

Aus der Klinik für Innere Medizin III Kardiologie, Angiologie und Internistische
Intensivmedizin
(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Derk Frank)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss einer Verbesserung der Nierenfunktion nach kathetergestütztem
Aortenklappenersatz auf das Überleben**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Florian Dirk Fulisch
aus Altdöbern

Kiel 2022

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Derk Frank

2. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Kevin Jasper Schulte

Tag der mündlichen Prüfung: 10.05.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.:

(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Glossar.....	IV
1. EINLEITUNG	1
1.1. Aortenklappenstenose	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Epidemiologie	1
1.1.3. Pathophysiologie	1
1.1.4. Symptomatik	3
1.1.5. Diagnostik.....	4
1.1.6. Therapie	6
1.2. Einfluss der Nierenfunktion auf das Überleben.....	7
1.2.1. Kardiorenales Syndrom	8
1.2.2. Biomarker	9
1.3. Fragestellung	10
2. MATERIAL UND METHODEN	11
2.1. Datenerhebung.....	11
2.2. Statistische Methoden	12
2.2.1. Vorbereitende Maßnahmen und Analysen	12
2.2.2. Deskriptive Statistik	12
2.2.3. Propensity Scoring	13
2.2.4. Überlebenszeitanalyse	14
3. ERGEBNISSE	16
3.1. Einschluss	16
3.2. Deskriptive Statistik	16
3.3 Propensity Scoring	19

3.4. Überlebenszeitanalyse	21
4. DISKUSSION	26
4.1. Deskriptive Statistik	26
4.2. Überlebenszeitanalyse	26
4.3 Die kardiorenale Achse	26
4.3.1. Chronisches Nierenversagen und kardiovaskuläres Risiko	27
4.3.2. Chronisches Nierenversagen und Klappenvitien	29
4.3.3. Gründe für ein schlechtes Outcome von Patienten mit renaler Dysfunktion.....	29
4.3.4. Möglicher Einfluss auf die Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs	30
4.4. Limitationen	31
4.4.1. Kreatinin als Biomarker der Nierenfunktion	31
4.4.2. Fehlende Quantifizierung der postoperativen renalen Perfusion	32
4.4.3. Größe der Stichprobe	32
4.4.4. Propensity Scoring	33
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	34
7. ANHANG.....	43

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 NYHA-Klassifikation.....	4
Abb. 2 Subtypen der Aortenklappenstenose	5
Abb. 3 Boxplot Alter.....	16
Abb. 4 Histogramm Geschlecht	17
Abb. 5 Boxplot BMI	18
Abb. 6 Kaplan-Meier-Kurve Stratum 5.....	22
Abb. 7 Kaplan-Meier Kurve Stratum 1-5.....	23
Abb. 8 Kaplan-Meier-Kurve NYHA IV.....	24
Abb. 9 Kaplan-Meier-Kurve oberes NT-proBNP-Quartil	24
Abb. 10 Patientenaufklärung.....	43
Abb. 11 Einwilligungserklärung	46

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Basisdaten.....	18
Tab. 2 Propensity Scoring	20
Tab. 3 Cox-Regressionsmodell	25
Tab. 4 CKD-Klassifikation nach KDOQI.....	27

Glossar

ACE *Angiotensin-Converting-Enzyme*

ADH *antidiuretisches Hormon*

AI *Aortenklappeninsuffizienz*

AÖF *Aortenklappenöffnungsfläche*

AP *Angina pectoris*

AS *Aortenklappenstenose*

BMI *Body-Mass-Index*

BNP *brain natriuretic peptide*

CKD *chronic kidney disease*

CK-MB *creatine kinase MB*

COPD *chronic obstructive pulmonary disease*

CRP *C-reaktives Protein*

ECLS *extracorporeal life support*

eGFR *geschätzte glomeruläre Filtrationsrate*

EuroSCORE *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*

GARY *German Aortic Valve Registry*

GFR *glomeruläre Filtrationsrate*

HCM *hypertrophe Kardiomegalie*

HDL-C *high-density Lipoprotein-Cholesterol*

HR *hazard ratio*

hsTNT *hochspezifisches Troponin-T*

HT *Herzton*

HZV *Herzzeitvolumen*

IQR *Interquartilabstand*

KDOQI *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

LDL *low-density-Lipoprotein*

LVEF *linksventrikuläre Ejektionsfraktion*

MPG *mean pressure gradient, mittlerer transvalvulärer Druckgradient*

non-RI *non-renal improvement/non-renal improver*

NP *natriuretisches Peptid*

NT-proBNP *N-terminales pro brain natriuretisches Peptid*

NYHA *New York Heart Association*

p.m. *puctum maximum*

PAH *Paraaminohippursäure*

PCI *percutane coronare Intervention*

RAAS *Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem*

RI *renal improvement / renal improver*

SAVR *surgical aortic valve replacement*

se *Standardfehler*

STS *The Society of Thoracic Surgeons*

SVi *Schlagvolumenindex*

tf-TAVI *transfemoraler Aortenklappenersatz, transfemorale Transkatheter-
Aortenklappenimplantation*

UKSH *Universitätsklinikum Schleswig-Holstein*

VHF *Vorhofflimmern*

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose

1.1.1. Definition

Als Aortenklappenstenose (AS) wird eine meist auf kalzifizierende Veränderungen zurückzuführende Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes im Bereich der Aortenklappe bezeichnet (Dweck et al., 2012; Carabello and Paulus, 2009). Infolgedessen kommt es zu einer Erhöhung der Nachlast und damit längerfristig zur Ausprägung einer Herzinsuffizienz mit verminderter systemischer Perfusion. Unbehandelt weist insbesondere die hochgradige Aortenklappenstenose eine hohe Morbidität und Mortalität auf (Varadarajan et al., 2006; Bach et al., 2009).

1.1.2. Epidemiologie

Die AS stellt in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung, nach arteriellem Hypertonus und der koronaren Herzkrankheit, dar. In den Industrieländern steigt die Inzidenz auf Grund der steigenden Lebenserwartung stetig an und kann vor allem in ihrer kalzifizierenden Form beobachtet werden. So sind 4,6% der 75-Jährigen und sogar 8% der 85-Jährigen betroffen (Nkomo et al., 2006). Eine Verengung der Aortenklappe auf Grund angeborener Defekte oder postrheumatischer Veränderungen sind seltener (Lindroos et al., 1993; Stewart et al., 1997).

Darüber hinaus stellen ein erhöhter LDL-Cholesterol-Serumspiegel (low-density-Lipoprotein), erhöhte Lipoprotein-a-Spiegel, Tabakrauchen, Diabetes mellitus und ein Hypertonus die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren dar, welche das Entstehen einer erworbenen Aortenklappenstenose begünstigen (Zipes and Braunwald, 2005).

Die Hälfte aller Patienten mit einem Aortenklappenvitium weisen eine reine Aortenklappenstenose auf, 30% haben ein kombiniertes Vitium. 80% der betroffenen haben ein männliches Geschlecht

1.1.3. Pathophysiologie

Am häufigsten tritt eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes auf Höhe der Aortenklappe (valvulär) auf. Sie kann jedoch auch supravulvulär, infravalvulär oder durch eine hypertrophe Kardiomegalie (HCM) verursacht werden (Zipes and Braunwald, 2005).

Der valvulären Aortenstenose, im Sinne einer Aortenklappenstenose, liegen, wie bereits erwähnt, drei differenzierbare Ursachen zu Grunde: ein angeborener Defekt (z.B. eine bikuspidale oder unikuspidale Aortenklappe), eine rheumatische Erkrankung der Klappe oder degenerative Veränderungen. Auf Grund der deutlichen Prädominanz des degenerativen Typs im untersuchten Patientenkollektiv wird an dieser Stelle lediglich auf diese zugrundeliegende Ätiologie eingegangen.

Bereits im Hinblick auf die Epidemiologie und die mit der AS vergesellschafteten Risikofaktoren ergeben sich Gemeinsamkeiten mit der Atherosklerose: Unter anderem führt auch hier eine Cholesterin-reiche Ernährung zu einer zellulären Proliferation innerhalb der Klappenstruktur mit nachgeschalteter Infiltration durch Makrophagen und Ausbildung von Schaumzellen. Von dieser atherosklerotischen Genese abzugrenzen ist die kalzifizierende Form, welche z.B. durch eine terminale Niereninsuffizienz verursacht werden oder mit einer Osteitis deformans (M. Paget des Skeletts) assoziiert sein kann.

Auf Grund des langsamen Progresses der Erkrankung erfolgen die Adaptation des kardiovaskulären Systems deutlich zeitverzögert:

Mit steigender (funktioneller) Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes durch die verminderte Klappenöffnungsfläche und die reduzierte Elastizität der Cuspes entsteht eine reaktive linksventrikuläre Hypertrophie des Myokards, um das benötigte Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Dabei können erhebliche transvalvuläre Druckgradienten entstehen, welche bei stabiler Ejektionsfraktion für viele Jahre asymptomatisch bleiben kann. Dabei wird eine kritische Obstruktion durch einen systolischen Spitzendruck-Gradienten (peak systolic pressure gradient) von über 50mmHg bei normaler kardialer Auswurfleistung oder durch eine effektive Aortenklappenöffnungsfläche (effektive aortic orifice area) von unter 0,8cm² definiert. Mit Fortschreiten der Erkrankung und langjähriger linksventrikulärer Nachlasterrhöhung erfolgt eine zunehmende isometrische Kontraktion des Herzens. Die Abnehmende Compliance des hypertrophen linken Ventrikels zeigt sich dann in einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck. Dieser wiederum führt zu einer erhöhten Kontraktilität des hypertrophen linksventrikulären Myokards. Die daher zeitgleich abnehmende linksventrikuläre Compliance wird durch eine Zunahme der linksatrialen Kontraktion kompensiert. So kann der linksventrikuläre enddiastolische Druck erhöht werden, ohne dass sich der linksatriale Mitteldruck erhöht. Dies verhindert das Auftreten einer pulmonalvenösen und kapillären Stauung im Niederdrucksystem und sorgt zeitgleich

dafür, dass linksventrikuläre enddiastolische Druck ausreichen hoch ist, um eine effektive Kontraktion der linken Herzkammer zu ermöglichen. Daher verwundert es nicht, dass der Wegfall der linksatrialen Unterstützungsfunktion, beispielsweise durch Vorhofflimmern verursacht, zu einer ausgesprochen schnellen Dekompensation des zuvor klinisch inapparenten Vitiums führt. Zudem wird zwar durch den beschriebenen Kompensationsmechanismus ein stabiler kardiovaskulärer Zustand in Ruhe aufrechterhalten, jedoch ist das System nicht mehr in der Lage, adäquat auf Belastungssituationen, beispielsweise beim Treppensteigen, zu reagieren. Mit Fortschreiten der Erkrankung können Herzzeitvolumen, Schlagvolumen und damit der transvalvuläre Druckgradient nicht mehr aufrechterhalten werden. Im Umkehrschluss steigen der linksatriale Mittel-, der pulmonale Kapillar-, Pulmonalarterien-, der rechtsventrikuläre und rechtsatriale Druck. Infolgedessen bildet sich zusätzlich ein pulmonaler Hypertonus aus.

1.1.4. Symptomatik

Im Wesentlichen können drei Leitsymptome der Aortenklappenstenose identifiziert werden. Schwindel und Synkopen sind Ausdruck einer zerebralen Minderperfusion, welche häufig bei oder nach körperlicher Belastung auftreten kann. Durch den gesteigerten O₂-Bedarf des Gewebes und der daher notwendigen gesteigerten Perfusion kommt es zu einer peripheren Vasodilatation und damit zu einem konsekutiven Abfall des arteriellen Blutdrucks.

Angina pectoris („Brustenge“, AP) stellt ein weiteres Symptom dar: Durch den ebenfalls gesteigerten myokardialen Sauerstoffbedarf kann es durch die hypertrophierte Herzmuskulatur zu einem relativen O₂-Mangel kommen. Durch den früher oder später erniedrigten diastolischen Perfusionsdruck wird das Sauerstoffangebot zusätzlich gemindert. Aufgrund der gemeinsamen Ätiologie der degenerativen / kalzifizierenden AS und der koronaren Herzkrankheit sind jedoch in circa 50% der Fälle Veränderungen der Koronargefäße mitursächlich für AP-Beschwerden.

Eine fortschreitende AS führt letztlich aufgrund der damit einhergehenden Herzinsuffizienz zu entsprechenden Beschwerdebildern. Führend ist dabei das Krankheitsbild der chronischen Linksherzinsuffizienz: es entwickelt sich über einen Zeitraum von Tagen bis Monaten und ist sowohl durch systolische als auch diastolische Funktionsstörungen bedingt. Des Weiteren kann zwischen Vorwärtsversagen (Minderperfusion der Organe mit rascher muskulärer Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit, Verwirrtheit, Flüssigkeitsretention und

Nykturie) und Rückwärtsversagen (pulmonalvenöse Stauung, Belastungsdyspnoe, Stauungsbronchitis mit Reizhusten und Asthma cardiale) unterschieden werden.

Etabliert hat sich zur Schwereereinschätzung der chronischen Linksherzinsuffizienz die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Das Kardinalsymptom „Dyspnoe“ dient hierbei als Kriterium zur Beurteilung und als prognostischer Marker (Bennett et al., 2002) (siehe Abb. 1).

NYHA-Klasse	Symptomatik
I	Keine Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung.
II	Geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Luftnot, Erschöpfung, AP und Rhythmusstörungen).
III	Starke Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit bei normaler Belastung (Luftnot, Erschöpfung, AP und Rhythmusstörungen).
IV	Oben genannte Beschwerden bereits in Ruhe.

Abb. 1 NYHA-Klassifikation

1.1.5. Diagnostik

Zu Beginn der Diagnosestellung sollen Anamnese und körperliche Untersuchung stehen. Ein aufmerksames Patienten-Arzt-Gespräch kann bereits frühzeitig auf das Vorliegen einer Aortenklappenstenose hinweisen. Da die unter 1.1.3. beschriebenen Symptome jedoch keinesfalls spezifisch für das Vorliegen dieses Vitiums sind und meistens aufgrund des Patientenkollektivs ausgeprägte Komorbiditäten vorliegen, ist das alleinige Anamnestizieren offensichtlich nicht ausreichend.

In der körperlichen Untersuchung lässt sich palpatorisch häufig ein hebender und durch eine begleitende Kardiomegalie linkslateralisierter Herzspitzenstoß feststellen. Die Pulsqualität lässt sich typischerweise als Pulsus parvus et tardus (Puls mit niedriger Anstiegssteilheit und niedriger Amplitude) beschreiben.

