oder Hypovolämie
Schock	Fortgeschrittenes Alter
Verbrennung	Weibliches Geschlecht
Trauma	Chronische Nierenerkrankung
Herzchirurgischer Eingriff (v. a. mit Herz- Lungen-Maschine)	Chronische Erkrankungen von Herz, Lunge und Leber
Großer nichtherzchirurgischer Eingriff	Diabetes mellitus
Nephrotoxische Medikamente	Tumorerkrankung
Kontrastmittel	Anämie
Gifte	–

Im Jahr 2004 wurden die bis dato über 30 bestehenden Definitionen der AKI von der Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group durch eine einheitliche Definition und Stadienein- teilung ersetzt, die sogenannten RIFLE-Kriterien. RIFLE steht hier als Akronym für Risk – Injury – Failure – Loss – ESRD (End Stage Renal Disease) (Bellomo et al., 2004). Eine weitere Überarbeitung der Kriterien erfolgte 2007 durch das Acute Kidney Injury Network (AKIN), welches die bis heute ebenfalls im klinischen Alltag gebräuchlichen AKIN-Krite- rien etablierte (Mehta et al., 2007). Eine Gegenüberstellung beider Kriterien ist in Tabelle 5 abgebildet. 2012 wurden dann zudem die KDIGO-Kriterien (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (Tabelle 6) veröffentlicht, welche die AKIN- und RIFLE-Klassifikationen im Wesentlichen zusammenführten und die Diagnosestellung erleichtern soll (KDIGO, 2012). Die Klassifikation der Patienten mit AKI im klinischen Alltag ist wichtig, da mit zu- nehmendem Schweregrad die Mortalität und die Notwendigkeit einer Nierenersatzthera- pie ansteigen (Zarbock et al., 2014).

**Tab. 5:** RIFLE und AKIN-Kriterien

Die verschiedenen Kriterien der jeweiligen Klassifikation sind dargestellt. Im AKIN-Stadium 1 wird bereits ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl erfasst, wohingegen die RIFLE-Klassifikation auch spätere Stadien des AKI umfasst. Die beiden Klassifikationen berücksichtigen jedoch nicht die Ätiologie des AKI (modifiziert nach Benad, 2011).

<b>RIFLE-Stadium</b>	<b>AKIN-Stadium</b>	<b>Anstieg Serum – Kreatinin RIFLE</b>	<b>Anstieg Serum – Kreatinin AKIN</b>	<b>Diurese RIFLE/AKIN</b>
Risk	1	1,5 bis 2-fach	≥ 0,3 mg/dl bzw. 1,5 bis 2-fach	< 0,5 ml/kg KG/h über 6 - 12 h
Injury	2	2 bis 3-fach	2 bis 3-fach	< 0,5 ml/kg KG/h über >12 h
Failure	3	Serum-Kreatinin > 4 mg/dl oder > als 3-fach oder Notwendigkeit Nierenersatztherapie	Serum Kreatinin > 4 mg/dl oder > als 3-fach oder Notwendigkeit Nierenersatztherapie	< 0,3 ml/kg KG/h über > 24 h oder Anurie > 12 h
Loss	–	Dauerhaftes Nierenversagen für mehr als 4 Wochen	–	–
End Stage Kidney Disease (ESRD)	–	Dauerhaftes Nierenversagen für mehr als 3 Monate	–	–

**Tab. 6:** KDIGO-Kriterien (modifiziert nach KDIGO, 2012)

<b>AKI-Stadium</b>	<b>Serum-Kreatinin</b>	<b>Urinausscheidung</b>
1	1,5 - bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen <i>oder</i> Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu\text{mol/l}$ ) innerhalb von 48 Stunden	$<0,5$ ml/kgKG/h über mehr als 6 Stunden
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	$<0,5$ ml/kgKG/h über mehr als 12 Stunden
3	$\geq 3$ -facher Kreatininanstieg <i>oder</i> $\geq 4$ mg/dl (353,7 $\mu\text{mol/l}$ ) mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl (44,2 $\mu\text{mol/l}$ )	$<0,3$ ml/kgKG/h über mehr als 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) $\geq 12$ Stunden

AKI= Acute kidney injury (akutes Nierenversagen).

Die CKD ist definiert als Abweichung in der Nierenstruktur oder -funktion, die länger als 3 Monate besteht und Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Nach den KDIGO-Richtlinien besteht eine CKD bei anhaltend erhöhter Albuminausscheidung im Urin ( $\geq 30$  mg/g [3mg/mmol] Kreatinin), einer anhaltend reduzierten GFR ( $<60$ ml/min pro  $1,73\text{m}^2$ ) oder beidem über mehr als 3 Monate (KDIGO, 2012).

Die CKD stellt ein zunehmendes Problem im öffentlichen Gesundheitswesen dar, weltweit geht man von einer Prävalenz von 8 – 16 % aus. Global gesehen sind die häufigsten Ursachen für eine CKD ein Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie, in einigen Regionen der Welt sind hingegen Pflanzen- und Umwelttoxine oder Glomerulonephritiden häufiger. Zu den Komplikationen gehören eine erhöhte kardiale Mortalität bei allgemein erhöhter Gesamtmortalität, Progression der Niereninsuffizienz, Entwicklung eines akuten Nierenversagens, kognitive Beeinträchtigung, Anämie, Mineral- und Knochenerkrankungen sowie Frakturen (Jha et al., 2013). Eine auf der deutschen Population basierende Untersuchung von 2008 bis 2011 ergab, dass ca. 2,3 % der Personen zwischen 18 - 79 Jahren eine GFR unter  $60$  ml/min/ $1,73$   $\text{m}^2$  aufweisen, diese Prävalenz steigt mit dem Alter an. Hochgerechnet bedeutet dies, dass es in Deutschland rund 2 Millionen Menschen mit einer entsprechend eingeschränkten Nierenfunktion gibt (Girndt et al., 2016).

Prognose von CKD nach GFR- und Albuminurie-Kategorien				Albuminurie-Kategorien (bezogen auf Kreatinin im Urin)		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht <30 mg/g <3 mg/mmol	mäßig erhöht 30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol	stark erhöht >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR-Kategorien (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	normal oder erhöht	≥90			
	G2	leicht vermindert	60 - 89			
	G3a	leicht bis mäßig vermindert	45 - 59			
	G3b	mäßig bis stark vermindert	30 - 44			
	G4	stark vermindert	15 - 29			
	G5	Nierenversagen	<15			

**Grün:** geringes Risiko (falls keine anderen Marker einer Nierenerkrankung vorliegen, besteht keine CKD); **Gelb:** mäßig erhöhtes Risiko; **Orange:** hohes Risiko; **Rot:** sehr hohes Risiko

**Abb. 7:** Prognose der chronischen Niereninsuffizienz

Die Prognose der Entwicklung einer CKD erfolgt anhand der Albumin- und der GFR-Kategorie (A1-A3 und G1-G5) (modifiziert nach KDIGO, 2012).

### 1.3.2 Therapie

Derzeit existiert keine spezifische medikamentöse Therapie des AKI, die frühzeitige Detektion und das Management der AKI, in Form von engmaschigen Verlaufskontrollen des Serum-Kreatinin-Werts und der Urinproduktion nach Erstdiagnose bei Patienten mit erhöhtem Risiko sind daher von entscheidender Bedeutung. Eine Überprüfung und/oder Anpassung der bestehenden Medikation in Hinblick auf Nephrotoxizität sollte zudem erfolgen. Des Weiteren sollte eine Hypotension vermieden werden, da diese zu einer Minderperfusion der Nieren führen und in der Folge eine (weitere) Nierenschädigung verursachen kann. Eine hämodynamische Instabilität kann durch Flüssigkeitsgabe und vasoaktive und/oder inotrope Substanzen vermieden werden. Diuretika können ggf. zur Vermeidung einer Volumenüberladung eingesetzt werden, auf deren Einsatz zur Prävention oder Therapie einer AKI sollte jedoch verzichtet werden (Zarbock et al., 2014). Ein stufenbasiertes Management zur Prävention und Behandlung einer AKI ist in Tabelle 7 dargestellt. Die Prävention einer AKI kann durch die Reduktion von Noxen und die Sicherstellung eines adäquaten Perfusionsdrucks und Volumenstatus sowie entsprechende Überwachung erreicht werden. Bei Progression der AKI können Nierenersatzverfahren in

Erwägung gezogen werden, zudem sollte eine Überprüfung und ggf. Anpassung der Medikation erfolgen (Zarbock et al., 2014).

**Tab. 7:** Stufenbasiertes Management der AKI gemäß den KDIGO-Kriterien (modifiziert nach KDIGO, 2012)

Hohes Risiko	AKI-Stadium 1	AKI-Stadium 2	AKI-Stadium 3
Nephrotoxische Substanzen absetzen, sofern möglich			
Volumenstatus und Perfusionsdruck sicherstellen			
Funktionelles hämodynamisches Monitoring in Betracht ziehen			
Serum-Kreatinin-Wert und Urinausscheidung überwachen			
Hyperglykämie vermeiden			
Alternativen zu Röntgenkontrastverfahren in Betracht ziehen			
–	nicht-invasive diagnostische Abklärung		
–	invasive Diagnostik in Betracht ziehen		
–	Überprüfung auf Änderungen in der Medikamentendosierung		
–	Nierenersatzverfahren in Betracht ziehen		
–	Verlegung auf eine Intensivstation in Betracht ziehen		
–	Subklaviakatheter möglichst vermeiden		

AKI= Acute kidney injury (akutes Nierenversagen).

Effektive Strategien können den Progress der CKD verlangsamen und somit das Risiko der kardiovaskulären Mortalität reduzieren (Jha et al., 2013). Entscheidend in der Prävention der Progression der CKD sind eine Blutdruckkontrolle und die Reduktion der Proteinurie. Die medikamentöse Blutdruckeinstellung von betroffenen Patienten sollte hierbei vorzugsweise mit einem AT1-Antagonisten oder einem ACE-Hemmer erfolgen, da diese das Risiko für ein Nierenversagen und kardiovaskuläre Ereignisse senken (Xie et al., 2016). Darüber hinaus stellen Interventionen im Lebensstil im Sinne einer reduzierten Natriumaufnahme von bis zu 2 Gramm pro Tag, einer Reduktion des Körpergewichtes mit Erreichen eines BMI von 20 – 25 kg/m<sup>2</sup>, Nikotinkarenz sowie eine gute Diabeteskontrolle (HbA1c von 7 %) effektive Methoden dar, um eine Reduktion der Proteinurie und somit eine Minderung der CKD-Progression zu bewirken (Stevens und Levin, 2013). Des Wei-

teren sollte bedacht werden, dass eine CKD ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer AKI ist und eine AKI wiederum die Progression einer CKD begünstigen kann (Bedford et al., 2012).

### 1.3.3 Prognose

Intensivpflichtige Patienten, die mit einer AKI eingeliefert werden oder bei denen eine AKI während des Krankenhausaufenthaltes aufgetreten ist, haben eine Gesamtmortalität von 23 – 80 %. Insgesamt kommt eine AKI bei rund zwei Drittel der Intensivpatienten vor, die wiederum dann in 4 bis 5 % der Fälle mit Nierenersatzverfahren behandelt werden müssen. Solche Patienten weisen hohe Mortalitäten zwischen etwa 40 und 80 % auf (Tillyard et al., 2005, Hoste und Schurgers, 2008).

Die große Spannbreite der Mortalitätswahrscheinlichkeit erklärt sich dadurch, dass aufgrund unterschiedlicher Inklusionskriterien, der Heterogenität der untersuchten Population und/oder dem Ausprägungsgrad der AKI deutlich unterschiedliche Ergebnisse bei den jeweiligen Studien beobachtet wurden.

Die CKD ist insgesamt mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit CKD ist hoch, zudem verschlechtert das Vorhandensein einer CKD das Outcome kardiovaskulärer Erkrankungen. Sowohl die GFR als auch die Albuminurie sind mit einem Nierenversagen, kardiovaskulären Erkrankungen, AKI und Tod assoziiert, unabhängig vom Alter, dem Geschlecht, der Ethnie oder der Grundursache der CKD (Komenda et al., 2014).

Für Patienten mit CKD ist es zudem wahrscheinlicher ein kardiovaskuläres Ereignis zu haben, als das Stadium des terminalen Nierenversagens zu erreichen. Außerdem haben sie eine schlechtere Prognose mit einer höheren Mortalitätsrate nach einem akuten Myokardinfarkt und ein höheres Risiko für einen Reinfarkt, eine Herzinsuffizienz und einen plötzlichen Herztod (Herzog et al., 2011).

## 1.4 Renal Resistance Index

Die Messung des Renal Resistance Index (RRI) basiert auf dem von Christian Johann Doppler beschriebenen Dopplereffekt, welcher besagt, dass ein Beobachter eine Frequenzänderung wahrnimmt, wenn ein relativ zum Beobachter bewegter Körper Wellen

aussendet oder reflektiert (White, 1982). Im Kontext der RRI-Messung nutzt man diesen Effekt, da man sowohl makroskopische Gefäßabnormitäten als auch Veränderung des renalen Blutflusses auf der mikrovaskulären Ebene detektieren kann (Viazzi et al., 2014).

Synonyme für den RRI sind u. a. der „Renale Widerstandsindex“ oder der nach dem Erstbeschreiber Léandre Pourcelot benannte „Pourcelot-Index“. Der RRI ist definiert als das Ausmaß des Abfalls der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit ( $V_{EDV}$ , in cm/s) im Verhältnis zur maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit ( $V_{PSV}$ , in cm/s) und errechnet sich nach der folgenden Formel (Pourcelot, 1974):

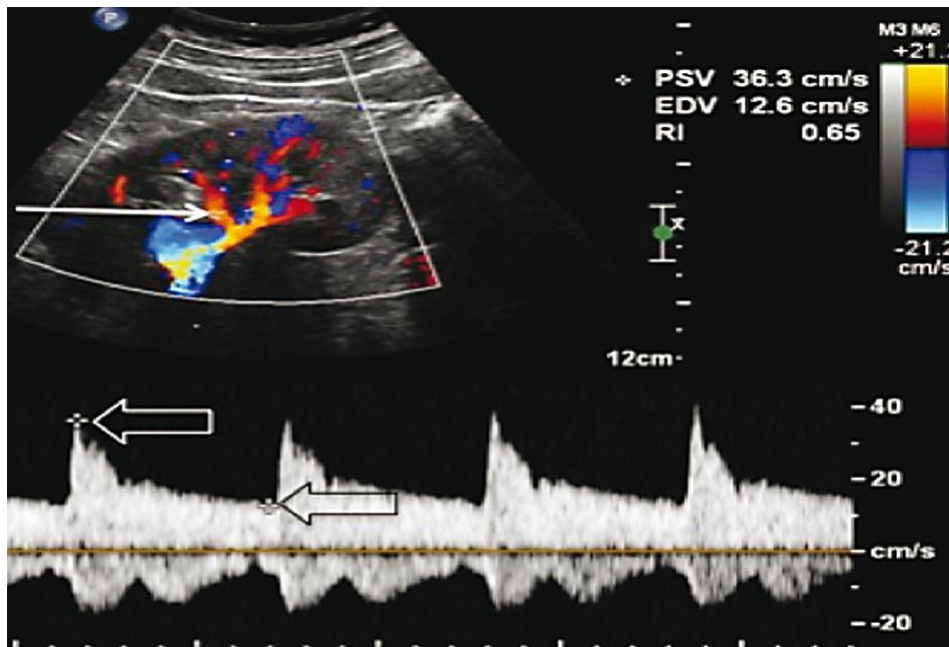
$$RRI = \frac{V_{PSV} - V_{EDV}}{V_{PSV}}$$

Die Werte befinden sich dementsprechend zwischen 0 und 1, wobei eine Annäherung des RRI an 1 eine Reduktion des diastolischen Blutflusses im Vergleich zum systolischen Blutfluss in der untersuchten Arterie darstellt. (Rifkin et al., 1987, Radermacher et al., 2002, Radermacher, 2006).

Werte unter 0,70 werden bei Erwachsenen als normal betrachtet (Platt, 1992). Mehrere Studien in den 80er und 90er Jahren ermittelten bei gesunden Probanden Normwerte zwischen 0,58 ( $\pm 0,05$ ) und 0,64 ( $\pm 0,04$ ), (Norris et al., 1984, Kim et al., 1992, Gottlieb et al., 1989), zudem konnte ein RRI  $\geq 0,8$  als ein aussagekräftiger unabhängiger Prädiktor für das Voranschreiten einer Nierenerkrankung identifiziert werden (Radermacher et al., 2002). Genannte Werte wurden seitdem in zahlreichen neueren Studien, wie der von Parolini et al. aus dem Jahre 2009, weitestgehend bestätigt. Hier präsentierten die meisten Patienten mit einer GFR über 60 ml/min Werte zwischen 0,61 und 0,65, dagegen zeigten knapp die Hälfte der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion Werte über 0,70.

Die Ermittlung des RRI wird berechnet aus durchschnittlich 4 bis 6 Messungen der Segmentarterien aus dem oberen, mittleren und unteren Drittel beider Nieren. Während der Messung sollte man darauf achten, dass kein Druck auf die Nieren ausgeübt wird und kein Valsalva-Manöver (forcierte Expiration gegen die verschlossene Mund- und Atemhöhle bei gleichzeitiger Bauchpresse) beim Patienten durchgeführt wird, da beides zu einem Anstieg des RRI führt (Radermacher et al., 2002). Die maximale Flussgeschwindigkeit misst man, wenn der Winkel zwischen der Ultraschallsonde und der Richtung des

arteriellen Blutflusses  $0^\circ$  beträgt, daher sollte bei jeder Messung eine Winkelkorrektur erfolgen. Da es sich bei dem RRI jedoch um einen Quotienten handelt, bleibt der Wert auch ohne Winkelkorrektur konstant, sofern die Änderung des gemessenen  $V_{PSV}$  proportional zum gemessenen  $V_{EDV}$  ist.