Auskultatorisch dominiert ein raues, mittel- tieffrequentes Austreibungsgeräusch mit puctum maximum (p.m.) über der Basis cordis mit Fortleitung in die Karotiden, welches nach dem 1. Herzton (HT) beginnt und vor dem 2. HT endet. Es weist mit Crescendo und Decrescendo einen spindelförmigen Charakter auf.

Elektrokardiographisch dominieren häufig Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie mit positivem Sokolow-Lyon-Index. Der Lagetyp ist dabei meist ein Links- oder überdrehter

Linkstyp. Bei chronischer Dehnungs- und Druckbelastung des linken Ventrikels können deszendierende ST-Strecken in I, aVL V₅ und V₆ Zeichen einer allgemeinen Schädigung („strain“) sein. Ein unauffälliger EKG-Befund ist jedoch kein Ausschluss-Parameter. Vorhofflimmern stellt bei dekompensierter AS einen prognostisch ungünstigen Befund dar. Projektionsradiographisch stellt sich in der Thoraxaufnahme je nach Ausprägung und Schweregrad eine poststenotisch dilatierte und elongierte Aorta dar. Mit fortschreitender Erkrankung schlägt sich die Kardiomegalie in einem vergrößerten Herz-Thorax-Quotienten (> 0,5) nieder. Prominente Kalkformationen können in Projektion auf den Aortenknopf sowie das proximale Aortenlumen als Transparenzminderungen in Erscheinung treten. Die Echokardiographie erlaubt eine dezidierte Beurteilung des kardialen Status ohne Anwendung ionisierender Strahlung und ist flächendeckend verfügbar (Tastet et al., 2019). Sie stellt daher das am weitesten verbreitete bildgebende Verfahren dar. Typische Untersuchungsbefunde sind hierbei verdickte Aortenklappentaschen mit verminderter Separationsbewegung. Auch hier können unter Umständen Kalkformationen dargestellt werden. Eine direkte Quantifizierung der AS ist mittels Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF), des mittleren transvalvulären Druckgradienten (mean pressure gradient, MPG), des Schlagvolumenindex (SVi), der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sowie der V_{max} (maximale Flussgeschwindigkeit) über die Aortenklappe möglich. Definitionsgemäß liegt eine AS vor bei einer AÖF < 1cm², einem MPG > 40mmHg und einer V_{max} > 4m/s (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology et al., 2012). Anhand der Echokardiographie werden 4 Subtypen der AS beschrieben (Vahanian et al., 2021) (siehe Abb. 2):

High-gradient AS	MPG ≥ 40mmHg, V _{max} ≥ 4m/s, AÖF ≤ 1cm ²
Low-flow, low-gradient AS mit reduzierter LVEF	MPG < 40mmHG, AÖF ≤ 1cm ² , LVEF < 50%, SVi ≤ 35ml/m ²
Low-flow, low gradient AS mit erhaltener LVEF	MPG < 40mmHG, AÖF ≤ 1cm ² , LVEF ≥ 50%, SVi ≤ 35ml/m ²
Normal-flow, low-gradient AS mit erhaltener LVEF	MPG < 40mmHG, AÖF ≤ 1cm ² , LVEF ≥ 50%, SVi > 35ml/m ²

Abb. 2 Subtypen der Aortenklappenstenose

Die Messergebnisse der Echokardiographie sind jedoch stark untersucherabhängig und verglichen mit den radiologischen Untersuchungsmethoden schlechter objektivierbar. Ein deutlich objektivierbares Untersuchungsergebnis bietet hierbei die Herzkatheteruntersuchung. Sie erlaubt die transvalvuläre Druckgradientenmessung durch simultane Druckmessung im linken Ventrikel sowie in der Aorta ascendens. Da eine fortgeschrittene Aortenklappenstenose, wie bereits erwähnt, durch die gesteigerte linksventrikuläre Belastung im Verlauf zu einer Linksherzinsuffizienz führen kann, ist es möglich, dass durch das verminderte Herzzeitvolumen (HZV) der Schweregrad des Vitiums unterschätzt wird. Daher kann bei entsprechendem Verdacht auf eine begleitende Herzinsuffizienz zusätzlich eine Ventrikulographie zur Funktionsbeurteilung des linken Ventrikels erfolgen. Das gleichzeitige Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) kann durch eine Aortographie der Aorta ascendens beurteilt werden, eine möglicherweise präoperativ interventionspflichtige KHK mittels selektiver Koronarangiographie.

Für die Beurteilbarkeit des transfemoralen interventionellen Zugangsweges über die arterielle Bein- und Beckenstrombahn ist eine Computertomographie der entsprechenden Gefäße, inklusive der gesamten Aorta, des Herzens und der Halsgefäße, mit Kontrastmittelgabe unerlässlich. Hinsichtlich der Anatomie der Aortenwurzel, der Aorta ascendens und der Verteilung, beziehungsweise des Ausmaßes der Kalzifizierungen, bietet die CT entscheidende Informationen bezüglich der Möglichkeit einer TAVI und der möglichen interventionsassoziierten Komplikationen (Pawade et al., 2019; Pawade et al., 2018). Beispielhaft seien hier der ischämische apoplektische Insult durch losgelöste Kalkformationen bei Aufspannen der Klappenprothese und Manipulationen durch den Katheterdraht genannt.

1.1.6. Therapie

Erste Versuche zur chirurgischen Versorgung einer AS wurden bereits 1912 unternommen (Tuffier, 1913). Jedoch vollzog sich die Entwicklung eines geeigneten Klappenersatzes nur langsam. So dauerte es bis 1961, bis erstmalig eine Kugelprothese, entwickelt von Albert Starr und Lowell Edwards, implantiert wurde (Starr et al., 1964). Seitdem hat sich der chirurgische Aortenklappenersatz (surgical aortic valve replacement/SAVR) zu einem etablierten Standardverfahren zur Therapie der AS entwickelt (Vahanian et al., 2008). Jedoch wirkt sich das erhöhte periprozedurale Mortalitätsrisiko, bedingt durch die notwendige

Allgemeinanästhesie, die Eröffnung der Brusthöhle sowie der Notwendigkeit der Nutzung von „extracorporeal life support“ (ECLS, „Herz-Lungen-Maschine“) auf Grund des hohen Alters der Erkrankten sowie der damit verbundenen Komorbidität negativ auf das Überleben aus. Somit wurden im Jahr 2002 durch Alain Cribrier die Therapiemöglichkeiten um ein minimalinvasives kathetergestütztes Verfahren erweitert (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) (Cribier et al., 2002). Damit wurde die Möglichkeit geschaffen, die stenosierte Aortenklappe bei Patienten mit höherem Operationsrisiko schonender zu ersetzen (Vahanian et al., 2008).

Da eine pharmakologische Therapie der Erkrankung bislang nicht möglich ist, ein Progress der Erkrankung mit Einsetzten klinischer Symptomatik jedoch die Lebenserwartung negativ beeinflusst, sollte eine definitive Therapie rechtzeitig eingeleitet werden. Die Entscheidung zur Auswahl aus den obengenannten Behandlungsoptionen erfolgt individuell anhand der Konstitution und Komorbiditäten des Patienten. Während für Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko der operative Klappenersatz bislang das Standardverfahren ist, stellt TAVI den Goldstandard für Erkrankte mit moderatem bis hohem Risiko dar (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology et al., 2012; Ueshima et al., 2019).

Die Risikostratifizierung erfolgt präoperativ durch Verwendung prognostischer Biomarker (CK-MB, hsTNT, NT-proBNP) und klinischer Risikoscores (EuroSCORE, EuroSCORE II, STS Score) (Oury et al., 2018; Roques et al., 2003; Shahian et al., 2009; Piazza et al., 2010; Nashef et al., 2012).

1.2. Einfluss der Nierenfunktion auf das Überleben

Die Funktionsverschlechterung der Niere aufgrund einer verschlechterten kardialen Pumpleistung wird auch als kardiorenales Syndrom bezeichnet. Im engeren Sinne werden dabei das akute und das chronische kardiorenale Syndrom voneinander unterschieden. Gemäß der Konsensus-Konferenz der Acute Dialysis Quality Initiative von 2010 sind für die akute Form zwei Pathomechanismen möglich: Zum einen kann es im Rahmen einer verminderten systemischen Perfusion bei reduziertem linksventrikulären Auswurf zu einem akuten Abfall der glomerulären Filtrationsrate im Sinne eines akuten Nierenversagens kommen, zum anderen kann eine rechts führende kardiale Dekompensation zu einer venösen Stauung im Nierenparenchym und dadurch zur Abnahme des transglomerulären

Druckgradienten und somit auch der GFR führen. Analog zur akuten Form stellt das chronische kardioresnale Syndrom die Chronifizierung dieser beiden Pathomechanismen dar (Felker et al., 2011; Schwenger et al., 2014; Kim and Lee, 2018; Melenovsky et al., 2018).

Sowohl eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz als auch ein akutes Nierenversagen nach TAVI sind negative Prädiktoren für das Überleben (Kliuk-Ben Bassat et al., 2018; Seferovic et al., 2018). Umgekehrt konnte bereits eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Beseitigung der AS durch TAVI beobachtet werden (Bagur et al., 2010; Sinning et al., 2010; Voigtlander et al., 2015).

1.2.1. Kardioresnales Syndrom

Patienten, welche an einer Herzinsuffizienz erkrankt sind, weisen häufig ein chronisches Nierenversagen auf. Aufgrund der verminderten renalen Perfusion und eingeschränkten glomerulären Filtration, bedingt durch die herabgesetzte kardiale Pumpfunktion, kommt es häufig zu einer mäßigen Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen Harnstoff, Stickstoff und Serumkreatinin (Zipes and Braunwald, 2005).

Unterschieden wird die akute von der chronischen Verlaufsform: Während die akute Nierenfunktionsverschlechterung bei akut einsetzender Herzinsuffizienz potenziell reversibel sein kann, stellt die chronifizierte Organdysfunktion häufig einen irreversiblen Dauerzustand dar.

Das kardioresnale Syndrom stellt einen Circulus vitiosus zweier vitaler Organe mit Dysregulation des Kreislaufs und Volumenhaushaltes dar. Dieser muss primär durch Therapie der auslösenden Grunderkrankung durchbrochen werden. Darüber hinaus muss zusätzlich der Volumenhaushalt optimiert werden. Jedoch kann die kardiale Vorlastsenkung, z.B. durch eine forcierte Diuretikatherapie, zu einer weiteren Verstärkung der Nierenfunktionsstörung führen. Die Zirkulation größerer intravasaler Volumina, welche die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen grundsätzlich verbessern, führen jedoch gleichzeitig zu einer Verschlechterung der ohnehin schon eingeschränkten Herzfunktion. Dadurch kann die renale Filtration wiederum verschlechtert werden. Daher stellt die Dialyse die terminale Therapieoption, im Sinne einer Ultima ratio, des Krankheitsbildes dar.

1.2.2. Biomarker

Messbare Parameter, welche Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer Erkrankung erlauben, werden in der Medizin als Biomarker bezeichnet. Sie dienen als diagnostisches Instrument, Verlaufs- oder als prognostischer Parameter (Biomarkers-Definitions-Working-Group., 2001). Dabei zeichnen sie sich durch eine enge Assoziation mit dem zu beobachtenden Endpunkt aus, sollen statistisch unabhängig sein und möglichst durch eine Vielzahl unabhängiger Studien validiert sein (Parfey, 2009).

Das Kreatinin stellt als harnpflichtige Substanz einen Biomarker der Nierenfunktion dar. Es fällt als Abbauprodukt im Stoffwechsel von Muskelgewebe an und lässt direkt Rückschlüsse über die Ausscheidungsfunktion der Niere zu (Kim et al., 1969).

Seinen Ursprung hat das Kreatinin in der Phosphorylierung von Kreatin mittels ATP zu Kreatinphosphat. Hierbei zyklisieren kleinste Mengen (1-2%) Kreatin nichtenzymatisch unter Abspaltung von Wasser. Das so entstandene Kreatinin wird vollständig über die Nieren mittels glomerulärer Filtration eliminiert.

Als geeignete Untersuchungsmaterialien dienen Blutserum oder Blutplasma. Bei der Jaffe'-Reaktion wird das darin enthaltene Kreatinin mit Pikrinsäure versetzt und reagiert in stark alkalischem Milieu zu einem orangenem Reaktionsprodukt. Beeinflusst wird die Reaktion durch erhöhte Metabolitenkonzentrationen, wie z.B. Bilirubin oder Arzneimittel-Verbindungen, welche jedoch aufgrund der langsameren Kinetik der entsprechenden Reaktion durch geeignete Analyseautomaten erkannt werden und bei der Auswertung der Messergebnisse berücksichtigt werden können.

Das kardiovaskuläre System wird im Wesentlichen durch 4 neuroendokrine Regulationssysteme beeinflusst: die Aktivierung des Sympathikus durch Katecholaminfreisetzung, durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, durch Vasopressin-Liberation und die Freisetzung natriuretischer Peptide (NP).

Einen wesentlichen Stellenwert in der Routinediagnostik des Leitsymptoms „akute Atemnot“, sowie der stratifizierten Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz besitzt das sog. brain natriuretic peptide (BNP), welches den ventrikulären Kardiomyozyten bei Dehnung der Kammern entstammt. Dieses kann sowohl als freies Hormon als auch als N-terminales Fragment des Prohormons als NT-proBNP bestimmt werden (Dörner, 2013). NT-proBNP hat auch als Verlaufsparemeter und Prädiktor für das Langzeitüberleben nach TAVI eine herausragende Bedeutung (Zhou et al., 2010). Fallende

Plasmaspiegel indizieren eine abnehmende linksventrikuläre Druckbelastung und korrelieren mit einer Besserung der Symptomatik (Ribeiro et al., 2014; Bergler-Klein et al., 2004; Clavel et al., 2014).

1.3. Fragestellung

Da bislang lediglich eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Behandlung der AS nachgewiesen werden konnte, soll es Ziel dieser Arbeit sein, deren Einfluss auf die Überlebenszeit nach TAVI zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 466 Individuen, welche sich im Zeitraum von März 2009 bis Juni 2016 in der Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkte Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel einer transfemorale Transkatheter-Aortenklappenimplantation (tf-TAVI) unterzogen.

Alle Studienteilnehmer wurden gemäß der Deklaration von Helsinki in der jeweils aktuell gültigen Fassung und nach schriftlicher Zustimmung zur Erhebung und Nutzung der patientenbezogenen Daten, den Beschlüssen der internen Ethikkommission folgend, über Art und Umfang der Datenverarbeitung aufgeklärt. Die zuvor erteilte Zustimmung konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden (siehe Anhang).