**Abb. 8:** Sonographische Messung des Renal Resistance Index

Die Messung erfolgt mit der Farbdoppler-Sonographie an einer intrarenalen Arterie (A. arcuata oder A. interlobaris). Die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit ( $V_{PSV}$ , oberer Pfeil) und die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit ( $V_{EDV}$ , unterer Pfeil) werden ermittelt und der RRI, üblicherweise direkt durch das Ultraschallgerät, mit oben genannter Formel berechnet (Viazzi et al., 2014).

Obwohl die Messung des RRI eine prinzipiell einfache, nicht-invasive Untersuchung ist, die auch von unerfahrenen Untersuchern nach kurzer Anleitung angewendet werden kann und verlässliche Daten liefert (Schnell und Darmon, 2015), kann die Messung generell von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden, da z. B. ein höheres Alter, die Dauer einer bestehenden Hypertension, eine niedrige Herzfrequenz, Diabetes mellitus, höhere Gesamtcholesterinwerte oder eine erniedrigte GFR mit einem erhöhten RRI assoziiert sind (Doi et al., 2012).

Dennoch wird die RRI-Messung schon seit Jahren für eine Vielzahl klinischer Fragestellungen genutzt, wie bei der Beurteilung von Abstoßungsreaktion nach Nierentransplanta-

tion, der Diagnose von Nierenarterienstenosen, der Abschätzung des Progresses chronischer Nierenerkrankungen, differentialdiagnostischen Überlegungen bei akuten und chronischen obstruktiven Nephropathien und seit einiger Zeit auch als Prädiktor des renalen und allgemeinen Outcomes bei schwerkranken Patienten (Viazzi et al., 2014).

### 1.5 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der Sechs-Minuten-Gehtest (englisch: 6-minute walk test, kurz 6MWT) ist ein häufig in der Kardiologie und Pulmologie eingesetzter klinischer Funktionstest, welcher die alltägliche Leistungsfähigkeit der Patienten überprüft. Die Patienten gehen hierzu unter Aufsicht bzw. in Begleitung des Untersuchers 6 Minuten lang ununterbrochen auf einer ebenen Strecke. Der Patient kann jederzeit Pausen einlegen oder den Test bei Überanstrengung vorzeitig abbrechen. Der Normwert dieses Tests liegt bei gesunden Probanden zwischen 700-800 Metern.

In vorherigen Studien, die sich mit der Aussagekraft des 6MWT nach „Transcatheter Mitral Valve Repair“ beschäftigt haben und als Endpunkt die Gesamtmortalität wählten, wurde bereits die Vermutung geäußert, dass Patienten, die präinterventionell nicht in der Lage waren, diesen Test zu absolvieren, auch bei optimaler medikamentöser Therapie nicht von der Intervention profitieren (Saji et al., 2016).

### 1.6 Logistischer EuroSCORE

Der logistische EuroSCORE ist ein aus 17 Einzelfaktoren zusammengesetztes System zur Einschätzung der individuellen postoperativen 30-Tage-Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen. Es erfolgte präinterventionell eine entsprechende Berechnung für jeden einzelnen Patienten.

### 1.7 Cystatin-C

Cystatin-C ist ein nicht-glykosyliertes, basisches Protein, welches in einer konstanten Rate von allen kernhaltigen Zellen produziert wird. Es wird in den Nierenglomeruli frei filtriert und primär in den Tubuluszellen katabolisiert (Coll et al., 2000). Cystatin-C ist ein besserer Marker der Nierenfunktion in frühen Stadien des akuten Nierenversagens und weniger beeinflusst von Alter, Geschlecht, Muskelmasse und Ethnie (Murty et al., 2013), zudem zeigt es sich verglichen mit Kreatinin überlegen als Prädiktor für das Risiko von

kardiovaskulären Ereignissen und der Sterblichkeit bei älteren Personen (Shlipak et al., 2005).

### 1.8 NT-ProBNP

Das NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) ist ein Peptid, welches überwiegend im Myokardgewebe gebildet und aus den Ventrikeln sezerniert wird. Erhöhte Plasmakonzentrationen sind bei Herzinsuffizienz, beginnend schon bei NYHA-Stufe 1 (Klassifikation der New York Heart Association), zu finden und steigen mit zunehmender kardialer Dekompensation an (Hunt et al., 1997). In der Klinik wird dieses Peptid als klinischer Marker der Herzinsuffizienz verwendet. Blutkonzentrationen von über 400 pg/ml sind mit einem ungünstigen Outcome assoziiert (Kristensen et al., 2017).

### 1.9 Ziele der Studie

In dieser Studie wurden prospektiv bei 28 Patienten mittels echokardiographischen, sonographischen, laborchemischen sowie klinischen Untersuchungen die Auswirkungen der MitraClip®-Implantation auf die Nierenfunktion bis zu einem Endpunkt von 6 Monaten nach erfolgreicher Intervention untersucht. Des Weiteren wurden die echokardiographischen, laborchemischen und klinischen Auswirkungen retrospektiv bei 61 Patienten aus dem MitraClip®-Register des Universitätsklinikums Bonn untersucht. Es wurden hierzu folgende Primär- bzw. Nebenhypothesen formuliert:

Haupthypothese:

Die MitraClip®-Implantation hat positive Auswirkungen auf die Nierenfunktion bei Patienten mit hochgradiger MI.

Nebenhypothesen:

Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz hat Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis.

Der renale Resistance Index kann den peri- und/oder postinterventionellen Verlauf bei MitraClip®-Patienten vorhersagen.

## 2. Methodik

### 2.1 Patientenkohorten

Die prospektive Kohorte (PK) umfasste 28 Patienten (24 Männer, 4 Frauen) mit einer klinisch relevanten MI, die zwischen August 2013 und August 2014 im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn (UKB) eine MitraClip®-Implantation erhielten. Zudem wurde eine größere Patientenkohorte aus dem Bonner MitraClip®-Register retrospektiv untersucht. Die retrospektive Kohorte (RK) bestand aus 61 Patienten mit klinisch relevanter MI (44 Männer, 17 Frauen), die zwischen Oktober 2010 und Mai 2014 im UKB einen MitraClip® implantiert bekamen. Die Patientenkollektive wurden nach Nierenfunktion vor MitraClip®-Implantation in zwei Gruppen aufgeteilt, in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und in Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (preserved kidney function, PKF). Die Einteilung erfolgte anhand einer bereits klinisch diagnostizierten chronischen Niereninsuffizienz oder beim Vorliegen eines Kreatininwerts  $>1,5$  mg/l und/oder einer glomeruläre Filtrationsrate  $<50$  ml/min seit mindestens drei Monaten vor der MitraClip®-Implantation.

Eine herzchirurgische Korrektur der MI war bei allen eingeschlossenen Patienten aufgrund eines zu hohen perioperativen Risikos nicht durchführbar. Dieses wurde jeweils zuvor in einer interdisziplinären Herzkonferenz, bestehend aus erfahrenen Kardiologen und Kardiochirurgen, beurteilt. Ein zuvor bereits erfolgter Mitralklappenersatz, unzureichende Schallbedingungen des Herzens und/oder der Nieren, eine frustrane Intervention, nicht absolvierte FUs oder die Verweigerung bzw. das Zurückziehen der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an der Studie stellten die Ausschlusskriterien dar.

### 2.2 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive monozentrische Beobachtungsstudie eines kleineren Kollektivs ( $n=28$ ) sowie um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie eines größeren Kollektivs ( $n=61$ ).

Vor der Einschlussuntersuchung (Baseline) wurden die Patienten über die Inhalte und Ziele der Studie sowie die empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen (englisch Follow Ups,

kurz FU) in der hiesigen kardiologischen Ambulanz aufgeklärt und die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Für die Studie liegt entsprechend der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki ein genehmigter Ethikantrag der hiesigen Ethikkommission vor (Ethikkommissionsnummer: 239/11). Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden anonymisiert in eine elektronische Datenbank (Filemaker Pro 6, Filemaker Inc., Santa Clara, USA) übertragen, die Verschlüsselung erfolgte durch die Vergabe von Nummern, eine konkrete Zuordnung war nur anhand einer Probandenliste möglich, diese war wiederum nur von den Studienleitern einsehbar.

### 2.3 MitraClip®-Implantation

Die MitraClip®-Implantation erfolgte im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik II unter Allgemeinanästhesie sowie transösophagealer echokardiographischer Überwachung. Der Einsatz von Kontrastmitteln und die radiologische Beurteilung erfolgte durch die interventionellen Kardiologen, sofern notwendig wurde begleitend eine invasiv-arterielle Blutdruckmessung über die Femoral- oder Radialarterie durchgeführt. Nach erfolgter Implantation erfolgte die weitere Überwachung im Aufwachraum und anschließend wurden die Patienten zurück auf die Normalstation oder sofern indiziert auf eine Überwachungsstation verlegt.

### 2.4 Durchführung

Die Untersuchungen beinhalteten bei dem prospektiv untersuchten Kollektiv eine TTE bzw. TEE, laborchemische Untersuchungen, ein 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zur Überprüfung der alltäglichen Belastbarkeit und die Ermittlung des RRI beider Nieren. Diese Untersuchungen erfolgten jeweils vor der MitraClip®-Implantation (Baseline), nach erfolgreicher MitraClip®-Implantation während des stationären Aufenthaltes sowie ambulant nach 6 Wochen (FU1) sowie 3 (FU2) und 6 (FU3) Monaten im Rahmen der Nachsorge in der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II des UKB.

Da die Auswertung des großen Kollektivs retrospektiv erfolgte, lagen Bestimmungen des RRI und teilweise einige laborchemische Parameter (vorwiegend Cystatin-C) nicht vor, da diese bei den früheren MitraClip®-Implantationen noch nicht standardmäßig etabliert wa-

ren. Die Auswertung basierte auf den Ergebnissen, die im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen ein Jahr (FU4) bzw. 2 Jahre (FU5) nach MitraClip®-Implantation erhoben wurden.

#### 2.4.1 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen der Patienten erfolgte routinemäßig vor der MitraClip®-Implantation, hierzu wurde im Rahmen der Voruntersuchung bzw. kurz vor Implantation eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Weitere echokardiographische Untersuchungen wurden außerdem während der Implantation, im Zeitraum zwischen Implantation und Entlassung aus der Klinik und bei den FUs durchgeführt.

Die FUs der Patienten erfolgten in der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II des UKB. Die Patienten wurden bei jedem Ultraschall standardisiert in Linksseitenlage mit dem Ultraschallgerät Philips iE33 (Koninklijke Philips Electronics N. V., Amsterdam, Niederlande) und einem 2-5 MHz Konvex-Schallkopf untersucht, zeitgleich wurde am selben Gerät mit 3 Klebeelektroden ein EKG abgeleitet. Die Bildaufnahmen wurden auf dem Bildserver XCELERERA (Koninklijke Philips Electronics N. V., Amsterdam, Niederlande) gespeichert und von erfahrenen Kardiologen des Echolabors der Medizinischen Klinik II ausgewertet.

#### 2.4.2 Sonographische Bestimmung des Renal Resistance Index

Die Untersuchung des RRI erfolgte bei allen Patienten an fünf verschiedenen Zeitpunkten, und zwar im Rahmen der stationären Aufnahme unmittelbar vor Implantation des MitraClips®, nach Implantation, bzw. vor der stationären Entlassung der Patienten, sowie bei den jeweiligen FUs nach 6 Wochen sowie 3 und 6 Monaten.

Zur Untersuchung wurde das oben genannte Ultraschallgerät und der entsprechende Schallkopf in der Abdomen-Einstellung verwendet. Die Patienten lagen hierzu mit flachem Oberkörper auf dem Rücken, teilweise mussten die Patienten bei eingeschränkter Schallqualität der Nieren jeweils seitlich gelagert werden. Während der Untersuchung wurden die Patienten gebeten, still zu liegen und nicht zu sprechen, um konstante Bedingungen während der Untersuchung zu gewährleisten.

Es erfolgten insgesamt, je nach Schallbedingungen, zwischen 3 - 6 Messungen der Segmentarterien jeder Niere mit einem Doppler-Winkel nahe 0°. Die Speicherung und Auswertung der Bildaufnahmen erfolgten analog zu der oben genannten Vorgehensweise. Die Bildaufnahmen wurden ebenfalls auf dem Bildserver XCELERERA gespeichert und ausgewertet. Durch die Ermittlung der maximalen systolischen sowie enddiastolischen Geschwindigkeit wurde dann der jeweilige RRI nach o. g. Formel berechnet und ein Mittelwert gebildet.

### 2.4.3 6MWT

Der Sechs-Minuten-Gehtest (Six-minute walk test, kurz 6MWT) fand entweder auf einem ebenen Korridor in der kardiologischen Ambulanz oder auf einer Krankenstation der Medizinischen Klinik II statt. Zuvor wurde an der entsprechenden Örtlichkeit jeweils ein 30 Meter langer Streckenabschnitt ausgemessen.

Der 6MWT wurde jeweils zeitnah vor und nach der MitraClip®-Implantation und bei den jeweiligen FUs hinsichtlich der klinischen Verbesserung der alltäglichen Leistungsfähigkeit durchgeführt.

## 2.5 Laboruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen fanden im Rahmen des stationären Aufenthaltes vor der MitraClip-Implantation oder der FUs statt. Die laborchemischen Untersuchungen umfassten ein kleines Blutbild, Kalium, Kreatinin, Laktatdehydrogenase (LDH), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Cystatin-C, NT-proBNP sowie Gerinnungsparameter (Quick, INR, PTT). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\underline{\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{) = 175 x Serum-Kreatinin}^{-1,154} \text{ x Alter}^{-0,203} \text{ (0,742 falls weiblich).}$$

Hierbei handelt es sich um die vereinfachte Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel. Die Berechnung erfolgte automatisiert durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn.

## 2.6 Reproduzierbarkeit

Die vorliegenden Studiendesigns weisen eine gute Reproduzierbarkeit auf. Die periinterventionellen sowie die FUs fanden im Wesentlichen in denselben Räumlichkeiten statt

und wurden stets mit den gleichen Ultraschallgeräten erhoben. Die FUs fanden zu definierten Zeiträumen statt, wobei es lediglich geringe zeitliche Schwankungen gab. Die sonographische Bestimmung des RRI ist eine einfache und verlässliche Methode, welche auch von unerfahrenen Untersuchern nach kurzer Anleitung verlässlich angewendet werden kann. Der Mittelwert wurde von 3 bis 6 Messungen erhoben, um statistische Schwankungen und Fehler bei der Auswertung zu minimieren.

## 2.7 Statistik und Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der Statistik- und Analyse-Software SPSS 26 (IBM SPSS, Armonk, New York, USA). Es folgten deskriptive Berechnungen der jeweiligen Messreihen und Variablen hinsichtlich der arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Der Mittelwertvergleich für zwei Gruppen wurde anschließend mit dem Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben mit metrischen und ordinalskalierten bzw. mit dem Chi-Quadrat Test bei nominalskalierten Variablen durchgeführt. Die Ergebnisse der Verlaufskontrollen wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für 2 abhängige Stichproben bzw. mit dem Friedman-Test bei 3 abhängigen Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz untersucht. Die Korrelationsanalyse wurde je nach Messniveau der zu untersuchenden Variablen mit dem Kendall-Tau-, Pearson- bzw. Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Die weitergehende Analyse des Zusammenhangs zwischen kontinuierlichen Variablen wurde mit der Pearson-Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Interpretation des Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Cohen (Cohen, 1988). Es wurde ein Signifikanzniveau von 95 % festgelegt, dementsprechend wurden p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Baseline Daten und klinisches Outcome

Die RK besteht aus 61 Patienten mit klinisch relevanter MI (44 Männer, 17 Frauen), bei denen zwischen Oktober 2010 und Mai 2014 eine MitraClip®-Implantation durchgeführt wurde. Hiervon wiesen 40 Patienten eine PKF (mittleres Alter 77,22 ± 8,4 Jahre, 16 Frauen (40 %), 24 Männer (60 %)) und 21 Patienten eine CKD (mittleres Alter 74,43 ± 7,7, 3 Frauen (14,3 %), 18 Männer (85,7 %)) auf.

Die Patienten mit CKD waren signifikant seltener weiblich (PKF 40 %, CKD 14,3 %,  $p=0,041$ ), hatten häufiger Diabetes (PKF 25,0 %, CKD 52,4 %,  $p=0,034$ ) und zeigten eine schlechtere Leistung beim 6MWT (PKF 258,24 ± 134,33 m, CKD 154,05 ± 117,13 m,  $p=0,006$ ). Des Weiteren zeigte sich ein annähernd signifikanter Unterschied hinsichtlich der Aufenthaltsdauer (PKF 8,9 ± 5,0 Tage, CKD 13,25 ± 11,99 Tage,  $p=0,061$ ) und des Versterbens (PKF 7,5 %, CKD 23,8 %,  $p=0,075$ ).

**Tab. 8:** Klinische und demographische Baseline Daten der Patienten (RK)

Patientengruppe / Parameter	PKF (n=40)	CKD (n=21)	p-Wert
<b>Weiblich</b>	40 %	14,3 %	<b>0,041</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	77,22 ± 8,4	74,43 ± 7,7	0,147
<b>Anzahl MitraClips®</b>	1,38 ± 0,49	1,38 ± 0,49	0,964
<b>Dauer Intervention (min)</b>	75,39 ± 35,51	61,16 ± 35,32	0,089
<b>Aufenthaltsdauer (Tage)</b>	8,9 ± 5,0	13,25 ± 11,99	0,061
<b>Verstorben</b>	7,5 %	23,8 %	0,075
<b>Vorhofflimmern allgemein</b>	57,5 %	66,7 %	0,49
<b>Diabetes</b>	25,0 %	52,4 %	<b>0,034</b>
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	55,0 %	76,2 %	0,108
<b>Hyperlipidämie</b>	40,0 %	47,6 %	0,571
<b>Hypertension</b>	67,5 %	71,4 %	0,755
<b>Chronische Herzinsuffizienz</b>	70,0 %	71,4 %	0,908
<b>Nikotinabusus</b>	25,0 %	42,9 %	0,156
<b>Dialyse</b>	0,0 %	5,0 %	0,157

<b>Log. EuroSCORE (%)</b>	16,19 ± 14,07	14,67 ± 11,12	0,814
<b>Anzahl Medikamente</b>	8,8 ± 2,9	10,19 ± 2,7	0,125
<b>ACE-Inhibitoren</b>	67,5 %	61,9 %	0,665
<b>AT1-Antagonisten</b>	17,5 %	33,0 %	0,166
<b>Statine</b>	67,5 %	66,7 %	0,948
<b>Betablocker</b>	90,0 %	95,2 %	0,482
<b>Aldosteronantagonisten</b>	42,5 %	33,3 %	0,490
<b>ASS 100</b>	60,0 %	71,4 %	0,381
<b>OAK</b>	37,5 %	61,9 %	0,071
<b>NOAK</b>	20,0 %	4,8 %	0,114
<b>Diuretika</b>	97,5 %	100,0 %	0,469
<b>6MWT (m)</b>	258,24 ± 134,33	154,05 ± 117,13	<b>0,006</b>
<b>Funktionelle NYHA-Klasse</b>	3,2	3,29	0,427
<b>II</b>	0,0 %	4,8 %	–
<b>III</b>	80,0 %	61,9 %	–
<b>IV</b>	20,0 %	33,3 %	–

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), ACE-Inhibitoren= Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, AT1-Antagonisten= Angiotensin-Rezeptor-1-Blocker, ASS 100= Acetylsalicylsäure (100 mg), OAK= orale Antikoagulanzen, NOAK= neue orale Antikoagulanzen, 6MWT= 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test), NYHA= New York Heart Association.

Hingegen zeigte sich bei den Patienten mit PKF eine nicht signifikant erhöhte Konzentration des NT-ProBNP (PKF: 5625,47 ± 8830,67 pg/dl, CKD: 4759,76 ± 2991,00 pg/dl, p=0,287).

**Tab. 9:** Laborchemische Baselinedaten der Patienten (RK)

<b>Patientengruppe / Parameter</b>	<b>PKF (n=40)</b>	<b>CKD (n=21)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>NT-ProBNP (pg/dl)</b>	5625,47 ± 8830,67	4759,76 ± 2991,00	0,287
<b>LDH (U/l)</b>	299,91 ± 155,34	272,44 ± 79,53	0,992
<b>GOT (U/l)</b>	36,21 ± 41,69	26,11 ± 8,67	0,795
<b>GPT (U/l)</b>	31,06 ± 35,87	24,95 ± 11,66	0,618

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), NT-ProBNP= N-terminales

pro-Brain natriuretisches Peptid, LDH= Laktatdehydrogenase, GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Die PK besteht aus 28 Patienten mit klinisch relevanter MI (24 Männer, 4 Frauen), bei denen zwischen August 2013 und August 2014 eine MitraClip®-Implantation durchgeführt wurde. Hiervon wiesen 17 Patienten eine PKF (mittleres Alter  $75,76 \pm 6,1$  Jahre, 3 Frauen (17,6 %), 14 Männer (82,4 %)) und 11 Patienten eine CKD (mittleres Alter  $76,45 \pm 8,1$  Jahre, 1 Frau (9,1 %), 10 Männer (90,1 %)) auf. Die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hatten eine signifikant schlechtere Leistung beim 6MWT (PKF  $258,53 \pm 145,58$  m, CKD  $120,91 \pm 127,79$  m,  $p=0,012$ ). Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 10: Klinische und demographische Baseline Daten der Patienten (PK)

Patientengruppe / Parameter	PKF (n=17)	CKD (n=11)	p-Wert
Weiblich	17,6 %	9,1 %	0,535
Alter (Jahre)	75,76 ± 6,1	76,45 ± 8,1	0,479
Anzahl MitraClips®	1,41 ± 0,50	1,55 ± 0,52	0,496
Dauer Intervention (min)	64,56 ± 35,98	52,56 ± 23,46	0,365
Aufenthaltsdauer (Tage)	8,53 ± 2,38	11,0 ± 7,13	0,552
Verstorben	0,0 %	0,0 %	-
Vorhofflimmern allgemein	76,5 %	72,7 %	0,826
Diabetes	29,4 %	45,5 %	0,396
Koronare Herzerkrankung	58,8 %	72,7 %	0,462
Hyperlipidämie	58,8 %	45,5 %	0,496
Hypertension	82,4 %	72,7 %	0,552
Chronische Herzinsuffizienz	35,3 %	54,6 %	0,324
Nikotin	23,5 %	36,4 %	0,471
Dialyse	0,0 %	9,1 %	0,214
Log. EuroSCORE (%)	9,57 ± 5,88	11,91 ± 5,75	0,268
Anzahl Medikamente	8,8 ± 2,15	9,27 ± 2,41	0,849
ACE-Inhibitoren	52,9 %	36,4 %	0,399
AT1-Antagonisten	23,5 %	45,5 %	0,234
Statine	58,8 %	72,7 %	0,462
Betablocker	100,0 %	90,9 %	0,214
Aldosteronantagonisten	52,9 %	54,6 %	0,935
ASS 100	52,9 %	72,7 %	0,304
OAK	52,9 %	45,5 %	0,704
NOAK	23,5 %	18,2 %	0,741
Diuretikum allgemein	94,1 %	100,0 %	0,421
Gehstrecke (m)	258,53 ± 145,58	120,91 ± 127,79	<b>0,012</b>
Funktionelle NYHA-Klasse	2,94	3,09	0,412
II	11,8 %	9,1 %	-
III	82,4 %	72,7 %	-
IV	5,9 %	18,2 %	-

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), ACE-Inhibitoren= Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, AT1-Antagonisten= Angiotensin-Rezeptor-1-Blocker, ASS 100= Acetylsalicylsäure (100 mg), OAK= orale Antikoagulanzen, NOAK= neue orale Antikoagulanzen, 6MWT= 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test), NYHA= New York Heart Association.

**Tab. 11:** Laborchemische Baselinedaten der Patienten (PK)

Patientengruppe / Parameter	PKF (n=17)	CKD (n=11)	p-Wert
NT-ProBNP (pg/dl)	5306,94 ± 4805,25	21238,36 ± 50773,07	0,410
LDH (U/l)	270,35 ± 64,85	258 ± 112,00	0,621
GOT (U/l)	26,76 ± 6,85	33,55 ± 25,89	0,906
GPT (U/l)	29,71 ± 12,08	43,09 ± 55,44	0,832

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), NT-ProBNP= N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, LDH= Laktatdehydrogenase, GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Bei der PKF-Gruppe in der RK zeigte sich sowohl nach einem Jahr als auch nach 2 Jahren eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse (Baseline 3,2, FU4 1,81, FU5, 2,07, p jeweils <0,001). Ebenso zeigte sich nach einem Jahr ein signifikant besseres Ergebnis beim 6MWT im Vergleich zum Baseline-Ergebnis (Baseline 258,24 ± 134,33 m, FU4 318,6 ± 128,25 m, p=0,041). Die Gehstrecke nach 2 Jahren war ebenfalls durchschnittlich höher als vor der Intervention, jedoch nicht mehr auf signifikantem Niveau (Baseline 258,24 ± 134,33 m, FU5 285,00 ± 130,15 m, p=0,285).

**Tab. 12:** Klinisches Outcome PKF-Gruppe (RK)

Zeitpunkt / Parameter	PKF-Baseline (n=40)	PKF FU4 (n=37)	p-Wert	PKF FU5 (n=27)	p-Wert
NYHA-Klasse	3,2	1,81	<0,001	2,07	<0,001
	PKF-Baseline (n=37)	PKF FU4(n=25)	p-Wert	PKF FU5(n=15)	p-Wert

<b>Gehstrecke (m)</b>	258,24 ± 134,33	318,6 ± 128,25	<b>0,041</b>	285,00 ± 130,15	0,285
-----------------------	-----------------	----------------	--------------	-----------------	-------

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).

Bei der CKD-Gruppe in der RK zeigte sich ein nahezu identisches Ergebnis. Die NYHA-Klasse konnte signifikant und anhaltend verbessert werden und war nach 2 Jahren sogar im Durchschnitt minimal niedriger als in der PKF-Gruppe (Baseline 3,29, FU4 2,00, FU5, 2,00, p=0,001 bzw. 0,026). Die durchschnittliche Gehstrecke beim 6MWT war nach einem Jahr signifikant und über doppelt so hoch wie vor der Intervention (Baseline 154,05 ± 117,12 m, FU4 320,00 ± 147,45 m, p=0,003), sank nach 2 Jahren wieder leicht ab, wobei die Gehstrecke weiterhin deutlich über dem Baseline-Niveau lag (Baseline 154,05 ± 117,12 m, FU5 280,00 ± 170,88 m, p=0,310).

**Tab. 13:** Klinisches Outcome CKD-Gruppe (RK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>CKD-Baseline (n=21)</b>	<b>CKD FU4 (n=18)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>CKD FU5 (n=9)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>NYHA-Klasse</b>	3,29	2,00	<b>0,001</b>	2,00	<b>0,026</b>
	<b>CKD-Baseline (n=21)</b>	<b>CKD FU4 (n=12)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>CKD FU5 (n=7)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gehstrecke (m)</b>	154,05 ± 117,12	320,00 ± 147,45	<b>0,003</b>	280,00 ± 170,88	0,310

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).

Bei beiden Gruppen in der PK zeigte sich eine Verbesserung der NYHA-Klasse nach der Intervention zum Zeitpunkt der FU3, wobei die Verbesserung lediglich bei den Patienten mit PKF signifikant war (Baseline 2,94, FU3 1,79, p=0,002). Die Gehstrecke beim FU3 war bei beiden Gruppen ebenfalls durchschnittlich höher als vor der Intervention, jedoch jeweils nicht auf statistisch signifikantem Niveau.

**Tab. 14:** Klinisches Outcome (PK)

Zeitpunkt / Parameter	PKF-Baseline (n=17)	PKF FU3 (n=16)	p-Wert	CKD-Baseline (n=11)	CKD FU3 (n=9)	p-Wert
<b>NYHA-Klasse</b>	2,94	1,79	<b>0,002</b>	3,09	2,5	0,059
	PKF-Baseline (n=17)	PKF FU3 (n=12)	p-Wert	CKD-Baseline (n=11)	CKD FU3 (n=6)	p-Wert
<b>Gehstrecke (m)</b>	258,53 ± 145,57	322,50 ± 116,62	0,165	120,91 ± 127,78	190,83 ± 104,99	0,115

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz).

Hinsichtlich der laborchemischen Parameter zeigten sich bei der RK sowohl in der PKF- als auch in der CKD-Gruppe keine statistisch signifikanten Verbesserungen, wobei bei der PKF-Gruppe sämtliche erhobene Parameter nachhaltig unterhalb des Ausgangsniveaus absanken.

**Tab. 15:** Laborchemisches Outcome PKF-Gruppe (RK)

Zeitpunkt / Parameter	PKF-Baseline (n=40)	PKF FU4	n	p-Wert	PKF FU5	n	p-Wert
<b>NT-ProBNP (pg/dl)</b>	5625,47 ± 8830,67	3824,29 ± 5171,89	34	0,667	3799,41 ± 4787,56	24	0,523
<b>LDH (U/l)</b>	299,91 ± 155,34	248,42 ± 67,73	31	0,238	276,65 ± 87,67	26	0,503
<b>GOT (U/l)</b>	36,21 ± 41,69	24,97 ± 5,83	34	0,202	26,00 ± 8,30	25	0,118
<b>GPT (U/l)</b>	31,06 ± 35,87	24,67 ± 7,24	34	0,754	27,34 ± 8,84	26	0,239

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), NT-ProBNP= N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, LDH= Laktatdehydrogenase, GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

**Tab. 16:** Laborchemisches Outcome CKD-Gruppe (RK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>CKD-Baseline (n=21)</b>	<b>CKD FU4</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>	<b>CKD FU5</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>NT-ProBNP (pg/dl)</b>	4759,76 ± 2991	5579,78 ± 5165,03	19	0,233	2535,37 ± 2060,38	8	0,225
<b>LDH (U/l)</b>	272,44 ± 79,53	266,85 ± 59,78	20	0,619	248,37 ± 62,19	8	0,173
<b>GOT (U/l)</b>	26,11 ± 8,67	27,05 ± 18,54	20	0,85	23,88 ± 10,16	9	0,6
<b>GPT (U/l)</b>	24,95 ± 11,66	24,90 ± 14,94	20	0,938	24,12 ± 11,98	8	0,917

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), NT-ProBNP= N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, LDH= Laktatdehydrogenase, GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Bei der PK zeigte sich im Verlauf lediglich bei der GPT in der CKD-Gruppe eine signifikante Reduktion (Baseline 43,09 ± 55,44 U/l, FU3 21,50 ± 6,63 U/l, p=0,041). Ansonsten waren bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Die NT-ProBNP war zum Zeitpunkt der FU3 jeweils unterhalb des Baseline-Wertes, bezüglich der anderen Laborparameter zeigten sich hingegen teils über und teils unter dem Ausgangsniveau liegende Werte.

**Tab. 17:** Laborchemisches Outcome PKF-Gruppe (PK)

Zeitpunkt / Parameter	PKF-Baseline (n=17)	PKF FU3	n	p-Wert
NT-ProBNP (pg/dl)	5306,94 ± 4805,25	4189,06 ± 2871,24	16	0,438
LDH (U/l)	270,35 ± 64,85	317,14 ± 133,65	14	0,245
GOT (U/l)	26,76 ± 6,85	33,00 ± 18,42	15	0,378
GPT (U/l)	29,71 ± 12,08	36,13 ± 21,98	16	0,410

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), NT-ProBNP= N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, LDH= Laktatdehydrogenase, GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

**Tab. 18:** Laborchemisches Outcome CKD-Gruppe (PK)

Zeitpunkt / Parameter	CKD-Base-line (n=11)	CKD FU3 (n=8)	p-Wert
NT-ProBNP (pg/dl)	21238,36 ± 50773,07	10652,63 ± 7980,94	0,208
LDH (U/l)	258 ± 112,00	329,13 ± 142,09	0,612
GOT (U/l)	33,55 ± 25,89	29,75 ± 17,81	0,726
GPT (U/l)	43,09 ± 55,44	21,50 ± 6,63	<b>0,041</b>

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), NT-ProBNP= N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, LDH= Laktatdehydrogenase, GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

### 3.2 Funktionelles Outcome

Bei der RK zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prävalenz einer funktionellen MI bei Patienten mit CKD (PKF 65,0 %, CKD 90,5 %,  $p=0,033$ ). Des Weiteren zeigten Patienten mit CKD im Vergleich eine niedrigere EF, einen erhöhten MK-Gradienten, einen erniedrigten sPAP, erhöhte LVVs und LVVd sowie einen niedrigeren IVSDd, jeweils jedoch nicht auf signifikantem Niveau.

**Tab. 19:** Funktionelle Baselinedaten der Patienten (RK)

Patientengruppe / Parameter	PKF (n=40)	CKD (n=21)	p-Wert
<b>MI-Baseline (Grad)</b>	3,08	3,00	0,518
<b>II</b>	5,0 %	9,5 %	–
<b>III</b>	82,5 %	81,0 %	–
<b>IV</b>	12,5 %	9,5 %	–
<b>Residuelle MI &gt; I°</b>	37,5 %	23,8 %	0,283
<b>Funktionelle MI</b>	65,0 %	90,5 %	<b>0,033</b>
<b>EF (%)</b>	43,75 ± 15,74	38,33 ± 12,13	0,242
<b>MK-Gradient (mmHg)</b>	1,63 ± 1,05	1,86 ± 0,91	0,21
<b>sPAP (mmHg)</b>	43,71 ± 15,38	40,71 ± 13,24	0,485
<b>LVVs (ml)</b>	103,84 ± 68,08	124,53 ± 61,06	0,108
<b>LVVd (ml)</b>	172,49 ± 78,08	191,44 ± 73,57	0,198
<b>IVSDd (cm)</b>	1,22 ± 0,28	1,14 ± 0,28	0,31

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), MI= Mitralklappeninsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, MK-Gradient= Druckunterschied über der Mitralklappe, sPAP= Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalerarterieller Druck), LVVs= Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVVd= Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, IVSDd= Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke.