Über den untersuchten Zeitraum hinaus wurden grundsätzlich, nach entsprechender Zustimmung, von allen Patienten, welche sich in unserem Hause einer TAVI-Prozedur bei symptomatischer Aortenklappenstenose unterzogen, die im Rahmen der medizinischen Behandlung routinemäßig erhobenen klinischen Befunde zentral zusammengefasst und pseudonymisiert in einem Register, für Dritte unzugänglich, gespeichert. In den Fällen, in denen die von den behandelnden Klinikern erhobenen Daten dem Umfang des Registers nicht gerecht wurden, wurden mit dem schriftlichen Einverständnis der Patienten zu definierten Zeitpunkten ergänzende labordiagnostische und apparative Untersuchungen durchgeführt, um einen vollständigen Datensatz zu erhalten.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden alle biometrischen Messungen zu folgenden festen Zeitpunkten erhoben: zwei Tage vor dem Eingriff (präoperativ), drei, sieben und 30 Tage postinterventionell sowie nach einem und zwei Jahren im Rahmen eines follow-ups. Zur Bestimmung laborchemischer Parameter erfolgten venöse periphere Blutentnahmen zur Verlaufskontrolle im Rahmen der klinischen Verlaufsbeobachtung. Vor Beginn der Maßnahmen wurde jedes Mal die rechtsgültige mündliche Zustimmung zur erweiterten diagnostischen Maßnahme eingeholt. Zur Beantwortung der Fragestellung der vorgelegten Arbeit wurden ausschließlich solche Patienten eingeschlossen, deren Datensatz hinsichtlich der folgenden Variablen zu allen Messzeitpunkten vollständig war:

Alter, Geschlecht, BMI, NYHA-Klassifikation, VHF, cerebrovaskuläre Erkrankung, COPD, logistischer EuroSCORE, STS score sowie die Konzentration der Biomarker NT-proBNP, hsTNT, CRP und Serumkreatinin.

Alle genannten laborchemischen Parameter wurden nach den standardisierten Abnahmezeitpunkten durch das Zentrallabor am Institut für klinische Chemie am UKSH, Campus Kiel, verarbeitet und ausgewertet.

Einmal jährlich wurden die Patienten oder deren Hausarzt telefonisch im Rahmen einer Lebendabfrage kontaktiert und ggf. das Sterbedatum dokumentiert.

2.2. Statistische Methoden

2.2.1. Vorbereitende Maßnahmen und Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics, Softwareversion 22, sowie R, Softwareversion 3.2.2 (package survival), auf einem Signifikanzniveau p von 5% (0,05) durchgeführt.

In Analogie zu Vorstudien wurde die Verbesserung der Nierenfunktion wurde zu Beginn als ein Kreatininabfall $\geq 1\%$ zwischen dem 3. postprozeduralen Tag und dem präoperativen Baseline-Wert definiert (Voigtlander et al., 2015). Patienten, bei welchen sich die Nierenfunktion gemäß dieser Definition verbessert hatte, wurden als „renal improvers“ definiert. Da es sich bei allen angewandten Tests um nicht-parametrische Verfahren handelt, wurden keine Untersuchungen der Daten hinsichtlich der statistischen Verteilung durchgeführt.

2.2.2. Deskriptive Statistik

Als Verteilungsmaß aller diskreten Messgrößen wurden ihre absolute Häufigkeit sowie ihr Anteil am Gesamtkollektiv in Prozentwerten angegeben. Für alle stetigen Variablen diente der Median als Lagemaß, das Streuungsmaß wurde durch den Interquartilsabstand (IQR) wiedergegeben.

Der Median ($\tilde{x}_{0,50}$) bezeichnet dabei denjenigen Messwert, welcher in einer der Größe nach sortierten Werte-Liste in der Mitte steht. Die kann demnach nur dann der Fall sein, wenn die Anzahl der ermittelten Werte ungerade ist. Bei geraden Zahlen dient das arithmetische Mittel der zwei zentralen Werte (Unter- und Obermedian) als Median.

Der Interquartilabstand ($\tilde{x}_{0,75} - \tilde{x}_{0,25}$, IQR) dient in der deskriptiven Statistik als Streuungsmaß und gibt die Breite des Intervalls an, in dem die mittleren 50% einer der Größe nach geordneten Stichprobe liegen.

2.2.3. Propensity Scoring

Im Anschluss wurden alle Daten hinsichtlich der Variablen „Verbesserung der Nierenfunktion“ dichotomisiert. Die Merkmalsverteilung der für den Einschluss festgelegten Registerdaten wurde nun untersucht. Für alle diskreten Werte fand der Chi-Quadrat-Test Anwendung, für alle Stetigen der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Dabei dient der Chi-Quadrat-Test dem Vergleich der Verteilung einer nominalen Zufallsverteilung A zwischen der unterschiedlichen Ausprägung eines anderen Merkmals B . Dabei lautet die Nullhypothese H_0 , dass A und B voneinander unabhängig sind.

Mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wird nichtparametrisch anhand zweier gepaarter Stichproben die Gleichheit der zentralen Tendenzen der verbundenen Grundgesamtheiten geprüft (Wilcoxon, 1945).

Um die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Nierenfunktionsverbesserung nach TAVI anhand der Merkmalsverteilung eines Patienten vorhersagen zu können, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Zielgröße stellte „RI“ dar, als Einflussgrößen wurden die übrigen Parameter gewählt. Die Signifikanz wurde durch den Likelihood-Quotienten-Test bestimmt.

Die Regressionsanalyse dient hierbei der Charakterisierung der Korrelation zwischen der abhängigen Variablen (Zielgröße, hier: „RI“) und den unabhängigen Variablen (Einflussgrößen).

Das Gesamtkollektiv wurde hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, postinterventionell eine renale Funktionserhöhung zu erfahren, in Quintile stratifiziert. Um die Unabhängigkeit der Verteilung der Variablenausprägung nachzuweisen, fand bei diskreten Werten erneut der Chi-Quadrat-Test Anwendung. Bei allen stetigen Merkmalen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Dieser prüft im Rahmen einer Varianzanalyse unter Bildung des sog. H-Wertes, ob unabhängige Stichproben hinsichtlich einer ordinalskalierten Variable einer gemeinsamen

Population entstammen. Die Nullhypothese H_0 lautet hierbei: „Zwischen beiden Gruppen besteht hinsichtlich der Merkmalsverteilung kein Unterschied.“.

2.2.4. Überlebenszeitanalyse

Um einen möglichen Einfluss von RI auf das postinterventionelle Überleben aufzudecken, wurde innerhalb der gesamten Stichprobe sowie in jeder Quintile eine Überlebenszeitanalyse mittels der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Dabei wird die Wahrscheinlichkeit ermittelt, mit der bei einer Versuchsperson ein bestimmtes Ereignis, hier das Versterben, während einer definierten Zeitspanne nicht eintritt.

Dabei werden die Einzelwahrscheinlichkeiten für jeden Zeitpunkt im definierten Intervall aus der Zahl der Ereignisse und der noch unter Risiko stehenden Subjekte geschätzt. Ereignisse, welche wegen fehlender Erfassung nicht erkannt werden, werden „rechtszensiert“, d.h. nicht berücksichtigt. Trägt man die Ergebnisse nun graphisch auf (y = Anzahl der unter Risiko stehenden, x = Zeit), dann erhält man die Kaplan-Meier-Kurve. Dieser kann dann das wahrscheinliche Überleben gegen die Zeit entnommen werden.

Der Beobachtungszeitraum wurde auf 24 Monate beschränkt, da für diesen Beobachtungszeitraum eine adäquate Datendichte vorlag. Die Signifikanz eines potenziellen Unterschieds im Überleben unter einer verbesserten gegenüber einer gleichbleibenden oder verschlechterten Exkretionsleistung hinsichtlich des Serumkreatinins wurde durch den log-Rank-Test bestimmt. Dieser prüft mittels der standardisierten Summe der Abweichungen der beobachteten Anzahl der Ereignisse von den beobachteten die Unterschiedlichkeit der verschiedenen Überlebensfunktionen der Stichproben. Je größer die standardisierte Summe ist, desto wahrscheinlicher ist ein signifikanter Unterschied des Kaplan-Meier-Modells und somit der Einfluss der abhängigen Variablen auf das Überleben.

Alle im log-Rank-Test signifikanten Parameter gingen in eine einfache Cox-Regressionsanalyse ein, um den Effekt einer verbesserten Nierenfunktion auf das Überleben zu quantifizieren und die Hazard-Ratio zu bestimmen. Weiterhin wurde unter allen Patienten mit verbesserter Nierenfunktion das oberste Quintil mit den übrigen Vieren hinsichtlich der Überlebenszeit in einer Cox-Regressionsanalyse verglichen.

Dieses schätzt den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses „Tod“.

Dasselbe Verfahren wurde für Patienten mit fehlendem Serumkreatininabfall sowie in Bezug auf die NYHA-Klassifikation und im obersten und den übrigen zusammengefassten Quartilen der präinterventionellen NT-proBNP-Konzentrationen durchgeführt.

Um eine mögliche Interaktion zwischen der Verbesserung der Nierenfunktion und dem NT-proBNP oder der NYHA-Klasse aufzudecken, gingen alle im log-Rank-Test signifikanten Variablen und die Wechselwirkungsterme aus RI mit dem NYHA-Stadium, bzw. der NT-ProBNP-Konzentration als Einflussgrößen in eine multiple Cox-Regressionsanalyse ein. Die Auswahl der Variablen erfolgte nach dem Prinzip der Rückwärtsselektion, als Signifikanztest diente der Likelihood-Quotienten-Test. Die Voraussetzung für die Cox-Regression über die Zeit konstanter Hazards (proportional hazard assumption) wurde durch die Analyse der gewichteten Residuen überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Einschluss

Im Beobachtungszeitraum März 2009 bis Juli 2016 wurden von den in unserer Klinik durchgeführten transfemorale Aortenklappenersatzverfahren 466 Patientinnen und Patienten mit einer Einwilligung zur Datenverarbeitung bzw. Studienteilnahme sowie einem hinsichtlich der Nierenfunktion vollständigen Datensatz (präprozedural und 3 Tage post-OP) eingeschlossen.

3.2. Deskriptive Statistik

Im untersuchten Kollektiv von 466 Patienten konnten insgesamt 255 identifiziert werden, welche sich hinsichtlich ihrer Nierenfunktion (definiert durch eine Abnahme des Serumkreatinins zwischen präoperativem und 3. postprozeduralem Tag von $\geq 1\%$) verbessert haben. Diese Gruppe macht damit 54,7% der Kohorte aus.

Insgesamt betrug das mediane Alter 81 Jahre (IQR = 77-86 Jahre), wobei auf die renal-improver (RI) 82 Jahre (IQR = 78-87 Jahre) und auf die non-renal improver (non-RI) 81 Jahre (IQR = 77-85 Jahre) entfallen (siehe Abb. 3). Im Vergleich zwischen beiden Subgruppen zeigt sich hierbei ein p-Wert von 0,006.

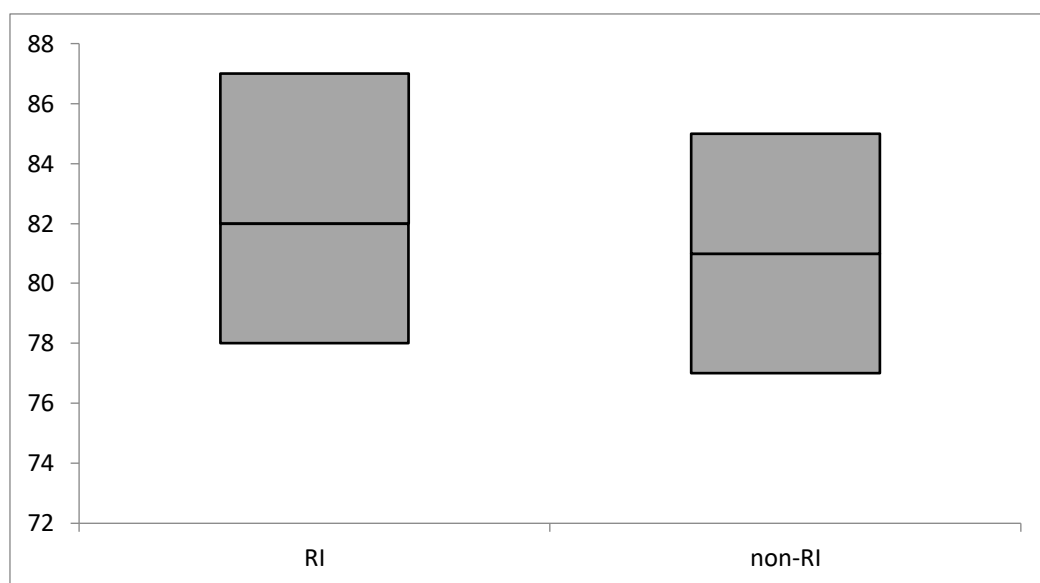


Abb. 3 Boxplot Alter

Der Gesamtanteil männlicher Patienten in unserer Kohorte betrug 49,2%, was einer Anzahl von 200 Patienten entspricht. In der Gruppe der RI sind es 38,0%, d.h. 97 männliche Individuen, bei den non-RI 48,8%, bzw. 103 absolut (siehe Abb. 4). Der p-Wert beträgt 0,019.

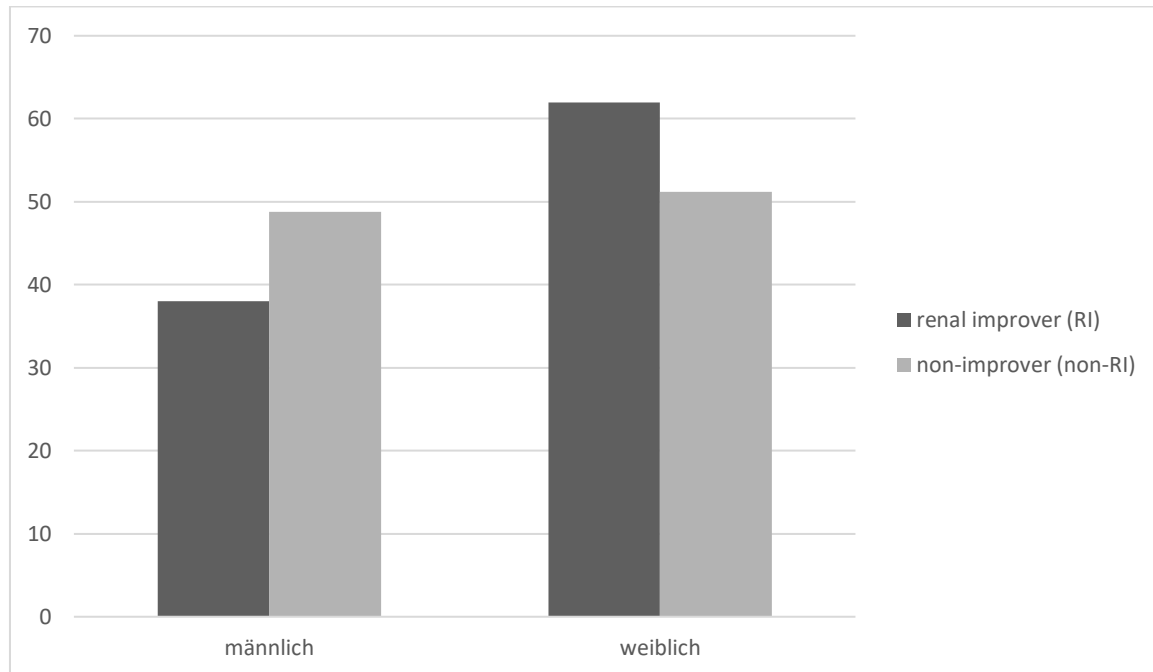


Abb. 4 Histogramm Geschlecht

Der BMI lag im Median bei $26,3 \text{ kg/m}^2$ (IQR = $23,44\text{-}29,63 \text{ kg/m}^2$), bei den RI betrug er $26,01 \text{ kg/m}^2$ (IQR = $23,03\text{-}29,14 \text{ kg/m}^2$) und non-RI wiesen einen BMI von $26,77 \text{ kg/m}^2$ (IQR = $23,83\text{-}30,25 \text{ kg/m}^2$) auf (siehe Abb. 5). Die Merkmalsverteilung zwischen diesen Gruppen ist bei einem Signifikanzniveau von 0,049 nicht identisch.

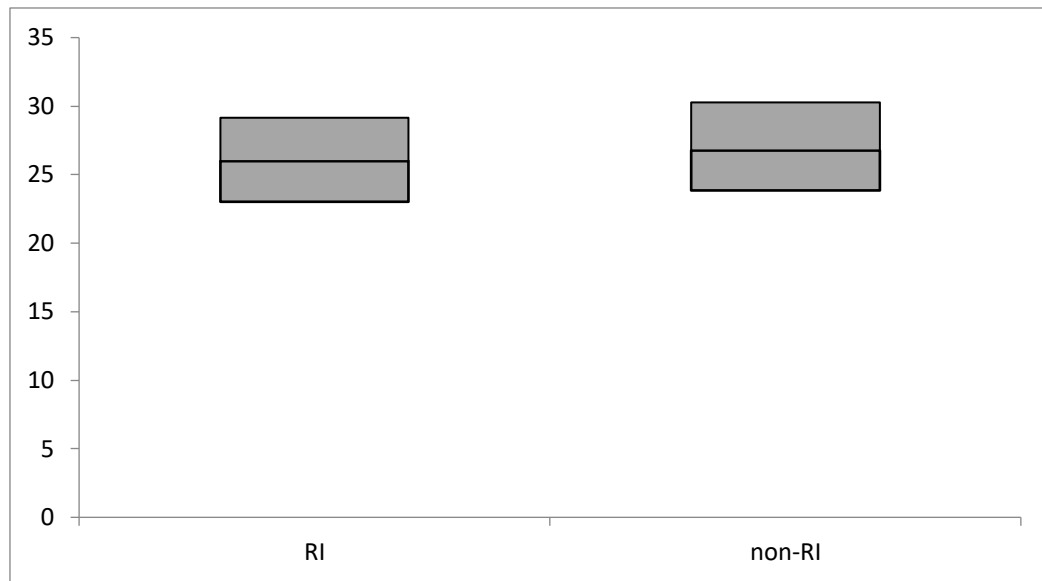


Abb. 5 Boxplot BMI

328 Patienten (70,4%) wiesen eine NYHA-Kategorie III oder IV auf, unter den RI stellt dies eine Gesamtzahl von 190 (74,5%) dar, dem gegenüber stehen 138 Patienten (65,4%) unter den non-improvern gegenüber. Bei einem p-Wert von 0,07 unterscheiden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der NYHA-Klassifizierung nicht voneinander.

Der NT-proBNP-Median betrug unter allen eingeschlossenen Patienten 1816 ng/l, unter den RI 2183 ng/l und unter den non-RI 1489 ng/l. Auch hier war der Unterschied bei einem p-Wert von 0,05 nicht statistisch signifikant.

Im Übrigen zeigte sich eine ungleiche Merkmalsverteilung bei den präprozeduralen Variablen EuroSCORE II ($p = 0,011$), eGFR ($p = 0,001$), Kreatinin ($p = 0,021$) und Harnstoff ($P = 0,010$). Alle übrigen Merkmale unterscheiden sich in ihrer Verteilung nicht statistisch signifikant voneinander (siehe Tab. 1).

Tab. 1 Basisdaten

	Alle Median [Quartile 1 - Quartile 3] oder n (%) N = 466	Renal improver (RI) Median [Quartile 1 - Quartile 3] oder n (%) N = 255	Non-Improver (non-RI) Median [Quartile 1 - Quartile 3] oder n (%) N = 211	p-Wert (RI vs. non-RI)
Alter (Jahre)	81 [77 - 86]	82 [78-87]	81 [77-85]	0.006

Männlich	200 (42.9)	97 (38.0)	103 (48.8)	0.019
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26.30 [23.44-29.63]	26.01 [23.03-29.14]	26.77 [23.83-30.25]	0.049
LVEF < 35%	49 (10.5)	27 (10.6)	22 (10.4)	0.582
NYHA Kategorie III oder IV	328 (70.4)	190 (74.5)	138 (65.4)	0.070
Komorbiditäten				
Koronare Herzkrankheit	327 (70.2)	182 (71.4)	145 (68.7)	0.533
Vorhofflimmern	204 (43.8)	117 (45.9)	87 (41.2)	0.314
Hypertonus	422 (90.6)	230 (90.2)	192 (91.0)	0.769
Dyslipidämie	228 (48.9)	119 (46.7)	109 (51.7)	0.283
Cerebrovaskuläre Erkrankung	84 (18.0)	45 (17.6)	39 (18.5)	0.81
Diabetes mellitus	141 (30.3)	77 (30.2)	64 (30.3)	0.975
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	63 (13.5)	31 (12.2)	32 (15.2)	0.344
COPD	60 (12.9)	33 (12.9)	27 (12.8)	0.963
Dialyse	5 (1.1)	3 (1.2)	2 (0.9)	0.812
Logistischer EuroSCORE	16.05 [9.69-24.34]	16.35 [10.36-24.40]	15.70 [9.00-24.23]	0.284
EuroSCORE II	4.32 [2.73-7.36]	4.66 [3.04-7.69]	3.92 [2.43-6.77]	0.011
STS score (%)	4.38 [2.86-6.50]	4.43 [3.10-6.52]	4.30 [2.56-6.48]	0.167
NT-proBNP (ng/l)	1816 [714-3928]	2183 [706-4348]	1489 [715-3276]	0.054
hsTNT (pg/ml)	25.40 [15.70-45.55]	25.40 [16.80-50.10]	25.40 [15.00-42.20]	0.298
eGFR (ml/min/1.73m ²)	54 [37-76]	49 [34-72]	56 [43-78]	0.001
Kreatinin (μmol/l)	99.12 [78.41-124.20]	103.55 [79.0-137.0]	96.55 [77.88-118.00]	0.021
Harnstoff (mmol/l)	7.30 [5.55-10.55]	7.70 [5.70-11.49]	6.83 [5.49-9.70]	0.010
CRP (mg/l)	3.7 [1.4-11.1]	4.0 [1.6-11.7]	3.3 [1.4-9.5]	0.431

3.3 Propensity Scoring

Nach der Berechnung des propensity scorings zeigt sich, dass sich alle Quintile statistisch signifikant hinsichtlich der Einflussgrößen Renal Improvement, Alter, Geschlecht, BMI, NYHA-

Klassifikation III & IV sowie der Begleiterkrankungen (VHF, Dyslipidämie und Diabetes mellitus) unterscheiden.

Weiterhin zeigen die Subgruppen eine inkongruente Merkmalsverteilung hinsichtlich logistischem EuroSCORE, EuroSCORE II, STS score, NT-proBNP, hsTNT, CRP sowie der Nierenfunktion (dargestellt durch eGFR, Kreatinin und Harnstoff) (siehe Tab. 2).

Tab. 2 Propensity Scoring

	Propensity-Score Quintile 1 n (%) oder Median [Quartile 1 - Quartile 3] N = 94	Propensity-Score Quintile 2 n (%) oder Median [Quartile 1 - Quartile 3] N = 93	Propensity-Score Quintile 3 n (%) oder Median [Quartile 1 - Quartile 3] N = 93	Propensity-Score Quintile 4 n (%) oder Median [Quartile 1 - Quartile 3] N = 93	Propensity-Score Quintile 5 n (%) oder Median [Quartile 1 - Quartile 3] N = 93	p-Wert
Renal improvement	34 (36.2)	42 (45.2)	52 (55.9)	59 (63.4)	68 (73.1)	<0.001
Alter (Jahre)	76 [73-79]	81 [77-85]	82 [79-86]	83 [80-87]	86 [81-90]	<0.001
Männlich	80 (85.1)	46 (49.5)	32 (34.4)	20 (21.5)	22 (23.7)	<0.001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28.34 [25.61- 32.25]	26.67 [24.14- 30.48]	27.34 [23.83- 29.59]	25.15 [22.95- 29.35]	23.6 [21.69- 26.63]	<0.001
LVEF < 35%	13 (13.8)	7 (7.5)	10 (10.8)	9 (9.7)	10 (10.8)	0.31
NYHA Kategorie III oder IV	40 (42.6)	51 (54.8)	64 (68.8)	85 (91.4)	88 (94.6)	<0.001
Komorbiditäten						
Koronare Herzkrankheit	75 (79.8)	65 (69.9)	65 (69.9)	61 (65.6)	61 (65.6)	0.20
Vorhofflimmern	35 (37.2)	27 (29.0)	40 (43.0)	50 (53.8)	52 (55.9)	0.001
Hypertonus	86 (91.5)	87 (93.5)	80 (86)	85 (91.4)	84 (90.3)	0.49
Dyslipidämie	56 (59.6)	56 (60.2)	44 (47.3)	40 (43.0)	32 (34.4)	0.001
Cerebrovaskuläre Erkrankung	15 (16.0)	22 (23.7)	20 (21.5)	12 (12.9)	15 (16.1)	0.30
Diabetes mellitus	39 (41.5)	26 (28.0)	38 (40.9)	21 (22.6)	17 (18.3)	0.001

Periphere arterielle Verschlusskrankheit	17 (18.1)	13 (14.0)	12 (12.9)	12 (12.9)	9 (9.7)	0.57
COPD	14 (14.9)	6 (6.5)	10 (10.8)	18 (19.4)	12 (12.9)	0.11
Dialyse	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	0.73
Logistischer EuroSCORE	12.8 [7.9-21.7]	14.28 [8.37-24.2]	12.91 [9.25-23.52]	15.08 [10.3-25.18]	19.67 [14.12-27.85]	<0.001
EuroSCORE II	4.1 [1.95-7.63]	3.54 [2.38-7.07]	3.86 [2.67-7.06]	4.29 [2.94-7.01]	5.48 [3.74-8.02]	0.001
STS score	3.25 [1.99-5.54]	3.73 [2.4-6.07]	4.23 [3-5.82]	4.73 [3.27-5.93]	6.29 [4.31-8.46]	<0.001
NT-proBNP (ng/l)	1097 [474-2194]	1016 [541-2500]	1130 [693-3092]	2184 [907-3802]	7042 [2969-12890]	<0.001
hsTNT (pg/ml)	24.7 [15.25-43.83]	23.3 [14.05-37]	21.8 [13.45-39.4]	23.3 [16.45-44.1]	38 [23.7-72.65]	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73 [52-98]	62 [42-85]	52 [42-69]	50 [35-66]	36 [26-49]	<0.001
Kreatinin (μmol/l)	98.24 [76.59-117.62]	91.51 [75.62-119.5]	93.81 [77-117.41]	98.24 [77-120.98]	120 [95.41-165.94]	<0.001
Harnstoff (mmol/l)	6.66 [5.38-9.49]	6.5 [5.2-10.05]	7.33 [5.33-9.68]	7.16 [5.7-10.05]	9.82 [6.23-13.64]	<0.001
CRP (mg/l)	3.2 [1.2-7.7]	2.3 [1.1-5.6]	3.1 [1.5-8.3]	4.9 [2.05-12.1]	6.4 [1.8-24.5]	<0.001

3.4. Überlebenszeitanalyse

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse zeigte sich im log-Rank-Test der gesamten Studienpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen RI und non-RI. Betrachtet man dagegen die RI im obersten Quintil des propensity scorings, weisen diese eine signifikant verbesserte Überlebenszeit auf (p-Wert = 0,002). Im Vergleich zeigen die RI in den übrigen Quintilen diesen Unterschied zu den non-RI der jeweiligen Subgruppe nicht. Unter den Patienten mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Nierenfunktion

(Stratum 5) wurde für diejenigen, bei denen trotzdem keine Verbesserung eintrat, eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt (siehe Abb. 6). Bei diesen Patienten liegt diese bei 43,9%, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der verbleibenden Patienten bei 75,7%. Die geringste und die höchste Wahrscheinlichkeit zeigten sich unter den non-RI im 3. Quintil (64,4%) und den RI im 2. Quintil (85,5%) (siehe Abb. 7).