Bei der PK zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Baseline-MI, jedoch mit einem Trend zu einer höheren MI bei CKD-Patienten (PKF 2,94°, CKD 3,18°,  $p=0,060$ ). Eine residuelle MI über I° unmittelbar nach der Intervention war bei der CKD-

Gruppe ebenfalls nahezu signifikant häufiger als bei der PKF-Gruppe (PKF 12,5 %, CKD 36,4 %,  $p=0,098$ ).

**Tab. 20:** Funktionelle Baselinedaten der Patienten (PK)

Patientengruppe / Parameter	PKF (n=17)	CKD (n=11)	p-Wert
<b>MI-Baseline (Grad)</b>	2,94	3,18	0,060
<b>II</b>	5,9 %	0,0 %	–
<b>III</b>	94,1 %	81,8 %	–
<b>IV</b>	0,0 %	18,2 %	–
<b>Residuelle MI &gt; I°</b>	12,5 %	36,4 %	0,098
<b>Funktionelle MI</b>	64,7 %	81,8 %	0,336
<b>EF (%)</b>	36,88 ± 11,55	40,30 ± 11,93	0,407
<b>MK-Gradient (mmHg)</b>	2,07 ± 1,04	2,50 ± 0,78	0,245
<b>sPAP (mmHg)</b>	43,63 ± 12,01	36,43 ± 8,58	0,140
<b>LVVs (ml)</b>	149,62 ± 86,36	141,93 ± 65,04	0,960
<b>LVVd (ml)</b>	225,31 ± 103,82	228,05 ± 65,42	0,802
<b>IVSDd (cm)</b>	1,12 ± 0,21	0,98 ± 0,17	0,164

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), MI= Mitralklappeninsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, MK-Gradient= Druckunterschied über der Mitralklappe, sPAP= Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalarterieller Druck), LVVs= Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVVd= Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, IVSDd= Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke.

Bei der RK zeigte sich bei der PKF-Gruppe nach 2 Jahren eine nahezu konstante Reduktion der MI nach erfolgreicher MitraClip®-Implantation (Baseline  $3,08 \pm 0,42^\circ$ , FU4  $1,51 \pm 0,65^\circ$ , FU5  $1,57 \pm 0,58^\circ$ ,  $p<0,001$ ). Zudem zeigte sich eine signifikante Erhöhung des MK-Gradienten (Baseline  $1,63 \pm 1,05$  mmHg, FU4  $3,67 \pm 1,34$  mmHg, FU5  $4,11 \pm 1,48$  mmHg,  $p=0,02$ ), der jedoch vorwiegend unterhalb des Cut-off-Wertes von 5 mmHg blieb, der wiederum mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (zudem wurde in der vorliegenden Studie nicht die Klappenöffnungsfläche hinsichtlich einer eventuellen MS erfasst).

**Tab. 21:** Vergleich interventionelles Outcome PKF-Gruppe (RK)

Zeitpunkt / Parameter	PKF-Base-line	n	PKF FU4	n	PKF FU5	n	p-Wert
MI-Base-line	3,08 ± 0,42	40	1,51 ± 0,65	37	1,57 ± 0,58	26	<b>&lt;0,001</b>
EF (%)	43,75 ± 15,74	40	45,32 ± 15,68	36	43,2778 ± 14,55	27	0,794
MK-Gradient (mmHg)	1,63 ± 1,05	39	3,67 ± 1,34	20	4,11 ± 1,48	18	<b>0,02</b>
sPAP (mmHg)	43,71 ± 15,38	40	38,86 ± 11,85	23	44,31 ± 17,56	19	1
LVVs (ml)	103,84 ± 68,08	40	92,02 ± 67,23	31	86,59 ± 53,91	26	0,431
LVVd (ml)	172,49 ± 78,08	40	163,20 ± 72,43	31	144,04 ± 54,75	26	0,368
IVSDd (cm)	1,22 ± 0,28	40	1,11 ± 0,28	19	1,04 ± 0,255	23	0,159

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), MI= Mitralklappeninsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, MK-Gradient= Druckunterschied über der Mitralklappe, sPAP= Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalarterieller Druck), LVVs= Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVVd= Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, IVSDd= Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke.

Bei der CKD-Gruppe in der RK zeigte sich ein nahezu analoges Ergebnis, die MI konnte nach 2 Jahren durchschnittlich sogar noch etwas besser reduziert werden (Baseline 3,00 ± 0,45°, FU4 1,50 ± 0,51°, FU5 1,22 ± 0,67°, p=0,002). Der durchschnittliche Anstieg des MK-Gradienten war etwas geringer (Baseline 1,86 ± 0,91 mmHg, FU4 3,83 ± 1,99 mmHg, FU5 3,30 ± 1,24 mmHg, p=0,174).

**Tab. 22:** Vergleich interventionelles Outcome CKD-Gruppe (RK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>CKD-Baseline</b>	<b>n</b>	<b>CKD FU4</b>	<b>n</b>	<b>CKD FU5</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MI-Baseline</b>	3,00 ± 0,45	21	1,50 ± 0,51	20	1,22 ± 0,67	9	<b>0,002</b>
<b>EF (%)</b>	38,33 ± 12,13	21	36,11 ± 14,16	19	42,18 ± 16,62	8	0,565
<b>MK-Gradient (mmHg)</b>	1,86 ± 0,91	19	3,83 ± 1,99	13	3,30 ± 1,24	7	0,174
<b>sPAP (mmHg)</b>	40,71 ± 13,24	19	37,42 ± 11,53	14	41,60 ± 12,54	5	0,127
<b>LVVs (ml)</b>	124,53 ± 61,06	20	117,48 ± 73,63	16	90,73 ± 59,40	8	0,565
<b>LVVd (ml)</b>	191,44 ± 73,57	20	176,17 ± 78,27	16	145,48 ± 68,29	8	0,368
<b>IVSDd (cm)</b>	1,14 ± 0,28	18	1,02 ± 0,26	12	0,89 ± 0,15	4	N/A

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), MI= Mitralklappeninsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, MK-Gradient= Druckunterschied über der Mitralklappe, sPAP= Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalarterieller Druck), LVVs= Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVVd= Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, IVSDd= Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke.

Analog zur RK kam es bei der PK sowohl in der PKF-Gruppe (Baseline  $2,94 \pm 0,24^\circ$ , FU3  $1,87 \pm 0,52^\circ$ ,  $p=0,001$ ) als auch in der CKD-Gruppe (Baseline  $3,18 \pm 0,41^\circ$ , FU3  $1,78 \pm 0,67^\circ$ ,  $p=0,010$ ) zu einer signifikanten Reduktion der MI und bei der PKF-Gruppe außerdem zu einem signifikanten Anstieg des MK-Gradienten (Baseline  $2,07 \pm 1,04$  mmHg, FU3  $3,95 \pm 1,38$  mmHg,  $p=0,046$ ). Ebenso zeigte sich bei der PKF-Gruppe eine annähernd signifikante Volumenreduktion des LVVs (Baseline  $149,62 \pm 86,36$  ml, FU3  $132,65$

± 128,16 ml, p=0,091) und LVVd (Baseline 225,31 ± 103,82 ml, FU3 196,74 ± 114,81 ml, p=0,075).

**Tab. 23:** Vergleich interventionelles Outcome PKF-Gruppe (PK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>PKF-Baseline (n=17)</b>	<b>PKF FU3 (n=13)</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MI-Baseline</b>	2,94 ± 0,24	1,87 ± 0,52	15,00	<b>0,001</b>
<b>EF (%)</b>	36,88 ± 11,55	40,85 ± 13,09	14,00	0,462
<b>MK-Gradient (mmHg)</b>	2,07 ± 1,04	3,95 ± 1,38	10,00	<b>0,046</b>
<b>sPAP (mmHg)</b>	43,63 ± 12,01	37,00 ± 8,14	11,00	0,477
<b>LVVs (ml)</b>	149,62 ± 86,36	132,65 ± 128,16	12,00	0,091
<b>LVVd (ml)</b>	225,31 ± 103,82	196,74 ± 114,81	12,00	0,075
<b>IVSDd (cm)</b>	1,12 ± 0,21	1,13 ± 0,297	8,00	0,734

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), MI= Mitralklappeninsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, MK-Gradient= Druckunterschied über der Mitralklappe, sPAP= Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalerarterieller Druck), LVVs= Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVVd= Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, IVSDd= Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke.

**Tab. 24:** Vergleich interventionelles Outcome CKD-Gruppe (PK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>CKD-Baseline (n=11)</b>	<b>CKD FU3 (n=8)</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MI-Baseline</b>	3,18 ± 0,41	1,78 ± 0,67	9,00	<b>0,010</b>
<b>EF (%)</b>	40,30 ± 11,93	44,44 ± 14,03	9,00	0,889
<b>MK-Gradient (mmHg)</b>	2,50 ± 0,78	3,60 ± 1,11	6,00	0,144
<b>sPAP (mmHg)</b>	36,43 ± 8,58	40,58 ± 15,80	6,00	0,225

<b>LVVs (ml)</b>	141,93 ± 65,04	103,58 ± 54,257	8,00	0,237
<b>LVVd (ml)</b>	228,05 ± 65,42	188,26 ± 78,205	8,00	0,499
<b>IVSDd (cm)</b>	0,98 ± 0,17	1,085 ± 0,188	4,00	0,593

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), MI= Mitralklappeninsuffizienz, EF= Ejektionsfraktion, MK-Gradient= Druckunterschied über der Mitralklappe, sPAP= Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalerarterieller Druck), LVVs= Linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVVd= Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, IVSDd= Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke.

### 3.3 Renales Outcome

Beim der RK waren (erwartungsgemäß) das durchschnittliche NI-Stadium (PKF 2,90, CKD 3,81,  $p=0,030$ ) und der Kreatininwert bei Patienten mit CKD signifikant erhöht (PKF:  $1,33 \pm 0,84$  mg/dl, CKD:  $1,77 \pm 0,56$  mg/dl,  $p>0,001$ ) sowie die GFR signifikant erniedrigt (PKF:  $56,34 \pm 20,75$  ml/min, CKD:  $39,31 \pm 11,18$  ml/min,  $p=0,001$ ).

**Tab. 25:** Renale Baselinedaten der Patienten (RK)

<b>Patientengruppe / Parameter</b>	<b>PKF (n=40)</b>	<b>CKD (n=21)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	$1,33 \pm 0,84$	$1,77 \pm 0,56$	<b>&gt;0,001</b>
<b>GFR (ml/min)</b>	$56,34 \pm 20,75$	$39,31 \pm 11,18$	<b>0,001</b>
<b>Cystatin-C (mg/dl)</b>	$1,50 \pm 0,55$	$1,70 \pm 0,72$	0,597
<b>NI-Stadium (Grad)</b>	2,90	3,81	<b>0,030</b>
<b>0</b>	1	0	–
<b>1</b>	2	0	–
<b>2</b>	14	1	–
<b>3a</b>	10	4	–
<b>3b</b>	10	14	–
<b>4</b>	2	2	–

<b>5</b>	1	0	–
----------	---	---	---

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), GFR= glomeruläre Filtrationsrate, NI= Niereninsuffizienz.

Bei der PK zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Nierenretentionsparameter waren erwartungsgemäß bei den Patienten mit CKD durchschnittlich höher bzw. die GFR niedriger. Auch die übrigen Parameter zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Tab. 26:** Renale Baselinedaten der Patienten (PK)

Patientengruppe / Parameter	PKF (n=17)	CKD (n=11)	p-Wert
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,48 ± 0,38	1,68 ± 0,73	0,689
<b>GFR (ml/min)</b>	46,95 ± 13,35	43,89 ± 13,46	0,944
<b>Cystatin-C (mg/dl)</b>	1,58 ± 0,62	1,72 ± 0,69	0,588
<b>NI-Stadium (Grad)</b>	3,35	3,55	0,920
<b>2</b>	2	1	–
<b>3a</b>	8	4	–
<b>3b</b>	6	5	–
<b>4</b>	1	1	–
<b>RRI</b>	0,68 ± 0,06	0,66 ± 0,06	0,397
<b>PSV (cm/s)</b>	39,90 ± 11,67	39,91 ± 7,61	0,850
<b>EDV (cm/s)</b>	12,27 ± 3,03	13,31 ± 4,06	0,706

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), GFR= glomeruläre Filtrationsrate, NI= Niereninsuffizienz, RRI= Renal Resistance Index (kurz RI für Resistive oder Resistance Index), PSV= Peak systolic velocity (endsystolische Maximalgeschwindigkeit), EDV= Enddiastolic velocity (enddiastolische Geschwindigkeit).

Bei der PKF-Gruppe in der RK zeigten sich laborchemisch beim Outcome keine signifikanten Unterschiede. Der Kreatinin- und Cystatin-C-Wert waren nach 2 Jahren durchschnittlich geringfügig niedriger als bei der Baseline, die GFR zeigte sich nach 2 Jahren nahezu identisch.

**Tab. 27:** Vergleich renales Outcome PKF-Gruppe (RK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>PKF-Baseline (n=40)</b>	<b>PKF FU4</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>	<b>PKF FU5</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,33 ± 0,84	1,25 ± 0,39	36	0,682	1,24 ± 0,49	26	0,55
<b>GFR (ml/min)</b>	56,34 ± 20,75	54,45 ± 17,00	36	0,572	57,08 ± 21,25	26	0,603
<b>Cystatin-C (mg/dl)</b>	1,50 ± 0,55	1,38 ± 0,33	23	0,484	1,35 ± 0,38	23	N/A

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), GFR= glomeruläre Filtrationsrate.

Bei der CKD-Gruppe in der RK zeigte sich im Vergleich zur PKF-Gruppe ein nahezu spiegelbildliches Ergebnis. Es kam durchschnittlich zu einem geringfügigen Anstieg vom Kreatinin, dieser fiel beim Cystatin-C zudem noch etwas deutlicher aus (Berechnung der Signifikanz aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht möglich).

**Tab. 28:** Vergleich renales Outcome CKD-Gruppe (RK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>CKD-Baseline (n=21)</b>	<b>CKD FU4</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>	<b>CKD FU5</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,77 ± 0,56	1,77 ± 0,60	20	0,514	1,84 ± 0,62	9	0,767
<b>GFR (ml/min)</b>	39,31 ± 11,18	40,39 ± 13,44	20	1	36,68 ± 13,34	9	0,515
<b>Cystatin-C (mg/dl)</b>	1,70 ± 0,72	1,88 ± 0,83	14	0,362	2,14 ± 0,80	6	N/A

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), GFR= glomeruläre Filtrationsrate.

Bei der PKF-Gruppe in der PK zeigte sich ein signifikanter Anstieg der GFR zum definierten Endpunkt (FU3), ansonsten waren keine wesentlichen Unterschiede feststellbar.

**Tab. 29:** Vergleich renales Outcome PKF-Gruppe (PK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>PKF-Baseline (n=17)</b>	<b>PKF FU3</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,48 ± 0,38	1,43 ± 0,34	16	0,650
<b>GFR (ml/min)</b>	46,95 ± 13,35	53,21 ± 13,79	16	<b>0,044</b>
<b>Cystatin-C (mg/dl)</b>	1,58 ± 0,62	1,60 ± 0,47	13	0,807

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), GFR= glomeruläre Filtrationsrate.

Die CKD-Gruppe in der PK zeigte zum definierten Endpunkt nach 6 Monaten (FU3) jeweils nicht signifikante Anstiege der renalen Retentionsparameter.

**Tab. 30:** Vergleich renales Outcome CKD-Gruppe (PK)

<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>CKD-Baseline (n=11)</b>	<b>CKD FU3</b>	<b>n</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,68 ± 0,73	1,77 ± 0,54	9	0,678
<b>GFR (ml/min)</b>	43,89 ± 13,46	44,27 ± 17,27	9	0,859
<b>Cystatin-C (mg/dl)</b>	1,72 ± 0,69	1,88 ± 0,87	8	0,091

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), GFR= glomeruläre Filtrationsrate.

Nach erfolgreicher MitraClip®-Implantation konnten unabhängig von der Gruppe keine nennenswerten Änderungen beim RRI sowie der PSV und EDV beobachtet werden. Bei der CKD-Gruppe kam es unmittelbar nach der Intervention zu einem leichten Anstieg des RRI, was sich jedoch im Verlauf wieder auf das Niveau vor der Intervention einpendelte.

**Tab. 31:** Vergleich RRI Outcome (PK)

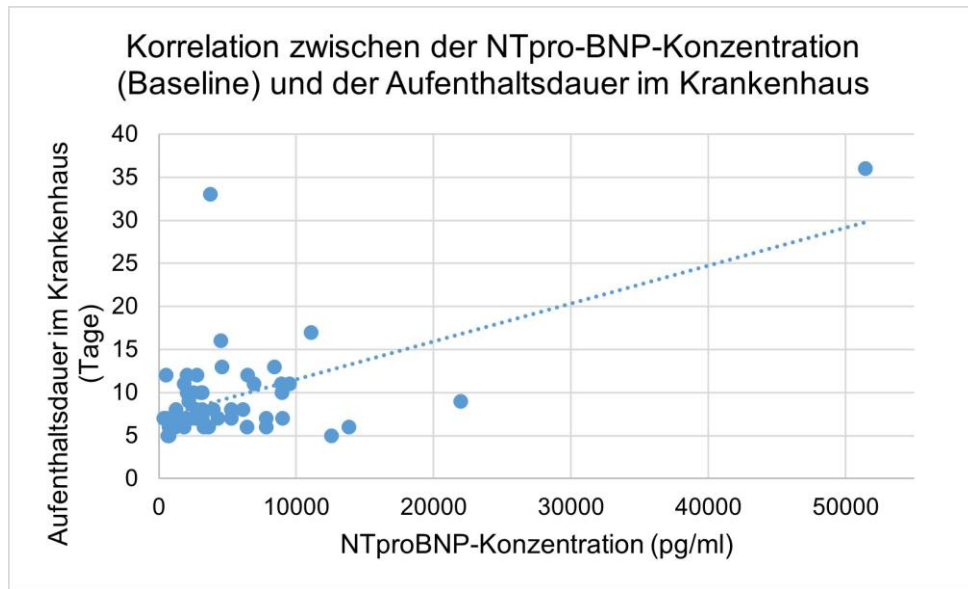
<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>PräClip PKF (n=17)</b>	<b>PostClip PKF (n=16)</b>	<b>FU3 PKF (n=13)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>RRI</b>	0,68 ± 0,06	0,66 ± 0,05	0,66 ± 0,03	0,44
<b>PSV (cm/s)</b>	39,90 ± 11,67	41,39 ± 7,65	35,71 ± 4,86	0,11
<b>EDV (cm/s)</b>	12,27 ± 3,03	13,74 ± 3,05	11,96 ± 1,48	0,10
<b>Zeitpunkt / Parameter</b>	<b>PräClip CKD (n=11)</b>	<b>PostClip CKD (n=9)</b>	<b>FU3 CKD (n=7)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>RRI</b>	0,66 ± 0,06	0,714 ± 0,04	0,68 ± 0,03	0,54
<b>PSV (cm/s)</b>	39,91 ± 7,61	45,23 ± 9,86	39,81 ± 3,63	0,317
<b>EDV (cm/s)</b>	13,31 ± 4,06	12,63 ± 2,48	12,29 ± 0,87	0,18

PKF= Preserved kidney function (Patienten mit erhaltener Nierenfunktion), CKD= Chronic kidney disease (Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz), RRI= Renal Resistance Index (kurz RI für Resistive oder Resistance Index), PSV= Peak systolic velocity (endsystolische Maximalgeschwindigkeit), EDV= Enddiastolic velocity (enddiastolische Geschwindigkeit).

### 3.4 Korrelationen

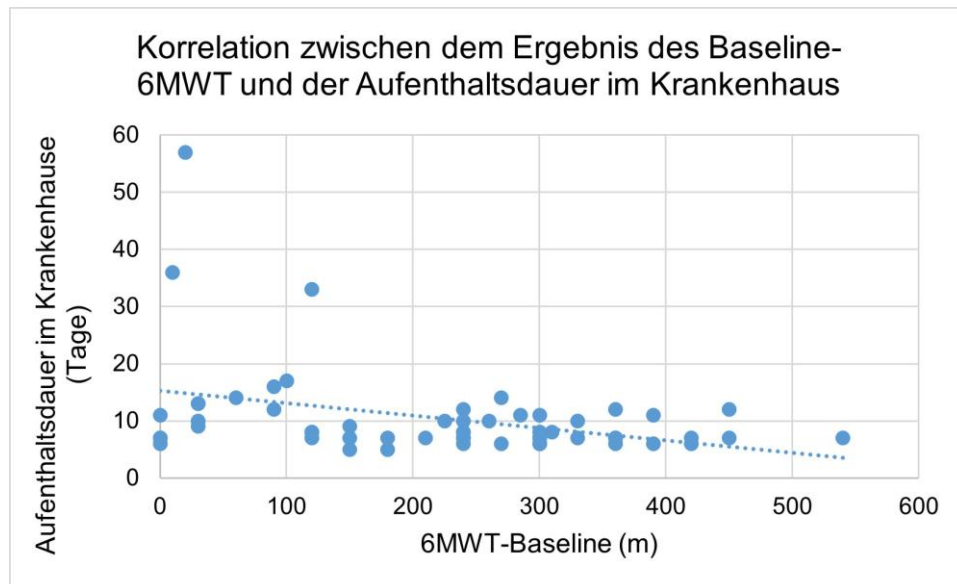
#### 3.4.1 Retrospektive Kohorte

Die Anzahl der implantierten MitraClips® korrelierte signifikant positiv mit der EF (n=55, Korrelation nach Pearson 0,269, p=0,047) sowie dem IVSDd nach einem Jahr (n=31, Korrelation nach Pearson 0,484, p=0,006). Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zeigte eine signifikant negative Korrelation mit der MI (n=28, Korrelation nach Pearson -0,348, p=0,036), der GFR (n=59, Korrelation nach Pearson -0,388, p=0,002) und dem Ergebnis des 6MWT (n=56, Korrelation nach Pearson -0,358, p=0,007) bzw. eine signifikant positive Korrelation mit dem Kreatinin- (n=59, Korrelation nach Pearson 0,517, p<0,001) und dem NT-proBNP-Wert (n=53, Korrelation nach Pearson 0,591, p<0,001) sowie dem NI-Stadium (n=59, Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau 0,302, p=0,004) zur Baseline.



**Abb. 9:** Korrelation zwischen der Baseline NTpro-BNP-Konzentration und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Streudiagramm zur graphischen Veranschaulichung der signifikant positiven Korrelation zwischen der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und der NT-proBNP-Konzentration zur Baseline. Die gestrichelte Linie stellt die lineare Trendlinie dar. Es zeigte sich eine mittlere positive Korrelation zwischen dem Baseline-NTproBNP und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ( $r=0,591$ ).



**Abb. 10:** Korrelation zwischen dem Ergebnis des Baseline-6MWT und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

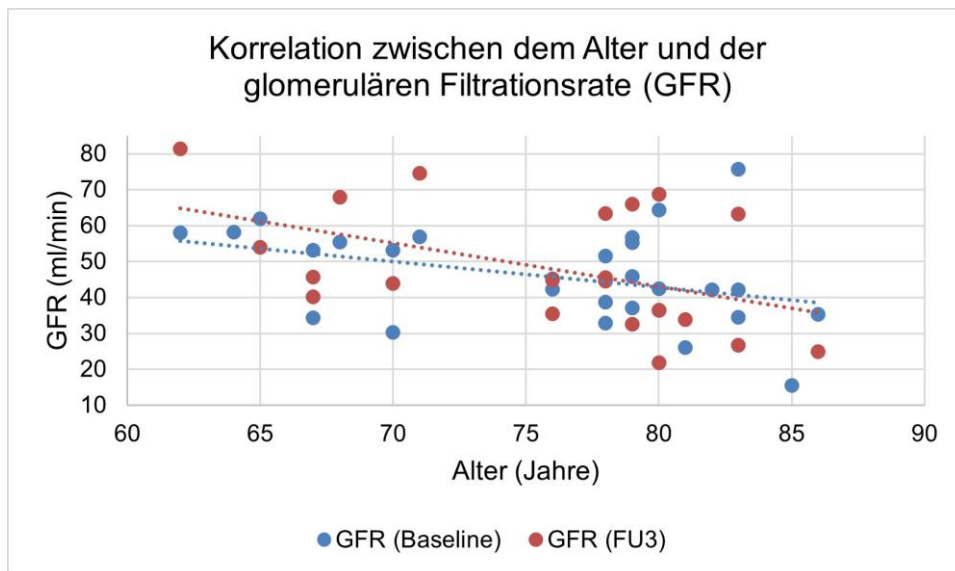
Streudiagramm zur graphischen Veranschaulichung der signifikant negativen Korrelation zwischen der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und dem Ergebnis des 6MWT zur Baseline. Die gestrichelte Linie stellt die lineare Trendlinie dar. Es zeigte sich eine mittlere negative Korrelation zwischen dem Baseline-6MWT und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ( $r=-0,21$ ).

negative Korrelation zwischen dem Baseline-6MWT und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ( $r=-0,358$ ).

Der Grad der MI bei der Baseline korrelierte signifikant positiv mit der GFR ( $n=56$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $0,275$ ,  $p=0,012$ ) bzw. signifikant negativ mit dem Kreatinin- ( $n=56$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $-0,313$ ,  $p=0,004$ ) und Cystatin-C-Wert ( $n=37$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $-0,268$ ,  $p=0,046$ ) sowie dem NI-Stadium nach einem Jahr ( $n=56$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $-0,301$ ,  $p=0,013$ ).

### 3.4.2 Prospektive Kohorte

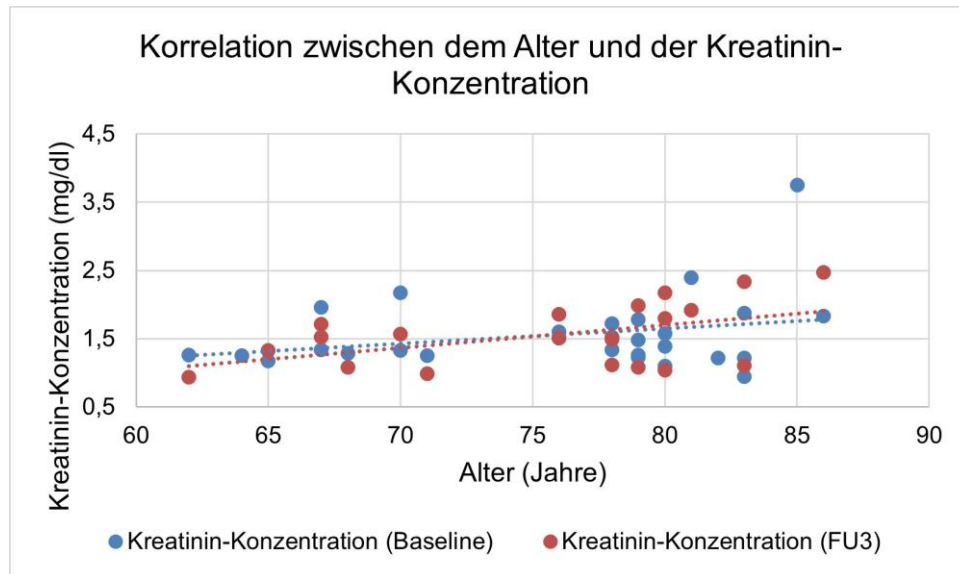
Das Alter zeigte eine signifikant negative Korrelation mit der GFR sowohl zur Baseline ( $n=28$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho  $-0,377$ ,  $p=0,048$ ) als auch bei der FU3 ( $n=25$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho  $-0,492$ ,  $p=0,012$ ). Ebenso zeigte das Alter eine signifikant positive Korrelation mit dem Kreatinin-Wert beim FU3 ( $n=25$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho  $0,424$ ,  $p=0,035$ ), dem Stadium der Niereninsuffizienz ( $n=28$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $0,341$ ,  $p=0,027$ ) und dem Vorliegen einer KHK ( $n=28$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $0,447$ ,  $p=0,020$ ).



**Abb. 11:** Einfluss des Alters auf die glomeruläre Filtrationsrate (Baseline und FU3)

Streudiagramm zur graphischen Veranschaulichung der signifikant negativen Korrelation zwischen dem Alter und der GFR zur Baseline und zum FU3. Die gestrichelten Linien stellen die jeweilige lineare Trendlinie dar. Es zeigte sich eine starke positive Korrelation

zwischen der Baseline-GFR und der FU3-GFR ( $r=0,716$ ) sowie eine mittlere negative Korrelation zwischen dem Alter und der Baseline-GFR ( $r=-0,370$ ) und der FU3-GFR ( $r=-0,469$ ).

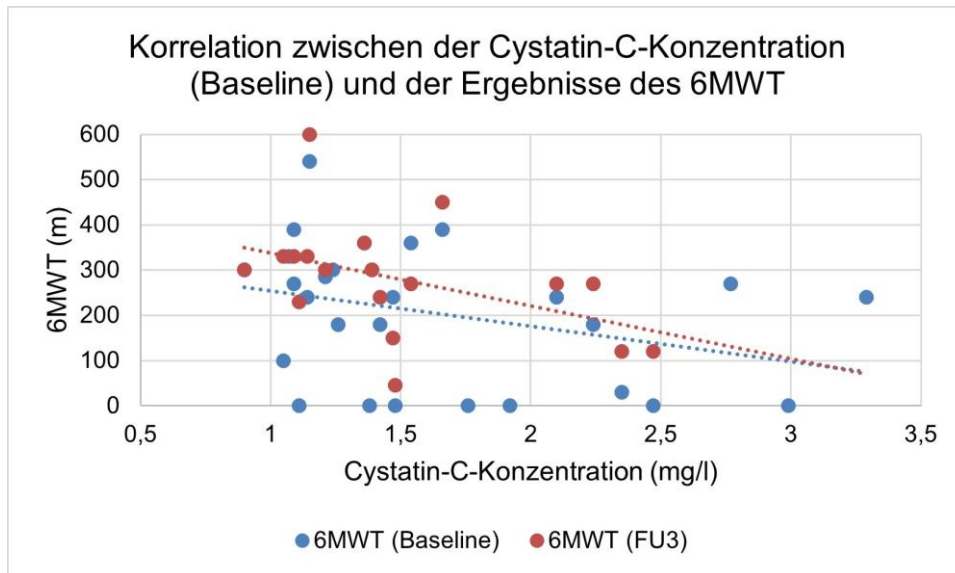


**Abb. 12:** Einfluss des Alters auf die Kreatinin-Konzentration (Baseline und FU3)

Streudiagramm zur graphischen Veranschaulichung der signifikant positiven Korrelation zwischen dem Alter und der Kreatinin-Konzentration zur Baseline und zum FU3. Die gestrichelten Linien stellen die jeweilige lineare Trendlinie dar. Es zeigte sich eine annähernd starke positive Korrelation zwischen dem Baseline-Kreatinin und dem FU3-Kreatinin ( $r=0,635$ ) sowie eine schwache positive Korrelation zwischen dem Alter und dem Baseline-Kreatinin ( $r=0,278$ ) und eine mittlere positive Korrelation zwischen dem Alter und dem FU3-Kreatinin ( $r=0,488$ ).

Das Stadium der Niereninsuffizienz korrelierte signifikant negativ mit dem Ergebnis des 6MWT bei der Baseline ( $n=28$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $-0,364$ ,  $p=0,020$ ). Der Grad der MI bei der Baseline zeigte eine signifikant negative Korrelation mit der Aufenthaltsdauer ( $n=28$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $-0,348$ ,  $p=0,036$ ) und dem Ergebnis des 6MWT bei der Baseline ( $n=28$ , Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau  $-0,327$ ,  $p=0,047$ ).

Der Cystatin-Wert bei der Baseline korrelierte signifikant negativ mit dem Ergebnis sowohl des 6MWT bei der Baseline ( $n=28$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho  $-0,378$ ,  $p=0,047$ ) als auch bei der FU3 ( $n=18$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho  $-0,515$ ,  $p=0,029$ ).



**Abb. 13:** Korrelation zwischen der Cystatin-C-Konzentration und der Ergebnisse des 6MWT (Baseline und FU3).

Streudiagramm zur graphischen Veranschaulichung der signifikant negativen Korrelation zwischen der Cystatin-C-Konzentration zur Baseline und des Ergebnisses des 6MWT zur Baseline und zum FU3. Die gestrichelten Linien stellen die jeweilige lineare Trendlinie dar. Es zeigte sich eine starke positive Korrelation zwischen dem Baseline-Cystatin-C und dem FU3-Cystatin-C ( $r=0,739$ ) sowie eine schwache positive Korrelation zwischen dem 6MWT und dem Baseline-Cystatin-C ( $r=0,222$ ) und eine mittlere positive Korrelation zwischen dem 6MWT und dem FU3-Cystatin-C ( $r=0,447$ ).

Bei keinem der untersuchten Variablen zeigte sich eine durchweg signifikante Korrelation mit den sonographischen Nierenparametern. Lediglich beim Cystatin-C bei der Baseline zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit dem Post-Clip EDV ( $n=25$ , Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho  $-0,434$ ,  $p=0,030$ ).

## 4. Diskussion

Die Untersuchung der Auswirkungen der MitraClip®-Implantation auf die Nierenfunktion bei Patienten mit hochgradiger MI in dieser Studie zeigte:

- Patienten mit CKD waren häufiger männlich, hatten häufiger Diabetes, wiesen ein schlechteres Ergebnis beim 6MWT auf, hatten eine längere Aufenthaltsdauer nach der Implantation und zeigten in dem untersuchten Nachsorgezeitraum eine erhöhte Mortalität.
- Die Patienten mit CKD hatten erwartungsgemäß ein höheres NI-Stadium und zeigten laborchemisch einen erhöhten Kreatinin- und Cystatin-C-Wert sowie eine erniedrigte GFR.
- Beim kleinen (prospektiven) Kollektiv wiesen PKF-Patienten postinterventionell einen signifikanten Anstieg der GFR auf, ansonsten scheint die Verbesserung der MI nach MitraClip®-Implantation keinen wesentlichen Einfluss auf die renale Funktion sowie Perfusion (hinsichtlich des RRI) zu haben. Bei der Bestimmung des RRI waren bei beiden Gruppen keine nennenswerten Unterschiede feststellbar.
- Bei beiden Kollektiven konnte bei beiden Patientengruppen die MI infolge der MitraClip®-Implantation signifikant reduziert werden. Beim großen (retrospektiven) Kollektiv zeigte sich bei beiden Patientengruppen sowohl postinterventionell als auch nach einem sowie zwei Jahren eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse und des 6MWT-Ergebnisses. Beim kleinen Kollektiv zeigte sich lediglich eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse bei den PKF-Patienten. Insgesamt hatten PKF-Patienten ein tendenziell besseres klinisches Outcome nach erfolgter MitraClip®-Implantation.
- Echokardiographisch wiesen CKD-Patienten im Vergleich eine niedrigere EF, einen erhöhten MK-Gradienten, einen erniedrigte sPAP, erhöhte LVVs und LVVd sowie eine niedrigere IVSDd auf.

Nach erfolgreicher MitraClip®-Implantation trat bei keinem Patienten eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne eines akuten Nierenversagens auf. Dies bekräftigt ei-

nerseits die Sicherheit des MitraClip®-Verfahrens und andererseits eine erheblich niedrigere renale Komplikationsrate im Vergleich zu anderen minimalinvasiven Herzklappeninterventionen wie z. B. der Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). Hier traten, z. B. in der Studie von Sinning et al. aus dem Jahre 2010, bei 20 von 77 Patienten ein AKI auf, des Weiteren starben 12 Patienten mit einem AKI während des Nachsorgezeitraums von bis zu einem Jahr. Zudem postulierten die Autoren eine eingeschränkte Baseline-Nierenfunktion als starken Prädiktor hinsichtlich der 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität, was sich bei eingeschränkter Beurteilbarkeit auch mit der hiesigen Studie deckt.

Bei keinem der untersuchten Variablen zeigte sich eine durchweg signifikante Korrelation mit den sonographischen Nierenparametern. Aus den Ergebnissen dieser Studie muss daher geschlussfolgert werden, dass der RRI keinen Vorhersagewert hinsichtlich des peri- und/oder postinterventionellen Verlaufs bei MitraClip®-Patienten zu haben scheint.

Die Kollektivgrößen (28 bzw. 61 Patienten) waren im Vergleich zu anderen Studien, die sich mit der renalen Auswirkung nach MitraClip®-Implantation beschäftigten, teils erheblich kleiner. Die Studie von Wang et al. aus dem Jahre 2015 umfasste nahezu zehnmals mehr Patienten (854 Patienten) und auch andere monozentrische Studien hatten Kollektivgrößen um die 200 Patienten (Kaneko et al., 2017, Ohno et al., 2016). Des Weiteren gab es multizentrische Studien mit entsprechend hohen Patientenzahlen (Estevez-Loureiro et al., 2015, Kalbacher et al., 2020).

Die Einteilung der Patientengruppen basierte in der hiesigen Studie auf einer bereits klinisch diagnostizierten chronischen Niereninsuffizienz oder auf dem Vorliegen einer entsprechend eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Wert  $>1,5$  mg/l und/oder GFR  $<50$  ml/min) seit mindestens drei Monaten vor der MitraClip®-Implantation. Ohno et al. 2016 unterteilten die Kollektive in CKD und PKF anhand der GFR, wobei die CKD zudem noch in moderat und schwer unterteilt wurde. Die übrigen Studien führten eine Aufteilung in drei Gruppen durch, wobei sich diese an der GFR bzw. der Kreatinin-Clearance oder den AKIN-Kriterien (Acute kidney injury network) orientierten (Wang et al., 2015, Kaneko et al., 2017, Estevez-Loureiro et al., 2015). Eine weitere Unterteilung der Kollektive bzw. Patientengruppen in der hiesigen Studie hätte zwar ggf. weitere Erkenntnisse liefern können, war aufgrund der kleinen Stichprobengrößen jedoch nicht möglich bzw. sinnvoll.

Die Endpunkte der Studie waren bei der hiesigen Studie die Nierenfunktionsparameter (GFR, Kreatinin, Cystatin-C) und die Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis (MI, NYHA-Klasse, 6MWT, Tod) nach 6 Monaten (kleines Kollektiv) sowie nach 1 und 2 Jahren (großes Kollektiv) sowie der prädiktive Wert des renalen Resistance Index (RRI, EDV, PSV) bei Aufnahme, nach Implantation und nach 6 Monaten (kleines Kollektiv).

Kaneko et al. 2017 definierten eine verbesserte Nierenfunktion bei Anstieg der GFR um 5 ml/min beim 6-Monats-FU als Endpunkt. Dieser Endpunkt wurde in der hiesigen Studie bei den PKF-Patienten im kleinen Kollektiv deutlich erreicht (durchschnittlicher Anstieg von 6,26 ml/min).

In anderen Studien waren weitere Endpunkte der Tod oder eine Rehospitalisierung, keine OP aufgrund einer MI-Dysfunktion oder eine MI > Grad III (Ohno et al., 2016, Kaneko et al., 2017, Estevez-Loureiro et al., 2015, Kalbacher et al., 2020).

Eine Rehospitalisierung wurde in der hiesigen Studie nicht systematisch erfasst, die Rehospitalisierungsgründe waren aufgrund der Multimorbidität vielfältig und nicht immer einer kardialen Ursache zuzuordnen bzw. klar von einer solchen zu trennen. Des Weiteren erfolgte eine Rehospitalisierung der Patienten aufgrund der teils weiten Anreise nicht regelmäßig im UKB, so dass entsprechende Informationen über eine Hospitalisierung nicht immer vorlagen. Eine systematische Erfassung würde hingegen zweifellos einen Mehrwert hinsichtlich der postinterventionellen Patientensicherheit und des Behandlungserfolges liefern.

In der vorliegenden Studie konnte durch die Bildung zweier Kollektive mit jeweils einer Studien- und Kontrollgruppe eine hohe Zahl an unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten erreicht werden. Insbesondere eine Untersuchung 2 Jahre nach der Implantation wurde ansonsten nur von Ohno et al. 2016 und Kalbacher et al. 2020 durchgeführt, wobei diese entweder im Rahmen eines Klinik- oder Ambulanzbesuchs bzw. einer Telefonbefragung stattfanden. Die sonst üblichen Untersuchungszeitpunkte waren 6 Monate und ein Jahr nach der Implantation (Wang et al., 2015, Kaneko et al., 2017). Bei Estevez-Loureiro et al. 2015 fanden die Untersuchungen bei Entlassung sowie nach 1 und 6 Monaten statt.

In vorangegangenen Studien wurden die Baseline-Charakteristika der Patienten mit CKD als tendenziell eher weiblich mit höherem EuroSCORE beschrieben (Estevez-Loureiro et

al., 2015 und Ohno et al., 2016). Diese Ergebnisse konnten nicht bestätigt werden. Im großen Kollektiv waren in der CKD-Gruppe nur 3 von 21 Patienten weiblich, zudem war der logistische EuroSCORE in beiden Kollektiven in der PKF-Gruppe leicht höher.

Das Alter der eingeschlossenen Probanden lag je nach Kollektiv und Patientengruppe zwischen  $74,43 \pm 7,7$  und  $77,22 \pm 8,4$  Jahren, was im Wesentlichen vergleichbar ist mit anderen Studien. Lediglich bei Estevez-Loureiro et al. 2015 waren die Patienten je nach Gruppe durchschnittlich  $83,3 \pm 9,0$  Jahre alt und folglich deutlich älter. Hier ist hinsichtlich der Baseline-Charakteristika auch zu berücksichtigen, dass in vorangegangenen Studien die Patienten mit CKD durchschnittlich etwas älter waren als PKF-Patienten (Estevez-Loureiro et al., 2015, Ohno et al., 2016 Kaneko et al., 2017). Daher muss eine schlechtere Hintergrundcharakteristik bei Patienten mit CKD auch individuell im Hinblick auf das Alter erfolgen und sollte bei zukünftigen Gruppenvergleichen bestenfalls um diesen Faktor bereinigt werden, um mögliche Scheinkorrelationen auszuschließen.

Die durchschnittliche GFR bei der Baseline war in jeder Patientengruppe (zwischen  $39,31 \pm 11,18$  und  $56,34 \pm 20,75$  ml/min) teils deutlich niedriger als z. B. bei Wang et al. 2015. Hinsichtlich der NYHA-Klassen zeigten sich, ebenso wie bei Ohno et al. 2016, keine Unterschiede, wohingegen Estevez-Loureiro et al. 2015 von einer fortgeschrittenen NYHA-Klasse bei Patienten mit jeglicher Art von Nierenfunktionsstörung berichteten.

Beim großen Kollektiv (nicht jedoch beim kleinen) zeigten sich, wie auch in den anderen bereits erwähnten Studien, erwartungsgemäß vergleichsweise signifikante Unterschiede der Nierenretentionsparameter (erhöhtes Kreatinin und Cystatin-C, erniedrigte GFR) bei Patienten mit CKD. Im großen Kollektiv hatten Patienten mit CKD zudem signifikant (im kleinen Kollektiv nicht signifikant) häufiger eine funktionelle MI, was sich mit den Ergebnissen von Estevez-Loureiro et al. 2015 und Kalbacher et al. 2020 deckt.

Bei den Nierenretentionsparametern zeigte sich bei den Patienten mit PKF im großen Kollektiv eine nicht signifikante Abnahme des Kreatinin- und Cystatin-C-Werts mit nahezu gleichbleibender GFR. Bei den Patienten mit CKD zeigte sich eine nicht signifikante Zunahme des Kreatinin- und Cystatin-C-Werts, die GFR war nach einem Jahr leicht erhöht und nach 2 Jahren wiederum leicht reduziert. Beim kleinen Kollektiv zeigte sich nach 6 Monaten bei den Patienten mit PKF ein leicht reduzierter Kreatinin-Wert bei signifikant erhöhter GFR, der Cystatin-C-Wert war analog zum großen Kollektiv ebenfalls nahezu

gleichbleibend. Bei Patienten mit CKD war der Kreatinin- und Cystatin-C-Wert nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline nicht signifikant ansteigend und die GFR leicht erhöht. Bei den RRI-Parametern zeigten sich keine Veränderungen im Verlauf. Diese Ergebnisse (nicht signifikante Abnahme des Kreatinin- und Cystatin-C-Werts mit nahezu gleichbleibender GFR bei PKF-Patienten im großen Kollektiv, nahezu umgekehrter Verlauf bei Patienten mit CKD) können ein Hinweis darauf sein, dass nierengesunde Patienten vergleichsweise eher von der MitraClip®-Implantation in renaler Hinsicht profitieren, auch wenn diese Veränderungen überwiegend gering zu sein scheinen.

Die Reduktion der MI scheint sich positiv auf die GFR auszuwirken, wobei die Wirkung nach 2 Jahren bei Patienten mit CKD rückläufig zu sein scheint. So zeigten in der Studie von Wang et al. 2015 auch Patienten mit schwerer CKD bei der Baseline eher eine Verbesserung in der GFR beim FU4 nach der MI-Reduktion zu moderat oder niedrig. Zudem zeigten dort 36,4 % der Patienten mit CKD Grad 4 oder 5 bei der Baseline eine Verbesserung zu CKD Grad 3 nach einem Jahr. Kaneko et al. 2017 berichteten von insgesamt sehr unterschiedlichen Veränderungen der GFR in beide Richtungen, wobei auch dort bei 28 % der Patienten eine verbesserte Nierenfunktion beobachtet wurde. Ohno et al. 2016 inkludierten keine laborchemischen Parameter im Verlauf, hierbei kam es jedoch bei 5 Patienten (4,4 %) in der CKD-Gruppe zu einem Nierenversagen nach Clip-Implantation vs. 0 Patienten in der Non-CKD Gruppe.

Estevez-Loureiro et al., 2015 postulierten einen klaren Zusammenhang zwischen schwerer Nierenfunktionsstörung und schlechten Ergebnissen nach perkutaner Mitralklappenreparatur. Ferner seien nur die Patienten mit fortgeschrittener CKD für die schlechtesten klinischen Ergebnisse anfällig, ein Unterschied zwischen Patienten mit moderater CKD und solchen ohne CKD wurde nicht beobachtet.

Bei allen Patientengruppen wurde eine signifikante Reduktion der MI sowie eine nicht signifikante Abnahme des LVVs und LVVd nach 6 Monaten bzw. 2 Jahren erreicht. Letzteres deckt sich mit den Ergebnissen von Estevez-Loureiro et al. 2015. Die EF war tendenziell eher leicht ansteigend, zudem war vorwiegend eine teils sogar signifikante Zunahme des MK-Gradienten nach MitraClip®-Implantation zu beobachten. Eine signifikante Reduktion der MI wurde in allen der bereits erwähnten Studien erreicht, hinsichtlich des Einflusses einer CKD auf den kardialen Outcome berichteten Ohno et al., 2016 von einer

höheren Sterblichkeit, einem häufigeren Wiederauftreten einer MI Grad  $\geq 3+$  und häufigeren Rehospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz bis zu 12 Monate nach Implantation im Vergleich zu Patienten ohne CKD. Eine höhere, annähernd statistisch signifikante Sterblichkeit von CKD-Patienten konnte auch in der hiesigen Studie bestätigt werden.

Kurz nach der MitraClip®-Implantation scheinen alle Patientengruppen zu profitieren, wie die Studie von Estevez-Loureiro et al. 2015 gezeigt hat. Dort wurde 1 Monat nach Implantation eine durchweg signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse beobachtet. Bei der 6-monatigen Nachbeobachtung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei der hiesigen Studie zeigte sich, bis auf CKD-Patienten im kleinen Kollektiv, eine signifikante Abnahme der NYHA-Klasse nach 6 Monaten und 1 sowie 2 Jahren. Bei den PKF-Patienten konnte zudem eine signifikante Zunahme der Gehstrecke beim 6MWT beobachtet werden. Bei CKD-Patienten nahm die Gehstrecke nach der Implantation nicht signifikant zu und nach 2 Jahren zudem wieder leicht ab, im Vergleich lagen die erreichten Gehstrecken jedoch immer noch über den Baseline-Ergebnissen. Diese Erkenntnisse sind vergleichbar mit denen von Kaneko et al. 2017, bei denen zwölf Monate nach der MitraClip®-Implantation eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse in jeder Gruppe beobachtet werden konnte. Nach sechs Monaten konnte dort jedoch nur bei der Gruppe mit normaler GFR und/oder leichter CKD weiterhin eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse beobachtet werden.

In der Studie von Kalbacher et al. 2020 starben in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 4,1 Jahren 53 % der eingeschlossenen Patienten (355 von 672), wobei hier Patienten ohne CKD das beste Ergebnis für den zusammengesetzten Endpunkt Tod oder Rehospitalisierung zeigten. Allerdings verlor die CKD ihre Signifikanz im vollständigen adjustierten Modell, das Alter, Geschlecht, AKI, Hypertonie, Diabetes, Prozessorfolg, EF  $\leq 30$  % und NT-proBNP-Werte einschloss.

In der hiesigen Studie korrelierte das Alter erwartungsgemäß signifikant negativ mit der GFR bei der Baseline. Das Alter der Patienten korrelierte zudem signifikant positiv mit dem Stadium der Niereninsuffizienz und dem Vorliegen einer KHK. Der prognostisch ungünstige Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf den klinischen Verlauf nach MitraClip®-Implantation konnte bereits in mehreren Studien bekräftigt werden. Wang et al. 2015 kamen zu dem Ergebnis, dass der Ausprägungsgrad der renalen Dysfunktion bei

der Baseline mit einer erhöhten Mortalität beim FU4 nach der Implantation korreliert. Zudem hatten Patienten mit CKD Grad 4 oder 5 weniger häufig degenerative MI, niedrigere EF, häufiger fortgeschrittene Herzinsuffizienz (NYHA 3 oder 4), Diabetes, KHK und VHF. Des Weiteren war das Vorhandensein von CKD bei Patienten mit moderater bis hochgradiger MI mit einer höheren Prävalenz von vaskulären Erkrankungen (KHK, früherer Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankungen) und hämodynamischen Abnormitäten (fortgeschrittene Herzinsuffizienz, niedrigere EF und VHF) assoziiert. Auch Kaneko et al. 2017 postulierten, dass eine schwere CKD ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) mit einer höheren Mortalität nach MitraClip®-Implantation assoziiert ist.

Bei Ohno et al. 2016 hatten CKD-Patienten im Vergleich zu nicht-CKD-Patienten schlechtere klinische Ergebnisse nach MitraClip®-Implantation. Estevez-Loureiro et al. 2015 stellen zwar keine Unterschiede in Bezug auf periprozedurale Probleme und den Grad der MI-Reduktion fest, jedoch, dass Patienten mit fortgeschrittener CKD eine geringere Neigung hatten, ihren funktionellen Status zu verbessern sowie eine erhöhte Mortalität während der Nachbeobachtung aufwiesen. In deren Schlussfolgerung legten sie nahe, dass diese Untergruppe von Patienten vor der Mitralklappenkorrektur sorgfältig evaluiert werden sollten, da die Sterblichkeit bei diesen Patienten hoch und der symptomatische Nutzen begrenzt sei.

Auch in der hiesigen Studie zeigte sich eine mannigfaltige negative Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion. Das Stadium der Niereninsuffizienz korrelierte signifikant negativ mit dem Baseline-Ergebnis des 6MWT. Der Cystatin-C-Wert (als Ausdruck einer eingeschränkten Nierenfunktion) bei der Baseline korrelierte signifikant negativ mit dem Ergebnis sowohl des 6MWT bei der Baseline als auch beim FU3. Zudem hatte der Grad des NI-Stadiums, neben einer erniedrigten GFR und einer erhöhten Kreatinin- und NT-proBNP-Konzentration, einen signifikant negativen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Im Gruppenvergleich war die Aufenthaltsdauer von CKD-Patienten im großen Kollektiv zudem signifikant, im kleinen Kollektiv nicht signifikant, verlängert.

Laut Kaneko et al. 2017 spiegelt die Verbesserung der Nierenfunktion die systemische hämodynamische Verbesserung nach MitraClip® wider und wird daher bei Patienten mit hohen NT-proBNP-Werten, bei denen die Effekte der MitraClip® relativ schlecht waren, selten beobachtet. Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen der verbesserten

Nierenfunktion und dem klinischen Ergebnis nach MitraClip® weiterhin nicht geklärt. Die Beurteilung der Nierenfunktion kann jedoch nicht nur zu Beginn, sondern auch nach der MitraClip®-Implantation hinsichtlich der zu erwartenden langfristigen Ergebnisse von Patienten nach MitraClip® hilfreich sein. Weitere Studien sind erforderlich, um die Determinanten der verbesserten Nierenfunktion zu bestätigen und den detaillierten pathophysiologischen Mechanismus mit Fokus auf die kardiorenale Achse zu klären. Diese Empfehlung kann anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie nur bekräftigt werden. Wie auch von Kaneko et al. 2017 angemerkt, lassen sich weder die hiesigen noch die bereits vorhandenen Untersuchungen zur renalen Auswirkung der MitraClip®-Implantation ohne weiteres auf die allgemeine Population ausweiten, wie auch die oben bereits erfolgte Gegenüberstellung der jeweiligen Studien verdeutlicht hat.

Es wurde jedoch nun bereits vielfach gezeigt und bestätigt, dass eine vorbestehende CKD zu einem Übermaß an unerwünschten Ereignissen und einem schlechteren klinischen Ergebnis bei Patienten führt, die sich einer MitraClip®-Therapie unterziehen, wobei insbesondere Patienten mit schwerer CKD (GFR<sub>b30</sub> ml/min) die schlechteste Prognose zu haben scheinen (Estévez-Loureiro et al., 2015, Ohno et al., 2016, Kaneko et al., 2017).

Abschließend werden die eingangs aufgestellten Hypothesen dieser Studie beantwortet:

Die MitraClip®-Implantation hat positive Auswirkungen auf die Nierenfunktion bei Patienten mit hochgradiger MI:

Die MitraClip®-Implantation scheint eine leichte Verbesserung der Nierenfunktion bei nierengesunden Patienten zu bewirken, bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann keine wesentliche Verbesserung beobachtet werden. Die Ergebnisse sind jedoch meist nur marginal und erlauben derzeit keine weitergehenden Aussagen.

Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz hat Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis:

Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz wirkt sich negativ auf das Ergebnis einer MitraClip®-Behandlung aus. Die Aufenthaltsdauer nach der Prozedur ist bei chronisch nierenkranken Patienten durchschnittlich länger, die Mortalität ist höher und im Vergleich zu nierengesunden Patienten ist die Verbesserung der körperlichen Leistungsfä-

higkeit beim 6MWT geringer. Es wird jedoch auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine langanhaltende signifikante Verbesserung der MI und der NYHA-Klasse erreicht.

Der renale Resistance Index kann den peri- und/oder postinterventionellen Verlauf bei MitraClip®-Patienten vorhersagen:

Basierend auf unseren limitierten Studienergebnissen kann der renale Resistance Index den peri- und/oder postinterventionellen Verlauf bei MitraClip®-Patienten nicht vorhersagen, wobei auch keine Fälle von akutem Nierenversagen auftraten, bei denen der prädiktive Wert dieser Untersuchung ggf. hätte unter Beweis gestellt werden können. Insgesamt ist die MitraClip®-Implantation als sehr sicher hinsichtlich renaler Komplikationen anzusehen, zu einer messbaren, signifikant positiven Veränderung der renalen Hämodynamik und/oder Funktion scheint es jedoch auch nach erfolgreicher Prozedur nicht zu kommen.

#### 4.1 Limitationen der Studie

Die klinische Beobachtungsstudie ist durch ihr Studiendesign in einigen Aspekten hinsichtlich ihrer Aussagekraft deutlich limitiert. Es ist eine monozentrische, nicht randomisierte sowie nicht verblindete Studie mit einem kleinen Patientenkollektiv, welches über einen eher kurzen Zeitraum beobachtet wurde. Die geringe Anzahl an weiblichen Probanden im kleinen Kollektiv schränkt die Aussagekraft im Hinblick auf den Vorhersagewert hinsichtlich des Geschlechts ein. Das große Kollektiv wurde über einen längeren Zeitraum beobachtet und hatte prozentual einen höheren Anteil weiblicher Probanden, aufgrund der retrospektiven Auswertung fehlten hier jedoch einige, insbesondere laborchemische Parameter, was Einfluss auf die statistische Aussagekraft hat.

Zudem erfolgte aufgrund der jeweils kleinen Kollektivgrößen keine Unterteilung der Probanden hinsichtlich primärer und sekundärer MI, so dass keine weitergehende Beurteilung bezüglich der zugrundeliegenden Pathophysiologie der MI erfolgen kann. Des Weiteren erfolgte vor und nach MitraClip®-Implantation bzw. zu den jeweiligen FUs keine laborchemischen Untersuchungen der Nierenretentionsparameter im Urin, was ggf. weitere Erkenntnisse zur Nierenfunktion der Patienten hätte liefern können.

Das jeweils untersuchte Patientenkollektiv weist insgesamt eine ausgeprägte Multimorbidität auf. Diese Multimorbidität erschwert es, den kausalen Zusammenhang, insbesondere im Hinblick auf die Auswirkungen auf die Nierenfunktion nach verbesserter kardialer Funktion durch eine erfolgreiche MitraClip®-Implantation zu evaluieren. Außerdem nahmen die Probanden aufgrund diverser Vorerkrankungen eine Vielzahl an unterschiedlichen Medikamenten ein, eine Überprüfung der Compliance bei der Medikamenteneinnahme zwischen den jeweiligen FUs erfolgte nicht. Ebenso konnte nicht in jedem Fall nachvollzogen werden, ob bei den niereninsuffizienten Probanden eine nierenadaptierte Anpassung der Medikation seitens der Hausärzte und/oder der anderen behandelnden Fachärzte erfolgte. Eine inadäquate Dosierung der Medikation könnte einen Progress der Niereninsuffizienz, unabhängig von einer verbesserten kardialen Leistung begünstigen und so die Aussagekraft hinsichtlich der untersuchten Parameter verringern. Die Multimorbidität der Probanden schränkte darüber hinaus teilweise die Ergebnisse des 6MWT ein, da z. B. aufgrund orthopädischer und/oder neurologischer Grunderkrankungen keine volle kardiale Belastung stattfinden konnte und daraus geringere Gehstrecken resultieren. Die Erhebungen von echokardiographischen sowie sonographischen Befunden sind zudem von den individuellen Schallbedingungen abhängig, so dass es auch bei standardisierter und sorgfältiger Durchführung aufgrund der unterschiedlichen Schallqualität zu Schwankungen bei der Erhebung und letztlich bei der Auswertung kommen kann.

Als weitere Limitation der Studie ist die statistische Auswertung der erhobenen Daten zu erwähnen. Aufgrund der jeweils kleinen Stichprobengröße sowie der flexiblen Einsetzbarkeit bei unterschiedlichen Untersuchungsdesigns wurden Korrelationsanalysen zur Berechnung und Interpretation von Stärken und Richtungen eventueller Zusammenhänge eingesetzt, da sie zudem auch geringe oder moderate Zusammenhänge erfassen können. Insbesondere die Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho und Kendall-Tau sind, aufgrund ihrer Robustheit bei kleinen Stichproben, bei der hiesigen Studie als vorteilhaft anzusehen. Die Wahl von Korrelationsanalysen, z. B. zugunsten von Zwei-Wege-ANOVA-Testverfahren, bringt jedoch den Nachteil, dass keine Interaktionseffekte, Gruppenunterschiede oder mehrfaktorielle Effekte untersucht werden und hieraus eine eingeschränkte Aussagekraft resultiert. Aufgrund der teils erheblichen Größenunterschiede bei den Stichproben der einzelnen Variablen (insbesondere bei den Variablen der jeweiligen

FUs) war jedoch die Voraussetzung der Varianzhomogenität für parametrische Varianzanalysentests, wie den ANOVA-Testverfahren, häufig nicht gegeben.

## 5. Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung nach der Aortenklappenstenose, deren Häufigkeit mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt.

Der therapeutische Goldstandard ist die operative Herzklappenrekonstruktion, aufgrund von Begleiterkrankungen und/oder des hohen Alters kommt eine solche Operation aufgrund eines zu hohen Risikos für viele Patienten jedoch nicht in Betracht. Eine alternative Behandlung können dann minimalinvasive Herzklappeninterventionen, wie z. B. mit dem sogenannten MitraClip® (Abbott Vascular), darstellen. Bei dem MitraClip®-Verfahren werden die Mitralklappensegel durch ein Kathetersystem mit einem oder auch mehreren MitraClips® gegriffen und zusammengehalten, was die Insuffizienz der Mitralklappe dadurch minimieren oder sogar beheben kann.

Die vorliegende Studie befasste sich mit den Fragen, ob die erfolgreiche MitraClip®-Implantation eine Auswirkung auf die Nierenfunktion der Patienten hat, ob das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis hat und ob der renale Resistance Index (RRI) den peri- und/oder postinterventionellen Verlauf bei MitraClip®-Patienten vorhersagen kann. Hierzu wurde prospektiv bei 28 Patienten zwischen August 2013 und August 2014 zusätzlich zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen vor dem Eingriff sowie im Rahmen der Verlaufskontrollen mittels Sonographie der RRI bestimmt, der Endpunkt der Untersuchung wurde hierbei auf 6 Monate (FU3) festgelegt. Des Weiteren erfolgte eine retrospektive Untersuchung von 61 Patienten aus dem Bonner MitraClip®-Register zwischen Oktober 2010 und Mai 2014 hinsichtlich des langfristigen Outcomes nach einem Jahr 1 (FU4) und 2 Jahren (FU5). Bei beiden Untersuchungen wurden jeweils 2 Gruppen gebildet und die Patienten entsprechend dem Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) eingeteilt.

Bei beiden Patientenkohorten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der MI und der NYHA-Klasse infolge der MitraClip®-Implantation, wobei Patienten ohne CKD vergleichsweise insgesamt ein besseres klinisches Outcome hatten. Es zeigte sich, dass Patienten mit CKD häufiger männlich waren und häufiger Diabetes hatten, zudem wiesen sie eine schlechtere Leistung beim 6-Minuten-Gehtest (6MWT) auf, verweilten nach der Implantation länger im Krankenhaus und zeigten in dem untersuchten Nachsorgezeitraum eine erhöhte Mortalität. Patienten mit CKD wiesen teils signifikant häufiger eine funktionelle MI

sowie eine niedrigere Ejektionsfraktion (EF), einen erhöhten Mitralklappen-Gradienten, einen erniedrigten systolischen Pulmonalarteriendruck (sPAP), erhöhte linksventrikuläre enddiastolische sowie endsystolische Volumina (LVVs und LVVd) und einen niedrigeren interventrikulären diastolischen Septumdurchmesser (IVSDd) auf als nierengesunde Patienten.

Erwartungsgemäß hatten Patienten mit CKD ein höheres Stadium der Niereninsuffizienz und wiesen laborchemisch einen erhöhten Kreatinin- und Cystatin-C-Wert sowie eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf. Ansonsten scheint die Verbesserung der MI nach MitraClip®-Implantation keinen signifikanten Einfluss auf die renale Funktion sowie Perfusion zu haben, weder nach 6 Monaten noch nach 1 Jahr oder 2 Jahren. Bei der Bestimmung des RRI waren sowohl postinterventionell als auch nach 6 Monaten keine Unterschiede feststellbar. Zusammenfassend scheint die MitraClip®-Implantation zwar keine signifikanten messbaren positiven Auswirkungen auf die Nierenfunktion zu haben, das offensichtlich erhöhte Risiko für ein schlechteres Outcome sowie eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit CKD sollten im Rahmen der Interventionsplanung jedoch zwingend berücksichtigt werden.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Mitralklappenanatomie und Carpentier-Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz (Carpentier, 1983) .....	12
<b>Abb. 2:</b> Klinischer Algorithmus zur Diagnostik einer MI (Nickenig et al., 2013) .....	16
<b>Abb. 3:</b> Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz .....	22
<b>Abb. 4:</b> Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz .....	23
<b>Abb. 5:</b> MitraClip® .....	29
<b>Abb. 6:</b> Komponenten des MitraClip®-Systems .....	29
<b>Abb. 7:</b> Prognose der chronischen Niereninsuffizienz .....	34
<b>Abb. 8:</b> Sonographische Messung des Renal Resistance Index.....	38
<b>Abb. 9:</b> Korrelation zwischen der Baseline NTpro-BNP-Konzentration und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus .....	65
<b>Abb. 10:</b> Korrelation zwischen dem Ergebnis des Baseline-6MWT und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus .....	65
<b>Abb. 11:</b> Einfluss des Alters auf die glomeruläre Filtrationsrate (Baseline und FU3) ....	66
<b>Abb. 12:</b> Einfluss des Alters auf die Kreatinin-Konzentration (Baseline und FU3) .....	67
<b>Abb. 13:</b> Korrelation zwischen der Cystatin-C-Konzentration und der Ergebnisse des 6MWT (Baseline und FU3). .....	68

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz (modifiziert nach Nickenig et al., 2013) .....	13
<b>Tab. 2:</b> Echokardiographische Einteilung des Schweregrades der MI gemäß dem aktuellen Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (modifiziert nach Hagendorff et al., 2020) .....	17
<b>Tab. 3:</b> Morphologische Eignungskriterien für das MitraClip®-Verfahren, modifiziert nach den EVEREST-Kriterien und den Crossroads-Schulungserfahrungen zur Patientenselektion (Boekstegers et al. 2013) .....	27
<b>Tab. 4:</b> Ursachen eines akuten Nierenversagens .....	31
<b>Tab. 5:</b> RIFLE und AKIN-Kriterien .....	32
<b>Tab. 6:</b> KDIGO-Kriterien (modifiziert nach KDIGO, 2012) .....	32
<b>Tab. 7:</b> Stufenbasiertes Management der AKI gemäß den KDIGO-Kriterien (modifiziert nach KDIGO, 2012) .....	35
<b>Tab. 8:</b> Klinische und demographische Baselinedaten der Patienten (RK) .....	46
<b>Tab. 9:</b> Laborchemische Baselinedaten der Patienten (RK) .....	47
<b>Tab. 10:</b> Klinische und demographische Baselinedaten der Patienten (PK).....	49
<b>Tab. 11:</b> Laborchemische Baselinedaten der Patienten (PK).....	50
<b>Tab. 12:</b> Klinisches Outcome PKF-Gruppe (RK).....	50
<b>Tab. 13:</b> Klinisches Outcome CKD-Gruppe (RK) .....	51
<b>Tab. 14:</b> Klinisches Outcome (PK).....	52
<b>Tab. 15:</b> Laborchemisches Outcome PKF-Gruppe (RK).....	52
<b>Tab. 16:</b> Laborchemisches Outcome CKD-Gruppe (RK) .....	53
<b>Tab. 17:</b> Laborchemisches Outcome PKF-Gruppe (PK) .....	53
<b>Tab. 18:</b> Laborchemisches Outcome CKD-Gruppe (PK).....	54
<b>Tab. 19:</b> Funktionelle Baselinedaten der Patienten (RK) .....	55

<b>Tab. 20:</b> Funktionelle Baselinedaten der Patienten (PK) .....	56
<b>Tab. 21:</b> Vergleich interventionelles Outcome PKF-Gruppe (RK) .....	57
<b>Tab. 22:</b> Vergleich interventionelles Outcome CKD-Gruppe (RK).....	57
<b>Tab. 23:</b> Vergleich interventionelles Outcome PKF-Gruppe (PK).....	59
<b>Tab. 24:</b> Vergleich interventionelles Outcome CKD-Gruppe (PK).....	59
<b>Tab. 25:</b> Renale Baselinedaten der Patienten (RK) .....	60
<b>Tab. 26:</b> Renale Baselinedaten der Patienten (PK) .....	61
<b>Tab. 27:</b> Vergleich renales Outcome PKF-Gruppe (RK) .....	62
<b>Tab. 28:</b> Vergleich renales Outcome CKD-Gruppe (RK).....	62
<b>Tab. 29:</b> Vergleich renales Outcome PKF-Gruppe (PK) .....	63
<b>Tab. 30:</b> Vergleich renales Outcome CKD-Gruppe (PK).....	63
<b>Tab. 31:</b> Vergleich RRI Outcome (PK).....	64

## 8. Literaturverzeichnis

Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA, 2019: Components of the MitraClip System. <https://www.springermedizin.de/mitraclip-step-by-step-how-to-simplify-the-procedure/11806168> (Zugriffsdatum: 27.03.2026)

Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA, 2025: Instruction for use MitraClip G4 System. <https://mitraclip.com/physician/instructions-for-use> (Zugriffsdatum: 27.03.2026)

Alegria-Barrero E, Franzen OW. Mitral Regurgitation - A Multidisciplinary Challenge. *Eur Cardiol* 2014; 91: 49-53

Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 1224: 674-681

Bakkestrøm R, Banke A, Christensen NL, Pecini R, Irmukhamedov A, Andersen M, Borlaug BA, Møller JE. Hemodynamic Characteristics in Significant Symptomatic and Asymptomatic Primary Mitral Valve Regurgitation at Rest and During Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 112: e007171

Baldus S, Bardeleben RS v., Eggebrecht H, Elsässer A, Hausleiter J, Ince H, Kelm M, Kuck KH, Lubos E, Nef H, Raake P, Rillig A, Rudolph V, Schulze PC, Schlitt A, Stellbrink C, Möllmann H. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Kardiologe* 2020; 145: 339-363

Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck K-H, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C, Ouarrak T, Senges J, Meinertz T. MitraClip therapy in daily clinical practice: Initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2012; 149: 1050-1055

Barbash IM, Minha S'a, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 853: 468-477

Barth U. Transkatheterv Verfahren zur Behandlung der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Wie sind die Ergebnisse in klinischen Studien? *Kardiologie* 2022; 164: 308-337

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 3836: 2739-2791

Bedford M, Farmer C, Levin A, Ali T, Stevens P. Acute kidney injury and CKD: Chicken or egg? *Am J Kidney Dis* 2012; 594: 485-491

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 84: 204-212

Benad HM. Acute renal failure in intensive care medicine. *Anästhesi Intensivmed* 2011; 52: 757-770

Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Bardeleben RS von, 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. *Kardiologie* 2013; 72: 91-104

Bozdog-Turan I, Paranskaya L, Birkemeyer R, Turan RG, Kische S, Akin I, Ortak J, Stoeckicht Y, Schubert J, Westphal B, Nienaber CA, Ince H. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system in patients with mild-to-moderate and severe heart failure: A single-centre experience. *Cardiovasc Ther* 2014; 322: 66-73

Bundesministerium für Gesundheit, 2020: Daten des Gesundheitswesens, Tabelle 2.3: Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen der vollstationär behandelten Patienten in Deutschland. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten\\_des\\_Gesundheitswesens\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2020.pdf) (Zugriffsdatum: 27.03.2026)

Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. Mitral regurgitation after myocardial infarction: A review. *Am J Med* 2006; 1192: 103-112

Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: The emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 1113: 295-301

Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, Newton JD, Dawkins S, Enriquez-Sarano M, Prendergast BD, Myerson SG. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart* 2021; 107: 947-948

Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 863: 323-337

Caterina R de, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014; 3547: 3328-3335

Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, Krieger EV, Strugnell WE, Mitsumori L, D'Jang CL, Schwaegler RG, Nguyen KQ, Nguyen B, Maki JH, Otto CM. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 61: 48-57

Chang C-H, Fu C-M, Yang C-H, Fan P-C, Li P-C, Hsu G-Y, Chen S-W, Yang C-W, Chen C-C, Chen Y-C. Society of Thoracic Surgeons score predicts kidney injury in patients not undergoing bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2015; 991: 123-129

Cioffi G, Tarantini L, Feo S de, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefenelli C, Di Lenarda A, Opasich C. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 77: 1112-1117

Clavel M-A, Tribouilloy C, Vanoverschelde J-L, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, Lazam S, Oberti P, Michelena HI, Jaffe A, Enriquez-Sarano M. Association of B-Type Natriuretic Peptide With Survival in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 6812: 1297-1307

Cohen J. The Significance of a Product Moment rs. in: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd edition. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988: 75-107

Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 361: 29-34

Conradi L, Treede H, Rudolph V, Graumüller P, Lubos E, Baldus S, Blankenberg S, Reichenspurner H. Surgical or percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: Comparison of patient characteristics and clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 443: 490-496

DePace NL, Nestico PF, Morganroth J. Acute severe mitral regurgitation. Pathophysiology, clinical recognition, and management. *Am J Med* 1985; 782: 293-306

Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos J-F, Scott C, Chen H, Burnett JC, Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: Determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005; 11118: 2391-2397

Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S-i, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012; 603: 770-777

Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, Misu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005; 2618: 1866-1872

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 3739672: 1382-1394

Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: Influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 215: 1211-1219

Estévez-Loureiro R, Settergren M, Pighi M, Winter R, D'Allara G, Jacobsen P, Sondergaard L, Cheung G, Ghione M, Ihlemann N, Moat NE, Price S, Rosenberg TS, Di Mario C, Franzen O. Effect of advanced chronic kidney disease in clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with MitraClip system. *Int J Cardiol* 2015; 198: 75-80

Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364:15: 1395-1406

Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: Safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:8: 686-694

Freeman WK, Schaff HV, Khandheria BK, Oh JK, Orszulak TA, Abel MD, Seward JB, Tajik AJ. Intraoperative evaluation of mitral valve regurgitation and repair by transesophageal echocardiography: Incidence and significance of systolic anterior motion. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:3: 599-609

Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, Torracca L, Ferrari M, Alfieri O. Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:11: 621-626

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74:3: 236-241

Garg P, Swift AJ, Zhong L, Carlhäll C-J, Ebbers T, Westenberg J, Hope MD, Bucciarelli-Ducci C, Bax JJ, Myerson SG. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17:5: 298-312

Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113:6: 85-91

Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, Bdair H, Anabtawi A, Rahim S, Whitlow PL, Tuzcu EM, Griffin BP, Stewart WJ, Gillinov M, Blackstone EH, Smedira NG, Oliveira GH, Barzilai B, Menon V, 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

Guarracino F, Baldassarri R, Ferro B, Giannini C, Bertini P, Petronio AS, Di Bello V, Landoni G, Alfieri O. Transesophageal echocardiography during MitraClip® procedure. *Anesth Analg* 2014; 1186: 1188-1196

Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt J-U, Bardeleben RS von, Zahn R, Knebel F. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe* 2020; 145: 396-431

Herrmann HC, Kar S, Siegel R, Fail P, Loghin C, Lim S, Hahn R, Rogers JH, Bommer WJ, Wang A, Berke A, Lerakis S, Kramer P, Wong SC, Foster E, Glower D, Feldman T. Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip device on mitral valve area and gradient. *EuroIntervention* 2009; 44: 437-442

Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt K-U, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 806: 572-586

Hoste EAJ, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl): 146-151

Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 473: 287-296

Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, Bonis M de, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Piérard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019; 14014: 1156-1169

Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY-M, Yang C-W. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 3829888: 260-272

Jung JC, Jang M-J, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *Am J Cardiol* 2019; 1233: 446-453

Kalbacher D, Daubmann A, Tigges E, Hünlich M, Wiese S, Conradi L, Schirmer J, Beuthner BE, Reichenspurner H, Wegscheider K, Danner BC, Tichelbäcker T, Hasenfuß G, Schäfer U, Blankenberg S, Puls M, Schillinger W, Lubos E. Impact of pre- and post-procedural renal dysfunction on long-term outcomes in patients undergoing MitraClip implantation: A retrospective analysis from two German high-volume centres. *Int J Cardiol* 2020; 300: 87-92

Kaneko H, Neuss M, Schau T, Weissenborn J, Butter C. Interaction between renal function and percutaneous edge-to-edge mitral valve repair using MitraClip. *J Cardiol* 2017; 692: 476-482

Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 1204: 179-184

Kiefer P, Seeburger J. The potential of transapical beating-heart mitral valve repair with neo-chordae. *Ann Transl Med* 2017; 51: 9

Klaar U, Gabriel H, Bergler-Klein J, Pernicka E, Heger M, Mascherbauer J, Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 132: 163-169

Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, Rigatto C, Koolage C, Sood MM, Tangri N. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014; 635: 789-797

Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, Rørth R, Abraham WT, Desai A, Dickstein K, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, Packer M, Solomon SD, Køber L, McMurray JJV. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail* 2017; 1010

Lameire NH, Bagga A, Cruz D, Maeseneer J de, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: An increasing global concern. *Lancet* 2013; 3829887: 170-179

Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin J-L, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 114: 307-332

Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 147: 611-644

Lazam S, Vanoverschelde J-L, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos J-F, Meester C de, Barbieri A, Rusinaru D, Russo A, Pasquet A, Michelena HI, Huebner M, Maalouf J, Clavel M-A, Szymanski C, Enriquez-Sarano M. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation* 2017; 1355: 410-422

Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001; 104(12 Suppl 1): 59-63

Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptaszek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015; 1152: 220-226

Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, Baldus S, Huntgeburth M, Alfieri O, Colombo A, La Canna G, Agricola E, Zuber M, Tanner FC, Topilsky Y, Kreidel F, Kuck K-H. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: Early results of the feasibility trial. *Eur Heart J* 2016; 3710: 817-825

Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 3799819: 953-964

McCarthy PM, Whisenant B, Asgar AW, Ailawadi G, Hermiller J, Williams M, Morse A, Rinaldi M, Grayburn P, Thomas JD, Martin R, Asch FM, Shu Y, Sundareswaran K, Moat N, Kar S. Percutaneous MitraClip Device or Surgical Mitral Valve Repair in Patients With

Primary Mitral Regurgitation Who Are Candidates for Surgery: Design and Rationale of the REPAIR MR Trial. *J Am Heart Assoc* 2023; 124: e027504

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 112: 31

Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, D taint D, Vanoverschelde J-L, 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(11): 1358-1365

Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: Results of a physicians' survey. *Europace* 2014; 16(12): 1720-1725

Monin J-L, Dehant P, Roiron C, Monchi M, Tabet J-Y, Clerc P, Fernandez G, Houel R, Garot J, Chauvel C, Gueret P. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(2): 302-329

Murty MSN, 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(3): 180-183

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: Patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11(4): 423-434

Nashef SAM. The current state of risk stratification and EuroSCORE in cardiac surgery. *J Saudi Heart Assoc* 2010; 22(2): 31-33

Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, D rr O, Els sser A, Gaede L, Gori T, Hoffmeister HM, Hofmann FJ, Katus HA, Liebetrau C, Massberg S, Pauschinger M, Schmitz T, S selbeck T, Voelker W, Wiebe J, Zahn R, Hamm C, Zeiher AM, Möllmann H. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft f r Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK). *Kardiologie* 2021; 154: 370-403

Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: The commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 10616: 269-275

Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: Is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006; 824: 1392-1399

Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: Is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007; 842: 434-443

Nickenig G, Hammerstingl C. The Mitralign transcatheter direct mitral valve Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, 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. *Kardiologe* 2013; 72: 76-90

Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey J-Y, Prins MH, Lévy S, Crijns HJGM. Atrial fibrillation management: A prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 2622: 2422-2434

Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, Tanoue Y, Nakashima A, Shiokawa Y, Tominaga R. The novel EuroSCORE II algorithm predicts the hospital mortality of thoracic aortic surgery in 461 consecutive Japanese patients better than both the original additive and logistic EuroSCORE algorithms. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 184: 446-450

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 12923: 2440-2492

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006; 3689540: 1005-1011

Noack T, Mohr F-W. Operative Techniken bei Mitralklappenerkrankungen. Rekonstruktion und/oder Ersatz. Herz 2016; 411: 10-18

O'Rourke RA, Crawford MH. Mitral valve regurgitation. Curr Probl Cardiol 1984; 92: 1-52

Ohno Y, Attizzani GF, Capodanno D, Barbanti M, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, Ministeri M, Caggegi A, Pistritto AM, Chiarandà M, Ronsivalle G, Giaquinta S, Mangiafico S, Scandura S, Capranzano P, Tamburino C, Grasso C. Impact of chronic kidney disease on outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: Insights from the GRASP registry. EuroIntervention 2016; 1114: 1649-1657

Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. Radiology 2009; 2523: 888-896

Penicka M, Vecera J, Mirica DC, Kotrc M, Kockova R, van Camp G. Prognostic Implications of Magnetic Resonance-Derived Quantification in Asymptomatic Patients with Organic Mitral Regurgitation: Comparison with Doppler Echocardiography-Derived Integrative Approach. Circulation 2018; 13713: 1349-1360

Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2009; 5412: 1099-1106

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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; 3727: 2129-2200

Pourcelot L 1974 Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. In: Peronneau P (ed) Velocimetrie ultrasonore Doppler, vol. 34. Inserm, Paris: 213-240

U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2019: Premarket approval (PMA) MitraClip NT Clip Delivery System and MitraClip NTR/XTR Clip Delivery System. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100009S028#:~:text=The%20>

devices%2C%20when%20used%20with%20maximally%20tolerated%20guideline-directed,treatment%20of%20heart%20failure%20and%20mitral%20valve%20disease  
(Zugriffsdatum: 27.03.2026)

Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39(2 Pt 2): 699-703

Radermacher J. Resistive index: An ideal test for renovascular disease or ischemic nephropathy? *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 25: 232-233

Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2011; 3219: 2350-2357

Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C de, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 156: 816-823

Rottländer D, Degen H, Haude M. The Carillon: Strategies for optimal patient selection and optimised results. *EuroIntervention* 2016; 12(Y): 64-66

Saji M, Ailawadi G, Welch TS, Downs E, LaPar DJ, Ghanta R, Kennedy JLW, Abuannadi M, Buda AJ, Bergin JD, Kern JA, Dent JM, Ragosta M, Lim DS. Pre-Procedural 6-Min Walk Test as a Mortality Predictor in Patients Undergoing Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Coll Cardiol* 2016; 6717: 2083-2084

Schnell D, Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: Advantages and limitations of the available techniques. *Crit Ultrasound J* 2015; 71: 24

Shanks M, Siebelink H-MJ, Delgado V, van de Veire NRL, Ng ACT, Sieders A, Schuijf JD, Lamb HJ, Ajmone Marsan N, Westenberg JJM, Kroft LJ, Roos A de, Bax JJ. Quantitative assessment of mitral regurgitation: Comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 36: 694-700

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; 35220: 2049-2060

Singh K, Raphael J, Colquhoun D. A rare case of mitral stenosis after MitraClip placement: Transesophageal echocardiography findings and examination. *Anesth Analg* 2013; 1174: 777-779

Sinning J-M, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 311: 1141-1149

Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 15811: 825-830

Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, Schofer J, Cutlip DE, Krucoff MW, Blackstone EH, Généreux P, Mack MJ, Siegel RJ, Grayburn PA, Enriquez-Sarano M, Lancellotti P, Filippatos G, Kappetein AP. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2015; 663: 278-307

Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 4112: 2280-2287

Tillyard A, Keays R, Soni N. The diagnosis of acute renal failure in intensive care: Mongrel or pedigree? *Anaesthesia* 2005; 609: 903-914

Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, Gurram S, Jain K, Subero M, Jang JJ, Cohen R, Wolff SD. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: A prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 6511: 1078-1088

Utsunomiya H, Hidaka T, Susawa H, Izumi K, Harada Y, Kinoshita M, Itakura K, Masada K, Kihara Y. Exercise-Stress Echocardiography and Effort Intolerance in Asymptomatic/Minimally Symptomatic Patients With Degenerative Mitral Regurgitation Combined

Invasive-Noninvasive Hemodynamic Monitoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 119: e007282

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, O'Connell UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33(19): 2451-2496

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis M de, Paulis R de, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7): 561-632

Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: A useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens* 2014; 32(1): 149-153

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; 8(1)

Wang TKM, Harnos S, Gamble GD, Ramanathan T, Ruygrok PN. Performance of contemporary surgical risk scores for mitral valve surgery. *J Card Surg* 2017; 32(3): 172-176

White DN. Johann Christian Doppler and his effect--a brief history. *Ultrasound Med Biol* 1982; 8(6): 583-591

Wunderlich NC, Siegel RJ. Peri-interventional echo assessment for the MitraClip procedure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(10): 935-949

Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(5): 728-741

Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Durães AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Irvani SS, Jürisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrakhimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Negoï RI, Thi Nguyen HL, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia WF, Rezapour A, Roever L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I, Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation* 2020; 141(21): 1670-1680

Zarbock A, John S, Jörres A, Kindgen-Milles D. Neue KDIGO-Leitlinien zur akuten Nierenschädigung. *Praktische Handlungsempfehlungen. Anaesthesist* 2014, 63(8): 578-588

## **9. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Herzzentrum, des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Prof. Dr. med. C. Hammerstingl, PD Dr. med. Robert Schueler sowie PD Dr. med. Can Öztürk durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch meinen Doktorvater Prof. Dr. med. C. Hammerstingl sowie durch meinen Betreuer PD Dr. med. Robert Schueler.

Die sonographischen Untersuchungen der Nieren wurde (nach Einarbeitung durch meinen Betreuer PD Dr. med. Robert Schueler) von mir eigenständig, teilweise mit Unterstützung der ärztlichen Mitarbeiter der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II durchgeführt. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden durch die ärztlichen Mitarbeiter der kardiologischen Ambulanz durchgeführt.

Die laborchemischen Analysen wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde in Zusammenarbeit mit meinem Betreuer PD Dr. med. Can Öztürk zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

## 10. Veröffentlichungen

Teile der Inhalte der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

C. Öztürk, J. Geile, J.-M. Sinning, N. Werner, G. Nickenig, C. Hammerstingl, R. Schueler. Auswirkung der MitraClip®-Prozedur bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz auf die Nierenfunktion bei Patienten mit oder ohne chronischer Niereninsuffizienz. DGK Kongress April 2017, Mannheim. Clin Res Cardiol, 106, Suppl 1, April 2017: P806.

## 11. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Hammerstingl für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Aufnahme als Doktorand in die Bonner MitraClip®-Studiengruppe und das Zurverfügungstellung aller notwendigen Arbeitsmittel und Räumlichkeiten bedanken.

Bei PD Dr. med. Robert Schueler und PD Dr. med. Can Öztürk für die Einarbeitung in die sonographischen Untersuchungen und die echokardiographischen Auswertungen, die stets gute Betreuung und freundliche Hilfe bei jeglichen Fragestellungen und Problemen sowie die Anregungen und Unterstützungen bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Bei den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II für ihre freundliche Unterstützung, insbesondere dem Personal der kardiologischen Ambulanz.

Bei meiner Familie für die Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit des Studiums sowie bei meiner Frau für die konstruktiven Anmerkungen und die Unterstützung bei der finalen Fertigstellung dieser Arbeit.