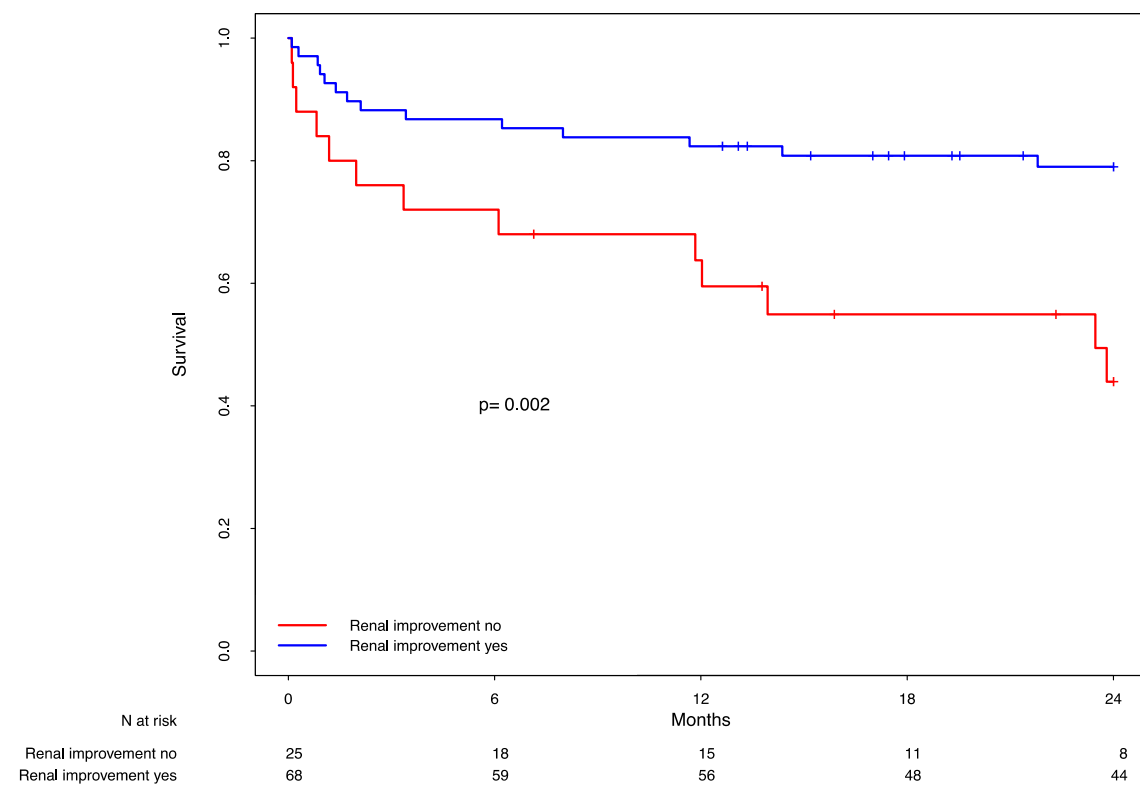


Abb. 6 Kaplan-Meier-Kurve Stratum 5

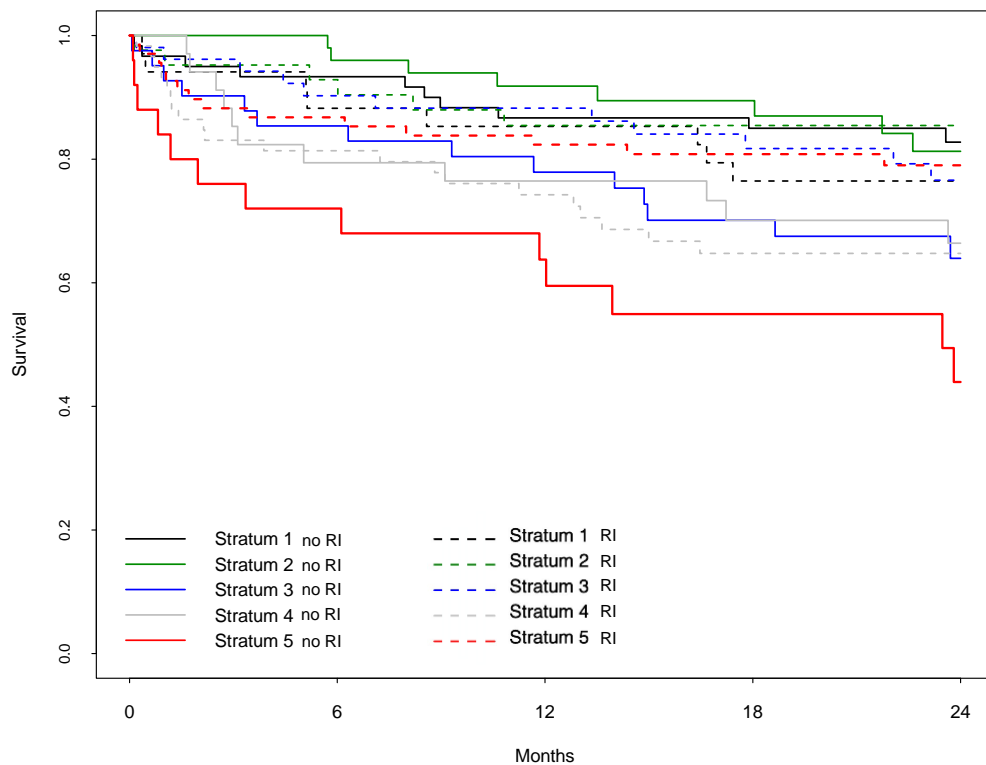


Abb. 7 Kaplan-Meier Kurve Stratum 1-5

Neben der Stratifizierung der Daten nach dem propensity scoring wurde in dieser Arbeit die Verbesserung der Nierenfunktion isoliert an der subjektiven Symptomschwere, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation sowie der Plasmakonzentration an NT-proBNP verglichen. Dabei wurde in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den RI und non-RI unter den Studienteilnehmern im NYHA-Stadium IV besteht ($p < 0,001$) (siehe Abb. 8). Eine ähnliche Differenz konnte für Patienten mit einem hohen NT-proBNP-Wert (oberstes Quartil) aufgezeigt werden ($p = 0,041$) (siehe Abb. 9). Die nichtadjustierte HR für RI unter Stadium NYHA IV beträgt 6,67. Bei einer hohen NT-proBNP-Konzentration 1,8 ng/l.

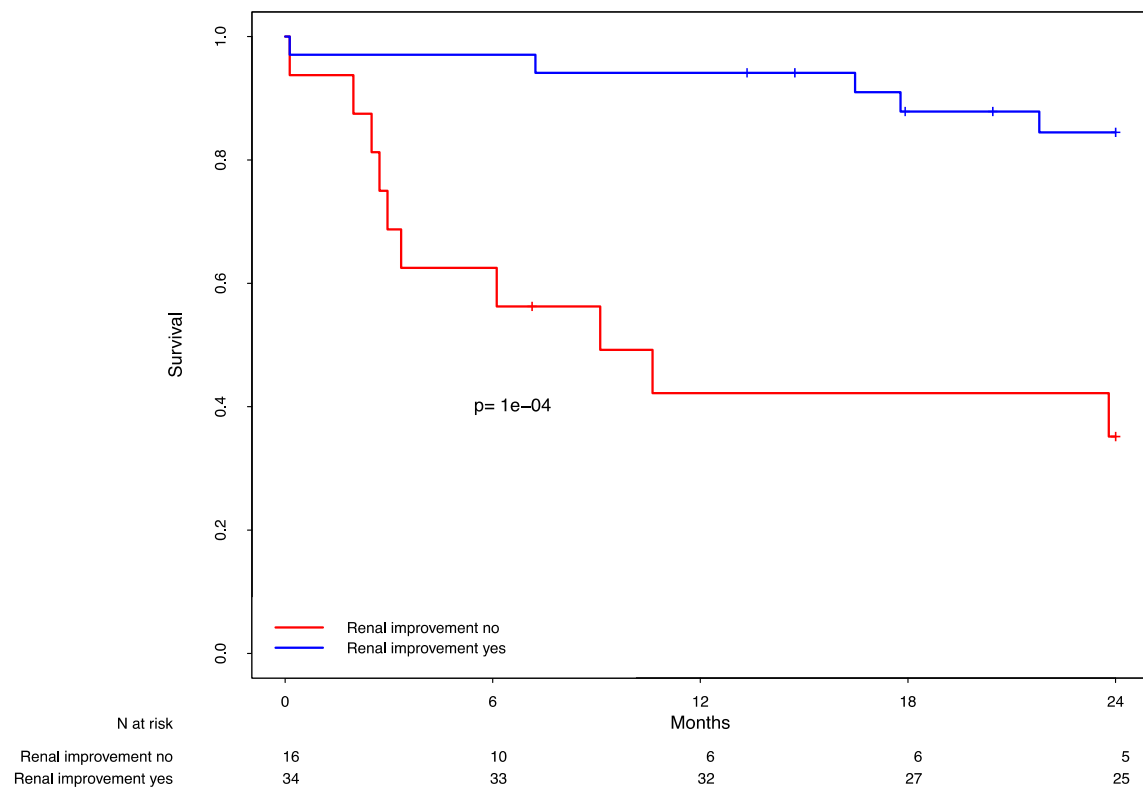


Abb. 8 Kaplan-Meier-Kurve NYHA IV

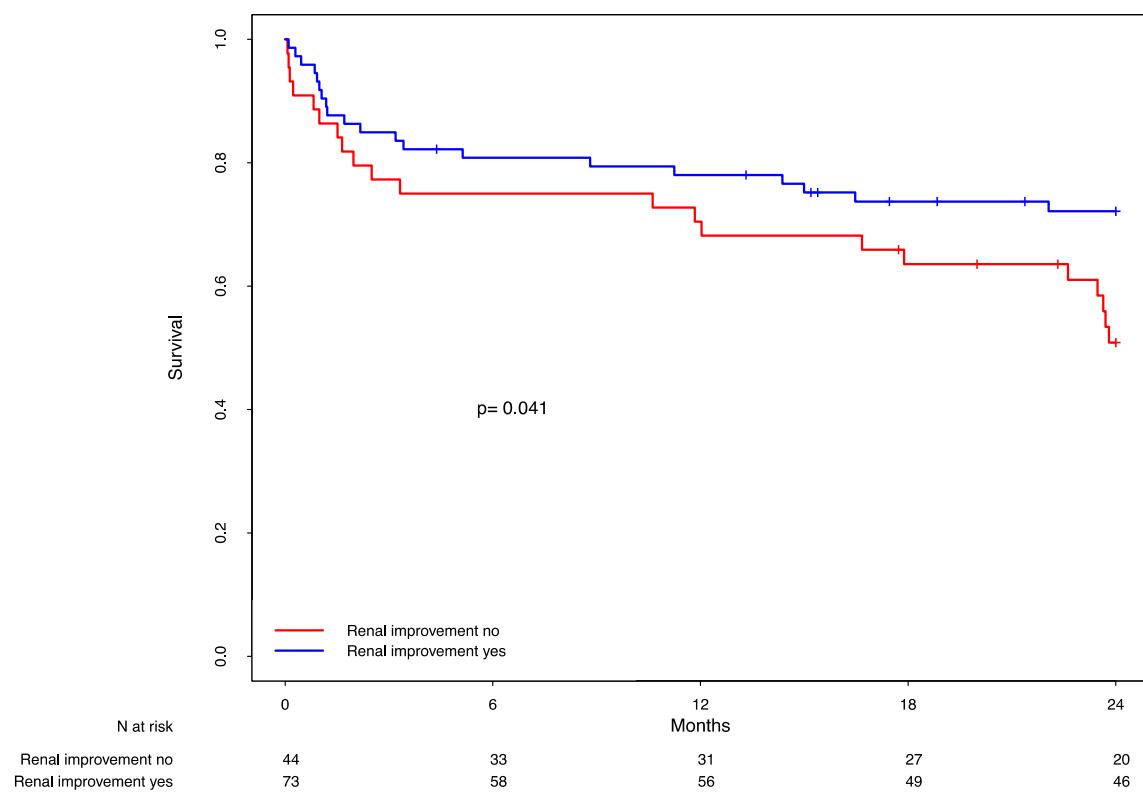


Abb. 9 Kaplan-Meier-Kurve oberes NT-proBNP-Quartil

Die Cox-Regression lieferte unter Berücksichtigung des Einflusses von NYHA-Stadium und NT-proBNP auf das renal improvement ein Modell der Überlebenszeit. Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt des RI ($p = 0,02$). Die hazard ratio (HR) wurde auf 6,761 berechnet (KI = 1,328 – 34,426) (siehe Tab.3).

Tab. 3 Cox-Regressionsmodell

	HR	95% Konfidenzintervall		se(coef)	p-Wert
RI	6.761	1.328	34.426	0.831	0.021
Alter	1.031	1.002	1.062	0.015	0.037
NYHA Kategorie III oder IV	1.464	0.964	2.222	0.213	0.074
VHF	1.919	1.306	2.819	0.196	0.001
COPD	2.396	1.531	3.749	0.228	<0.001
hsTNT	1.011	1.004	1.017	0.003	0.001
NT-proBNP	1.000	1.000	1.000	0.000	0.001
RI NYHA (III oder IV)	0.558	0.318	0.979	0.287	0.042
RI NT-proBNP	1.000	1.000	1.000	0.000	0.002

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welchen Einfluss die Verbesserung der Nierenfunktion nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz auf das Überleben auswirkt.

4.1. Deskriptive Statistik

Zuerst gilt es, die in Tab. 1 dargestellten Basisdaten der Studienteilnehmer mit einer repräsentativen Referenzgruppe zu vergleichen. Hierfür dienen die Daten des German Aortic Valve Registry (GARY). Dem dieser Arbeit zugrunde liegenden medianen Alter von 81 Jahren steht ein mittleres Alter von $81,1 \pm 6,2$ Jahren gegenüber. Hinsichtlich des männlichen Geschlechts besteht eine Verteilung von 42,9% in dieser Analyse, 41,2% in GARY. Der mediane BMI beträgt hier 26,3, für das Kollektiv des Deutschen Aortenklappenregisters im Mittel $27,0 \pm 4,9$ (Mohr et al., 2014). Somit ergibt sich hinsichtlich der wesentlichen biometrischen Daten eine hinreichende Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patienten.

4.2. Überlebenszeitanalyse

Das 5. Quintil des Propensity Scorings entspricht hier der größten Wahrscheinlichkeit, anhand der Merkmale eine Verbesserung der Nierenfunktion zu entwickeln. Bei tatsächlichem Eintreten von RI konnte der größte Effekt auf das Überleben trotz gleichzeitig höherer Komorbidität beobachtet werden. Hierfür sind vielfältige Erklärungen denkbar.

4.3 Die kardiorenale Achse

Wie bereits eingangs erwähnt, bilden hinsichtlich der Hämodynamik und regulatorischen Funktion das Herz und die Nieren eine funktionelle Einheit. Ca. 20-25% des kardialen Auswurfvolumens, ungefähr 400ml/min pro 100g renale Organmasse, entfallen auf die renale Perfusion. Damit stellt, bezogen auf das Volumen pro Masse pro Zeit, die Durchblutung der Nieren die verhältnismäßig stärkste aller Organe des menschlichen Körpers dar. Der Elektrolythaushalt, das zirkulierende Flüssigkeitsvolumen und die Regulierung des Blutdrucks sind zentrale Steuerungsaufgaben dieses paarig angelegten Organs. Die kardiorenale Kommunikationsachse besteht aus zahlreichen Elementen, wie dem Sympathikus, dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS), dem antidiuretischen

Hormon (ADH), dem Endothelin sowie den natriuretischen Peptiden (Zipes and Braunwald, 2005).

Dass ein chronisches Nierenversagen (CKD) den Progress von Artherosklerose, Erkrankungen des Myokards und Herzklappenerkrankungen beschleunigt und zudem Arrhythmien induzieren kann, wird durch belastbare Daten belegt (McCullough, 2002).

4.3.1. Chronisches Nierenversagen und kardiovaskuläres Risiko

Die Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) der National Kidney Foundation definiert das Vorliegen eines chronischen Nierenversagens anhand der eGFR (Inker et al., 2014) (siehe Tab. 4):

Tab. 4 CKD-Klassifikation nach KDOQI

GFR (ml/min/1,73m ²)	CKD-Stadium
130 - 90	I
89 - 60	II
59 - 30	III
29 - 15	IV
< 15	V (terminale Niereninsuffizienz)

Obwohl mit steigendem Lebensalter die glomeruläre Filtrationsrate physiologischer Weise abnimmt, setzen unterhalb des Schwellenwertes von 60ml/min/1,73m² eine Reihe pathologischer Prozesse ein: Studien zum kardiovaskulären Outcome konnten zeigen, dass unterhalb dieses Wertes die Inzidenzen von möglicher kontrastmittelassoziiierter Nephropathie, Restenosen nach erfolgter percutaner koronarer Intervention (PCI), wiederkehrenden Myokardinfarkten, von dekompensierter Herzinsuffizienz, Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes steigen (McCullough et al., 2000; Beattie et al., 2001; Chertow et al., 1997).

Hinsichtlich Nierenerkrankungen und einem Hypertonus sind folgende Zusammenhänge bekannt:

Die Nieren sind die zentralen Regelorgane des Blutdrucks und kontrollieren den intraglomerulären Druck mit Hilfe autoregulatorischer Mechanismen. Pathologische Veränderungen der glomerulären Struktur führen zu einer Erhöhung des systemischen Blutdrucks. Daraus ergeben jedoch wiederum strukturelle Veränderungen der renalen

Anatomie und Physiologie. Im Wesentlichen sind dies eine glomeruläre Hypertension, Hyperfiltration, eine glomeruläre Barrierestörung, Proteinurie, Hyperplasie der Mesangiumzellen, entzündliche Veränderungen, endotheliale Dysfunktion, eine Proliferation der glatten vaskulären Muskelzellen, Veränderungen der glomerulären Basalmembran und die tubulointerstitielle Fibrose. Der dadurch weiter verstärkte renale Schaden unterhält die Hypertension und setzt einen Circulus vitiosus in Gang (Zipes and Braunwald, 2005).

Ogleich die optimalen Zieldruckwerte Gegenstand aktueller Forschung sind, stellt die effektive und konsequente medikamentöse Blutdruckeinstellung einen wesentlichen Eckpfeiler der CKD-Progressionshemmung dar. Die Zieldruckwerte sollten dabei zumindest unter 140/90mmHg gesenkt werden (Rovin, 2021; Williams et al., 2018; Unger et al., 2020). Bereits erwähnte Pathologika machen jedoch u. U. 3 oder mehr Antihypertensiva in betroffenen Patientengruppen notwendig (Chobanian et al., 2003).

Der pharmakologische Ansatz ist daher die Antagonisierung des RAAS mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), AT₁-Antagonisten (Sartan) oder Renin-Inhibitor in Kombination mit einem Thiazid. Betont werden muss, dass die RAAS-Blockade auch auf Grund der Senkung des intraglomerulären Drucks über das Maß der Blutdrucksenkung hinaus CKD-progressionshemmend wirken. Dies gilt auch für kardiale Erkrankungen und die Wirkstoffgruppe der SGLT2-Hemmer, welche mittlerweile eine Zulassung zur Anwendung bei Herz- und Niereninsuffizienz ohne begleitenden Diabetes mellitus erhalten haben.

Ergänzend sollte eine Änderung des life-style erfolgen, welche eine Natrium-restriktive Diät, Gewichtsreduktion mit einem Ziel-BMI von 25 kg/m² und ca. 60 min körperliches Training am Tag beinhaltet.

Im Falle einer nicht beherrschbaren Hypertension trotz Applikation dreier Antihypertensiva, pathologischen abdominellen Auskultationsgeräuschen, einer Raucheranamnese, pAVK als Vorerkrankung und/oder einer deutlichen Änderung des Serumkreatinins unter Therapie mit ACE-Hemmern sollte eine bilaterale Nierenarterienstenose in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden (Krijnen et al., 1998). Mit einer Inzidenz von unter 3% bei Patienten mit einem terminalen Nierenversagen stellt die Nierenarterienstenose eine seltene, jedoch therapierbare Ursache desselben dar.

4.3.2. Chronisches Nierenversagen und Klappenvitien

In Studien konnte der Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion, Mitralklappenkalzifikation und Aortenklappenstenose aufgezeigt werden: Eine fortschreitende Verdickung der Herzklappen und eine progrediente Kalzifizierung ebendieser konnte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz beobachtet werden (Umana et al., 2003). Dabei zeigten über 80% der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz Zeichen einer Aortenklappenstenose. Zwar stellt eine eingeschränkte renale Organfunktion nicht die alleinige Ursache für ein Klappenvitium dar, jedoch kann sie den Progress der valvulären Degeneration beschleunigen (Zipes and Braunwald, 2005).

4.3.3. Gründe für ein schlechtes Outcome von Patienten mit renaler Dysfunktion

Für das schlechte kardiovaskuläre Outcome von Patienten in einer Vielzahl von Fällen können im Wesentlichen 4 Ursachen genannt werden (Zipes and Braunwald, 2005):

- ausgeprägte Komorbiditäten, welche mit CKD und einer terminalen Niereninsuffizienz vergesellschaftet sind, namentlich Diabetes mellitus und dekompensierte Herzinsuffizienz
- therapeutischer Nihilismus
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Spezielle biologische und pathophysiologische Faktoren der renalen Dysfunktion, welche das Outcome negativ beeinflussen.

Hinsichtlich der Toxizität von Pharmazeutika bei Einnahme trotz verminderter GFR liegen kaum belastbare Daten vor, da dieses Patientenkollektiv von der Teilnahme an Zulassungsstudien naturgemäß regelmäßig ausgeschlossen werden.

Jedoch liegen hinsichtlich der biologischen und pathophysiologischen Prozesse bei Patienten mit vorbestehender KHK hinreichende Erkenntnisse vor:

Es konnte gezeigt werden, dass die zugrunde liegende Dyslipidämie mit konsekutiver Atherosklerose durch eine herabgesetzte Funktion der Lipoproteinlipase, durch einen verringerten Anteil an high-density Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C) und erhöhte Triglyzeride bei normalem low-density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C) unterhalten und beschleunigt wird (Silverberg et al., 2001; Friedman et al., 2001; Chertow et al., 2002).

Hinsichtlich der Hämostase ergeben sich bei vorliegender CKD weitere Effekte:

Urämie führt bei eingeschränkter renaler Filtrationsleistung zu einer überschießenden Thrombin-Synthese und zu einer eingeschränkten Thrombozytenaggregation (Sica, 2002). Somit ergibt sich für nierenkranke Patienten sowohl ein erhöhtes Risiko für (koronare) Thrombosen, als auch ein erhöhtes Blutungsrisiko. Da der negative Einfluss der Urämie auf die Thrombozytenaggregation unabhängig von den pharmakologischen Wirkungsweisen von Acetylsalicylsäure, unfractioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin und Glykoprotein-IIb-/IIIa-Rezeptorantagonisten erfolgt, addieren sich die antithrombotischen Effekte mit der Folge einer erhöhten Blutungsneigung mit entsprechender Auswirkung auf das Überleben.

4.3.4. Möglicher Einfluss auf die Ergebnisse des untersuchten Patientenkollektivs

Zum einen besteht bei schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Beobachtbarkeit einer Funktionsverbesserung, vorausgesetzt, dass es sich hierbei prinzipiell um eine reversible Ursache handelt und kein irreversibler Organschaden vorliegt, wie z.B. einem akuten prärenalen Nierenversagen. Da ein Nierenversagen einen negativen Prädiktor für das Überleben darstellt, erklärt sich hieraus der positive Einfluss auf die Überlebenszeit bei RI (Tonelli et al., 2006).

Zum anderen führt beim Vorliegen einer nichtstrukturellen hämodynamischen Nierenfunktionsstörung oder einem präexistenten akuten kardiorenenalen Nierenversagen eine optimierte Hämodynamik zu einer Besserung der Nierenperfusion und damit ggf. der Funktionsleistung des Organs (Lubas et al., 2015; Voigtlander et al., 2015). Hierin könnte auch die Ursache der signifikanten Prognoseverbesserung liegen, da die Nieren ihre komplexen physiologischen Aufgaben wieder erfüllen können und so wesentlich zu der Aufrechterhaltung der Körperfunktionen beitragen. Für das Fehlen struktureller Nierenveränderungen sprechen hierbei die signifikant niedrigeren Inzidenzen von Diabetes mellitus und Dyslipidämie im 5. Quintil.

Zudem würde auch bei einer ebensolchen Pathologie eine verbesserte Organperfusion den Progress der Erkrankung verlangsamen (Hundae and McCullough, 2014).

Trotzdem scheint das Erreichen eines RI nicht in allen Subgruppen mit einem Vorteil in der Überlebenszeit vergesellschaftet zu sein: So zeigt sich in den Quintilen I-IV für RI und non-RI ein ähnliches Überleben ohne statistisch signifikante Unterschiede. Erst im Vergleich des Quintils 5 mit den Übrigen erlangt RI statistische Signifikanz im Überleben, jedoch bleiben auch die non-RI in den unteren Subgruppen hinsichtlich der Überlebenszeit dem 5. Quintil

gegenüber im Vorteil. Das lässt sich aus dem günstigeren Risikoprofil hinsichtlich Alter, NYHA-Stadium und der NT-proBNP-Konzentration erklären.

Der größte Vorteil hinsichtlich der Überlebenszeitanalyse ergibt sich unabhängig vom propensity scoring für die Patienten mit der größten Symptomschwere entsprechend der NYHA-Klassifikation. Hier weisen RI aus dem hier untersuchten Datensatz eine 6,67-fache Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber non-RI auf. Einen möglichen Erklärungsansatz liefern Beldhuis et al.: Demnach können bei eingeschränkter renaler Filtrationsleistung unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) gehäuft auftreten und möglicherweise das Überleben negativ beeinflussen (Beldhuis et al., 2019).

Auch für die Patienten mit erhöhtem Plasma-NT-proBNP (oberstes Quartil) zeigt sich unter den RI eine 1,89-fach größere Wahrscheinlichkeit 24 Monate zu überleben. Das scheint nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass dieser Biomarker zum einen renal eliminiert wird und damit bei eingeschränkter Nierenfunktion im Blut akkumulieren kann und zum anderen eine reduzierte Diurese zu einer Volumenüberladung führt, welche über die Vorlasterhöhung und der damit einhergehenden atrialen Dehnung wiederum zu einer vermehrten Sekretion dieses Peptids führt (Zhou et al., 2010). Damit könnte ein erhöhtes NT-proBNP für eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein RI sprechen.

4.4. Limitationen

4.4.1. Kreatinin als Biomarker der Nierenfunktion

Das Serumkreatinin stellt in der klinischen Routine einen etablierten und praktikablen Routineparameter für eine eingeschränkte glomeruläre Filtration dar. Jedoch steigt seine Konzentration erst ab einer Reduktion der GFR um $\geq 50\%$ an. Zudem ist die Bildung des Kreatinins auch wesentlich von der individuellen Muskelmasse des Patienten abhängig. Damit ist eine klinische Fehleinschätzung des nicht-adjustierten Kreatinins als Marker für die Nierenfunktion nicht sicher auszuschließen. Eine Veränderung des 3-Tage-post-OP-Wertes zum präadministrativen Ausgangswert um 1% ist möglicherweise mit unzureichender Testsicherheit gewählt. Zudem sind physiologische Schwankungen des Serumkreatinins bereits beobachtet worden (Bruce et al., 2009; Newhouse et al., 2008)

Ergänzend könnten, obwohl jedoch teuer und klinisch nicht praktikabel, die Paraaminohippursäure (PAH)- und die Inulinclearance bestimmt werden (Dörner, 2013). Eine entsprechende Bedeutung hätten sie jedoch möglicherweise im Tiermodell.

4.4.2. Fehlende Quantifizierung der postoperativen renalen Perfusion

Die Grundannahme der vorliegenden Arbeit ist, dass eine verbesserte kardiale Pumpfunktion nach interventionellem Aortenklappenersatz gleichzeitig die Organ- und vor allem die Nierenperfusion verbessert. Obwohl diese Annahme logisch erscheint, wurde die renale Durchblutung durch keine apparativen Untersuchungen quantifiziert. Auch in diesem Fall wäre ein geeignetes Tiermodell denkbar. Voigtländer et al. konnten jedoch in publizierten Vordaten nachweisen, dass sich die echokardiographisch bestimmte EF bei RI nach TAVI im untersuchten Kollektiv gebessert hatte (Voigtlander et al., 2015).

Es sollte in Betracht gezogen werden, dass präoperativ erhöhte und postinterventionell relativ erniedrigte Kreatinin-Werte durch die Tatsache bedingt sein könnten, dass z.B. die Exsikkose eine weite Verbreitung im untersuchten Kollektiv hat. Hier könnten intra- und postprozedurale Volumengaben eine klappenersatzbedingte renale Funktionsverbesserung simulieren.

4.4.3. Größe der Stichprobe

Die Gesamtzahl der eingeschlossenen Probanden betrug $n=466$, davon erhielten alle Patienten einen transfemorale Aortenklappenersatz. Hinsichtlich der dieser Arbeit zugrunde liegenden Hypothese, dass die Therapie einer Aortenklappenstenose möglicherweise ein koexistentes prärenales Nierenversagen (als Krankheitskomplex „kardiorenales Syndrom“) positiv beeinflussen kann, muss diese auch für andere interventionelle Zugangswege (transaxillär, transaortal, transapikal) sowie den konventionellen, operativen Aortenklappenersatz (SAVR) gelten. Dies gilt es unter Umständen in weiteren Untersuchungen und Studien darzustellen. Hinsichtlich der in dieser Arbeit kleinen Stichprobengröße sind dabei entsprechend aussagekräftigere Probandenzahlen zu erwarten.

4.4.4. Propensity Scoring

Das eingeschlossene Studienkollektiv wurde mittels eines propensity scorings stratifiziert, um bei ähnlicher Merkmalsverteilung innerhalb der Subgruppen einen Einfluss von RI auf die Überlebenszeit zu identifizieren. Somit kann der Effekt möglicher Störfaktoren minimiert, oder sogar ausgeschaltet werden (Rosenbaum and Rubin, 1983). Idealerweise werden hierbei Probandenpaare gebildet, für die ein ähnlicher propensity score ermittelt werden konnte. Der Nachteil liegt in der besonders großen Varianz in kleinen Datensätzen, wodurch für die 1:1 Analyse vergleichsweise große Studienpopulationen notwendig werden (Kuss et al., 2016). Aus diesem Grund wurden die hier vorliegenden Daten nach der Wahrscheinlichkeit für RI in Quintile stratifiziert. Dadurch steigt allerdings das Risiko für eine Bias (Kuss et al., 2016).

5. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose stellt die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in den USA und in Europa dar. Durch die steigende Lebenserwartung in der westlichen Welt steigen damit auch die Inzidenzen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Neben den etablierten chirurgischen Verfahren gelangt seit ungefähr zwei Jahrzehnten zunehmend auch das transkatheter-Aortenklappenersatz-Verfahren (TAVI) zur Anwendung. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass in dem entsprechenden Patientenkollektiv aufgrund des höheren Lebensalters eine ausgesprochene Komorbidität zu beobachten ist. Unter anderem sind Störungen der Nierenfunktion, z.B. als Ausdruck eines kardioresalen Syndroms, zu beobachten. Dieses führt unter den Betroffenen zu einer deutlich erhöhten Mortalität. Vorangegangene Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass die definitive Therapie einer Aortenklappenstenose durch minimalinvasiven Klappenersatz die Nierenfunktion verbessern konnte. Dabei wurden die Auswirkungen der Nierenfunktionsverbesserung nach TAVI auf das Überleben noch nicht untersucht bzw. publiziert.

In der vorgelegten und unter dem Titel „Improvement of renal function after transcatheter aortic valve replacement and its impact on survival“ (Kylies et al., 2021) veröffentlichten Arbeit wurden 466 Patienten untersucht, welche sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, einem transfemorale Aortenklappenersatz unterzogen. Mithilfe eines Propensity Scorings wurde das Patientenkollektiv anhand unabhängiger Merkmale hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Nierenfunktionsverbesserung (renal improvement / RI) in Quintilen unterteilt. Der Einfluss besagter Funktionsverbesserung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte durch ein Cox-Regressionsmodell aufgezeigt werden.

Dabei wiesen die RI aus dem 5. Quintil, welches die höchste Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung der Nierenfunktion zu erreichen repräsentiert, eine signifikant verbesserte Überlebenszeit gegenüber den non-RI auf. Zusätzlich wurden außerhalb des Propensity Scorings Subgruppen nach NYHA-Stadium und NT-proBNP-Konzentration im Plasma gebildet und hinsichtlich der Überlebenszeit von nierenfunktions-verbesserten und nicht-verbesserten Studienteilnehmern untersucht. Hierbei zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikant verbessertes Überleben bei eingetretener Verbesserung der Nierenfunktion.

Der Effekt von RI auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde im Cox-Modell mit einer hazard ratio von 6,761 berechnet (KI = 1,328 – 34,426). Dabei muss betont werden, dass durch die Stratifizierung in Quintile zur Verringerung der Varianz bei kleinen Datensätzen das Risiko für eine Bias in Kauf genommen wurde.

6. Literaturverzeichnis

- Bach, D. S., Siao, D., Girard, S. E., Duvernoy, C., McCallister, B. D., Jr. & Gualano, S. K. 2009. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2(6), pp 533-9.
- Bagur, R., Webb, J. G., Nietlispach, F., Dumont, E., De Larochelliere, R., Doyle, D., Masson, J. B., Gutierrez, M. J., Clavel, M. A., Bertrand, O. F., Pibarot, P. & Rodes-Cabau, J. 2010. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 31(7), pp 865-74.
- Beattie, J. N., Soman, S. S., Sandberg, K. R., Yee, J., Borzak, S., Garg, M. & McCullough, P. A. 2001. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis*, 37(6), pp 1191-200.
- Beldhuis, I. E., Myhre, P. L., Claggett, B., Damman, K., Fang, J. C., Lewis, E. F., O'Meara, E., Pitt, B., Shah, S. J., Voors, A. A., Pfeffer, M. A., Solomon, S. D. & Desai, A. S. 2019. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients With HFpEF and Chronic Kidney Disease. *JACC Heart Fail*, 7(1), pp 25-32.
- Bennett, J. A., Riegel, B., Bittner, V. & Nichols, J. 2002. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung*, 31(4), pp 262-70.
- Bergler-Klein, J., Klaar, U., Heger, M., Rosenhek, R., Mundigler, G., Gabriel, H., Binder, T., Pacher, R., Maurer, G. & Baumgartner, H. 2004. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*, 109(19), pp 2302-8.
- Biomarkers-Definitions-Working-Group. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), pp 89-95.
- Bruce, R. J., Djamali, A., Shinki, K., Michel, S. J., Fine, J. P. & Pozniak, M. A. 2009. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*, 192(3), pp 711-8.
- Carabello, B. A. & Paulus, W. J. 2009. Aortic stenosis. *Lancet*, 373(9667), pp 956-66.
- Chertow, G. M., Burke, S. K. & Raggi, P. 2002. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62(1), pp 245-52.
- Chertow, G. M., Lazarus, J. M., Christiansen, C. L., Cook, E. F., Hammermeister, K. E., Grover, F. & Daley, J. 1997. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*, 95(4), pp 878-84.

- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Jr. & Roccella, E. J. 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), pp 1206-52.
- Clavel, M. A., Malouf, J., Michelena, H. I., Suri, R. M., Jaffe, A. S., Mahoney, D. W. & Enriquez-Sarano, M. 2014. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*, 63(19), pp 2016-25.
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F. & Leon, M. B. 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106(24), pp 3006-8.
- Dörner, K. 2013. *Klinische Chemie und Hämatologie*, 8., Stuttgart, New York: Thieme.
- Dweck, M. R., Boon, N. A. & Newby, D. E. 2012. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 60(19), pp 1854-63.
- Felker, G. M., Lee, K. L., Bull, D. A., Redfield, M. M., Stevenson, L. W., Goldsmith, S. R., LeWinter, M. M., Deswal, A., Rouleau, J. L., Ofili, E. O., Anstrom, K. J., Hernandez, A. F., McNulty, S. E., Velazquez, E. J., Kfoury, A. G., Chen, H. H., Givertz, M. M., Semigran, M. J., Bart, B. A., Mascette, A. M., Braunwald, E., O'Connor, C. M. & Network, N. H. F. C. R. 2011. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 364(9), pp 797-805.
- Friedman, A. N., Bostom, A. G., Selhub, J., Levey, A. S. & Rosenberg, I. H. 2001. The Kidney and Homocysteine Metabolism. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(10), pp 2181-2189.
- Hundae, A. & McCullough, P. A. 2014. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes. *Nephron Clin Pract*, 127(1-4), pp 106-12.
- Inker, L. A., Astor, B. C., Fox, C. H., Isakova, T., Lash, J. P., Peralta, C. A., Kurella Tamura, M. & Feldman, H. I. 2014. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(5), pp 713-735.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T. P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H. J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L. & Zembala, M. 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 33(19), pp 2451-96.

- Kim, H. & Lee, J. H. 2018. Emergency transcatheter aortic valve replacement for a patient with decompensated severe aortic stenosis accompanied by cardiorenal syndrome: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*, 18(1), pp 55.
- Kim, K. E., Onesti, G., Ramirez, O., Brest, A. N. & Swartz, C. 1969. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *British Medical Journal*, 4(5674), pp 11-14.
- Kliuk-Ben Bassat, O., Finkelstein, A., Bazan, S., Halkin, A., Herz, I., Salzer Gotler, D., Ravid, D., Hakakian, O., Keren, G., Banai, S. & Arbel, Y. 2018. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation and mortality risk-long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*.
- Krijnen, P., van Jaarsveld, B. C., Steyerberg, E. W., Man in 't Veld, A. J., Schalekamp, M. A. & Habbema, J. D. 1998. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med*, 129(9), pp 705-11.
- Kuss, O., Blettner, M. & Böhmermann, J. 2016. Propensity Score – eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. *Dtsch Arztebl International*, 113(35-36), pp 597-603.
- Kyries, D., Freitag-Wolf, S., Fulisch, F., Seoudy, H., Kuhn, C., Kihm, L. P., Pühler, T., Lutter, G., Dempfle, A., Frey, N., Feldkamp, T. & Frank, D. 2021. Improvement of renal function after transcatheter aortic valve replacement and its impact on survival. *BMC Nephrology*, 22(1), pp 77.
- Lindroos, M., Kupari, M., Heikkilä, J. & Tilvis, R. 1993. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 21(5), pp 1220-5.
- Lubas, A., Ryzek, R., Kade, G. & Niemczyk, S. 2015. Renal perfusion index reflects cardiac systolic function in chronic cardio-renal syndrome. *Med Sci Monit*, 21(1089-96).
- McCullough, P. A. 2002. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med*, 3(2), pp 71-6.
- McCullough, P. A., Soman, S. S., Shah, S. S., Smith, S. T., Marks, K. R., Yee, J. & Borzak, S. 2000. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol*, 36(3), pp 679-84.
- Melenovsky, V., Cervenka, L., Viklicky, O., Franekova, J., Havlenova, T., Behounek, M., Chmel, M. & Petrak, J. 2018. Kidney Response to Heart Failure: Proteomic Analysis of Cardiorenal Syndrome. *Kidney Blood Press Res*, 43(5), pp 1437-1450.
- Mohr, F. W., Holzhey, D., Möllmann, H., Beckmann, A., Veit, C., Figulla, H. R., Cremer, J., Kuck, K.-H., Lange, R., Zahn, R., Sack, S., Schuler, G., Walther, T., Beyersdorf, F., Böhm, M., Heusch, G., Funkat, A.-K., Meinertz, T., Neumann, T., Papoutsis, K., Schneider, S., Welz, A., Hamm, C. W. & Böck, G. E. 2014. The German Aortic

- Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 46(5), pp 808-816.
- Nashef, S. A., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R. & Lockowandt, U. 2012. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41(4), pp 734-44; discussion 744-5.
- Newhouse, J. H., Kho, D., Rao, Q. A. & Starren, J. 2008. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*, 191(2), pp 376-82.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G. & Enriquez-Sarano, M. 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368(9540), pp 1005-1011.
- Oury, C., Nchimi, A., Lancellotti, P. & Bergler-Klein, J. 2018. Can Blood Biomarkers Help Predicting Outcome in Transcatheter Aortic Valve Implantation? *Front Cardiovasc Med*, 5(31).
- Parfey, P. B., B 2009. *Clinical Epidemiology - Practice and Methods*, 1: Humana Press.
- Pawade, T., Clavel, M. A., Tribouilloy, C., Dreyfus, J., Mathieu, T., Tastet, L., Renard, C., Gun, M., Jenkins, W. S. A., Macron, L., Sechrist, J. W., Lacomis, J. M., Nguyen, V., Galian Gay, L., Cuéllar Calabria, H., Ntalas, I., Cartledge, T. R. G., Prendergast, B., Rajani, R., Evangelista, A., Cavalcante, J. L., Newby, D. E., Pibarot, P., Messika Zeitoun, D. & Dweck, M. R. 2018. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11(3), pp e007146.
- Pawade, T., Sheth, T., Guzzetti, E., Dweck, M. R. & Clavel, M. A. 2019. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12(9), pp 1835-1848.
- Piazza, N., Wenaweser, P., van Gameren, M., Pilgrim, T., Tzikas, A., Otten, A., Nuis, R., Onuma, Y., Cheng, J. M., Kappetein, A. P., Boersma, E., Juni, P., de Jaegere, P., Windecker, S. & Serruys, P. W. 2010. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J*, 159(2), pp 323-9.
- Ribeiro, H. B., Urena, M., Le Ven, F., Nombela-Franco, L., Allende, R., Clavel, M. A., Dahou, A., Cote, M., Laflamme, J., Laflamme, L., DeLarochelliere, H., DeLarochelliere, R., Doyle, D., Dumont, E., Bergeron, S., Pibarot, P. & Rodes-Cabau, J. 2014. Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 113(5), pp 851-9.
- Roques, F., Michel, P., Goldstone, A. R. & Nashef, S. A. 2003. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 24(9), pp 881-2.

- Rosenbaum, P. R. & Rubin, D. B. 1983. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1), pp 41-55.
- Rovin, B. H. A., S. G.; Barratt, J.; 2021. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*, 100(4s), pp S1-s276.
- Schwenger, V., Remppis, B. A., Westenfeld, R., Weinreich, T., Brunkhorst, R., Schieren, G., Krumme, B., Haller, H., Schmieder, R., Schlieper, G., Frye, B., Hoppe, U. C., Hoyer, J., Keller, T., Blumenstein, M., Schunkert, H., Mahfoud, F. & Rump, L. C. 2014. [Dialysis and ultrafiltration therapy in patients with cardio-renal syndrome: recommendations of the working group "heart-kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139(7), pp e1-8.
- Seferovic, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., Anker, S. D., Rosano, G., Bauersachs, J., Paulus, W. J., Komajda, M., Cosentino, F., de Boer, R. A., Farmakis, D., Doehner, W., Lambrinou, E., Lopatin, Y., Piepoli, M. F., Theodorakis, M. J., Wiggers, H., Lekakis, J., Mebazaa, A., Mamas, M. A., Tschope, C., Hoes, A. W., Seferovic, J. P., Logue, J., McDonagh, T., Riley, J. P., Milinkovic, I., Polovina, M., van Veldhuisen, D. J., Lainscak, M., Maggioni, A. P., Ruschitzka, F. & McMurray, J. J. V. 2018. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 20(5), pp 853-872.
- Shahian, D. M., O'Brien, S. M., Filardo, G., Ferraris, V. A., Haan, C. K., Rich, J. B., Normand, S. L., DeLong, E. R., Shewan, C. M., Dokholyan, R. S., Peterson, E. D., Edwards, F. H., Anderson, R. P. & Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task, F. 2009. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 88(1 Suppl), pp S2-22.
- Sica, D. 2002. The implications of renal impairment among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*, 14 Suppl B(30b-37b).
- Silverberg, D. S., Wexler, D., Sheps, D., Blum, M., Keren, G., Baruch, R., Schwartz, D., Yachnin, T., Steinbruch, S., Shapira, I., Laniado, S. & Iaina, A. 2001. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 37(7), pp 1775-80.
- Sinning, J. M., Ghanem, A., Steinhäuser, H., Adenauer, V., Hammerstingl, C., Nickenig, G. & Werner, N. 2010. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 3(11), pp 1141-9.
- Starr, A., McCord, C. W., Wood, J., Herr, R. & Edwards, M. L. 1964. Surgery for Multiple Valve Disease. *Annals of Surgery*, 160(4), pp 596-613.

- Stewart, B. F., Siscovick, D., Lind, B. K., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Smith, V. E., Kitzman, D. W. & Otto, C. M. 1997. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 29(3), pp 630-4.
- Tastet, L., Tribouilloy, C., Maréchaux, S., Vollema, E. M., Delgado, V., Salaun, E., Shen, M., Capoulade, R., Clavel, M. A., Arsenault, M., Bédard, É., Bernier, M., Beaudoin, J., Narula, J., Lancellotti, P., Bax, J. J., Gèneux, P. & Pibarot, P. 2019. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 74(4), pp 550-563.
- Tonelli, M., Wiebe, N., Culleton, B., House, A., Rabbat, C., Fok, M., McAlister, F. & Garg, A. X. 2006. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 17(7), pp 2034-47.
- Tuffier, T. 1913. L'état actuel de la chirurgie intrathoracique, Tr. *Internat. Cong. Med*, 249.
- Ueshima, D., Fovino, L. N., D'Amico, G., Brener, S. J., Esposito, G. & Tarantini, G. 2019. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low- and intermediate-risk patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv Ther*, 34(3), pp 216-225.
- Umana, E., Ahmed, W. & Alpert, M. A. 2003. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*, 325(4), pp 237-42.
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B. & Schutte, A. E. 2020. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), pp 1334-1357.
- Vahanian, A., Alfieri, O. R., Al-Attar, N., Antunes, M. J., Bax, J., Cormier, B., Cribier, A., De Jaegere, P., Fournial, G., Kappetein, A. P., Kovac, J., Ludgate, S., Maisano, F., Moat, N., Mohr, F. W., Nataf, P., Pierard, L., Pomar, J. L., Schofer, J., Tornos, P., Tuzcu, M., van Hout, B., von Segesser, L. K. & Walther, T. 2008. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 34(1), pp 1-8.
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sádaba, J. R., Tribouilloy, C., Wojakowski, W. & Group, E. E. S. D. 2021. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*.

- Varadarajan, P., Kapoor, N., Bansal, R. C. & Pai, R. G. 2006. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*, 82(6), pp 2111-5.
- Voigtlander, L., Schewel, J., Martin, J., Schewel, D., Frerker, C., Wohlmuth, P., Thielsen, T., Kuck, K. H. & Schafer, U. 2015. Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. *Int J Cardiol*, 178(275-81).
- Wilcoxon, F. 1945. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), pp 80-83.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, R. E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V., Desormais, I. & Group, E. S. D. 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), pp 3021-3104.
- Zhou, Q., Ye, Z. J., Su, Y., Zhang, J. C. & Shi, H. Z. 2010. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart*, 96(15), pp 1207.
- Zipes, D. P. & Braunwald, E. 2005. *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*, 7th, Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders.

7. Anhang



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ Campus Kiel
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Direktor: Prof. Dr. N. Frey
Zufahrt und Lieferanschrift:
Schittenhelmstr. 12, 24105 Kiel
Ansprechpartner: Dr. M. Lutz
Tel.: 0431 / 597 - 1440
Fax: 0431 / 597 - 1470
E-Mail: public@cardio.uni-kiel.de
Internet: www.uk-sh.de

Patienteninformation

Titel der Studie:

„Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

nach Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes haben Sie ein sogenanntes informationelles Selbstbestimmungsrecht. Das bedeutet für die Medizin, daß wir wissenschaftliche Untersuchungen an körpereigenem Material nur durchführen dürfen, wenn Sie damit einverstanden sind und wenn wir Sie vorher darüber aufgeklärt haben. Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und der Entwicklung neuer Therapien und werden zum Nutzen von Patienten durchgeführt, auch wenn Sie im Einzelfall persönlich keinen Vorteil davon haben.

Bei Ihnen wurde eine Herzmuskelerkrankung, zum Teil verbunden mit einer Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) festgestellt. Um den jeweiligen Einsatz von diagnostischen Hilfsmitteln und therapeutischen Maßnahmen optimal steuern zu können, ist es notwendig, den Schweregrad dieser Erkrankung sicher und genau festlegen zu können. Außerdem ist es nötig, die Erkrankung auch in sehr frühen Stadien feststellen zu können, um rechtzeitig mit der Therapie zu beginnen.

Art und Ziele der Studie:

Zur Abklärung einer Herzerkrankung bzw. Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) gibt es bereits mehrere Möglichkeiten. Neben der genauen Erfragung Ihrer Beschwerden und der körperlichen Untersuchung gibt uns die Echokardiographie (Herzultraschall) wesentliche Informationen. Außerdem kann mittels Kernspintomographie (MRT-Untersuchung) und Herzkatheteruntersuchung, ggf. mit Gewebeprobeentnahme das Stadium der Herzmuskelschwäche ermittelt werden und es kann oftmals auf die zugrunde liegende Ursache geschlossen werden.

Unser Ziel ist es, einerseits genetische Veranlagungen zu finden, die eine Herzerkrankung hervorrufen können. Andererseits sollen mit einfachen, für den Patienten nicht belastenden Methoden, wie eine

1/3

Abb. 10 Patientenaufklärung

Patienteninformation zum Forschungsvorhaben „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

Bestimmung von Blutwerten die Diagnose bzw. Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung erleichtert werden. Außerdem kann die Verknüpfung genetischer und molekularbiologischer Daten helfen, die Ursache der Herzmuskelschwäche besser zu verstehen und damit Patienten, die ein hohes Risiko haben eine Herzmuskelschwäche zu entwickeln, früher zu identifizieren und behandeln zu können.

Ablauf der Studie:

Mit der Erbinformation (DNA), die aus Ihren Blutzellen gewonnen wird, führen wir eine genetische Analyse. Hierbei wird nach bestimmten Veränderungen gesucht, die auch bei anderen Personen mit derselben Erkrankung vorkommen und damit ursächlich für die Erkrankung sein könnten. Hierzu wird Ihnen einmalig 10 ml Blut entnommen.

Zur Erforschung metabolischer Profile werden zusätzlich 20 ml Blut und eine Urinprobe entnommen. Diese Materialien werden dann auf Stoffwechselprodukte, bzw. Botenstoffe untersucht, die im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung stehen.

Bei einem Teil der Patienten planen wir ein bis zwei weitere Visiten mit Abnahme von Blut- und Urinproben im Abstand von ½ - 1 Jahr.

Zeitlicher Aufwand für die Studie

Der Zeitaufwand für die Teilnahme beträgt in etwa 15 Minuten. Im Falle von sich anschließenden Visiten beträgt der Zeitaufwand für eine Visite in etwa ½ Stunde.

Unerwünschte Wirkungen, Risiken:

Gravierende Risiken sind durch die Blutentnahme oder die entnommene Blutmenge nicht zu erwarten. Gelegentlich kann es an der Einstichstelle zu einer kleinen Einblutung und einem Bluterguss kommen. Auch ein Blutdruckabfall während der Blutabnahme ist denkbar. Risiken wie Infektionen, Gerinnselbildung (Thrombosierung) oder Nervenverletzungen sind sehr selten und bei geschultem Personal so gut wie ausgeschlossen.

Untersuchung von Blutproben und Urinproben, Nutzungsübertragung

Mit Ihrer Unterschrift übertragen Sie die Nutzungsrechte der pseudonymisierten Probe (Blutprobe bzw. Urinprobe) an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Die Messung der Metaboliten aus Blut und Urin wird z. T. über weitere Speziallabore und der Firma Metanomics in Berlin erfolgen. Die Weitergabe der Blutproben und Urinproben erfolgt in pseudonymisierter Form. Das heißt, dass es für die untersuchende Stelle in diesem Fall unmöglich ist, ihre personenbezogenen Daten mit der jeweiligen Blut- oder Urinprobe in Verbindung zu bringen, Wir untersuchen Persönlichkeitsmerkmale und Gene, die für Ihre Krankheit von Bedeutung sein können. Sie haben jederzeit, solange die Proben noch nicht verarbeitet sind, die Möglichkeit, Ihre Proben zurückzufordern und deren Vernichtung zu veranlassen. Ebenso werden auf Ihren Wunsch Ihre personenbezogenen Daten aus der Datenbank gelöscht.

Patienteninformation zum Forschungsvorhaben „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

Wirtschaftliche Aspekte

Im Rahmen der Studienteilnahme erhalten Sie kein Honorar. Sie können jedoch indirekt über einen möglichen Nutzen für die Allgemeinheit profitieren. Alle aus dieser Studie hervorgehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und der damit möglicherweise verbundene wirtschaftliche Nutzen, wie beispielsweise die Entwicklung neuer Konzepte, Diagnostika oder Medikamente, verbleiben in Übereinstimmung mit der beiliegenden Einverständniserklärung bei den Partnern der Forschungskooperation.

Ethikvotum

Das Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein ethisch geprüft und zustimmend bewertet.

Freiwilligkeit der Teilnahme, Rücktrittsrecht ohne nachteilige Folgen:

Die Teilnahme an dieser Studie/Untersuchung ist für Sie als Patient/in freiwillig. Sie ist Ihre persönliche Entscheidung und hat keinen Einfluss auf Ihre weitere klinische Behandlung, die aufgrund Ihrer Krankheit notwendig ist. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung, widerrufen. Falls Sie mit einer Teilnahme einverstanden sind, bitten wir Sie, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Die Unterzeichnung dieser Einverständniserklärung beeinträchtigt nicht Ihre normalen Rechte. Hinsichtlich des Versicherungsschutzes werden Sie vorsorglich darauf hingewiesen, dass Sie für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei Ihnen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie auftreten, ohne dass den Arzt oder seine Erfüllungsgehilfen (z. B. Mitarbeiter) ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft (z. B. auch für Wegeunfälle), nicht versichert sind.

Datenschutz (personenbezogene Daten):

Ihre Daten werden vertraulich behandelt. Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG). Im Rahmen dieser Studie werden Ihre Daten kodiert, d. h. die persönlichen Daten wie z. B. Ihr Name oder Ihre Adresse werden strikt von den Untersuchungsdaten (Krankengeschichte, Labordaten) getrennt. Durch diese Kodierung wird im Rahmen der wissenschaftlichen Auswertung kein Unbefugter Ihre persönlichen Daten erhalten. Blutproben und Urinproben werden z. T. durch andere Speziallabors bearbeitet. Die Proben werden pseudonymisiert weitergegeben. Eine Zuordnung der Proben zu Ihrer Person ist nur dem Studienarzt des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein möglich. Die Zuordnung wird entsprechend den gesetzlichen Vorschriften für medizinische Daten und der ärztlichen Schweigepflicht unter keinen Umständen an andere Personen weitergegeben. Bei Rücktritt wird bereits gewonnenes Datenmaterial oder Blut vernichtet, es sei denn, Sie stimmen zu, dass Sie trotz Ihres Rücktritts mit der Auswertung des Materials einverstanden sind. Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

Einverständniserklärung zum Forschungsvorhaben „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

Zutreffendes bitte ankreuzen:

Schriftliche/mündliche Aufklärung

- ☐ Ich bin über Sinn, Bedeutung und Verlauf der Studie sowie über mögliche Belastungen und Risiken anhand der schriftlichen Patienten-/Probanden-Information, die ich erhalten habe und durch Herrn/Frau _____ aufgeklärt worden.
- ☐ Ich weiß, dass die Blutentnahme und die erhobenen Daten ausschließlich der wissenschaftlich-medizinischen Forschung dienen. Die Ergebnisse dieser Forschung können jedoch dazu führen, dass neue Diagnostika bzw. Therapeutika entwickelt werden, die dann auch mir selbst nutzen könnten. Im Rahmen der Entwicklung neuer Diagnostika kann eine wirtschaftliche Nutzung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Für mich als Einzelperson entsteht kein Eigentumsrecht an den Ergebnissen.

Freiwilligkeit der Teilnahme/Widerrufsrecht

- ☐ Ich stimme der Teilnahme an der oben genannten Studie freiwillig zu. Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit und ohne Begründung und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung widerrufen kann. Bei Rücktritt von der Studie bin ich mit der Auswertung des schon gewonnenen Materials und der schon vorhandenen Daten einverstanden.
- ☐ JA ☐ NEIN

Zustimmung zu Datenaufzeichnung und Probenaufbewahrung und -versand

- ☐ Ich stimme einer pseudonymisierten Aufzeichnung und Auswertung meiner in der Studie erhobenen Daten zu. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen. Ich bin einverstanden, dass der Austausch meiner persönlichen Daten im Rahmen wissenschaftlicher Kooperationen in pseudonymisierter Form erfolgen wird.
- ☐ Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben pseudonymisiert auch für zukünftige Forschung/Fragestellungen (z.B. neue Therapieansätze), die im Zusammenhang mit meiner Erkrankung stehen, genutzt werden können.
- ☐ JA ☐ NEIN

Abb. 11 Einwilligungserklärung

Einverständniserklärung zum Forschungsvorhaben „Genetische Risikofaktoren und metabolomische Signaturen bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie“

- ☐ Sollte bei mir eine Verlaufsbeobachtung aus wissenschaftlicher Sicht sinnvoll sein, bin ich damit einverstanden im Abstand von ca. 1 Jahr erneut kontaktiert zu werden.
- ☐ JA ☐ NEIN
- ☐ wenn aus den Forschungsarbeiten für mich klinisch relevante Ergebnisse entstehen, möchte ich davon in Kenntnis gesetzt werden.
- ☐ JA ☐ NEIN

Ort, Datum: _____

Unterschrift Patient

Unterschrift Aufklärender

Patientenaufkleber:

Name:
Vorname:
Geb.-Datum: