

Universität
Rostock



Traditio et Innovatio

Aus der Abteilung für Kardiologie der Klinik für Innere Medizin
der Universität Rostock

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Hüseyin Ince

**Klinisches Outcome nach interventioneller Edge-to-Edge-
Rekonstruktion der Mitralklappe bei Hochrisikopatienten mit
multiplen kardiovaskulären Eingriffen**

Inauguraldissertation zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von:

Neris San Albayrak

geb. am 02.10.1990 in Istanbul/Türkei

Rostock, 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Kardiologie der Klinik für Innere Medizin

2. Gutachter: Prof Dr. med. Pascal M. Dohmen, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Norman Mangner, Universitätsmedizin Dresden, Klinik für Innere Medizin und Kardiologie

Datum der Einreichung: 07.04.2021

Datum der Verteidigung: 14.12.2021

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
1.1 MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ	6
1.1.1. DEFINITION DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ	6
1.1.2 EPIDEMIOLOGIE	6
1.1.3 ANATOMIE	6
1.1.4 ÄTIOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE UND KLASSIFIKATION	7
1.1.5 KLINISCHE MANIFESTATION	9
1.2. THERAPIEMÖGLICHKEITEN	9
1.2.1 THERAPIE DER PRIMÄREN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ	9
1.2.2 THERAPIE DER SEKUNDÄREN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ ...	11
1.2.3 MITRACLIP-VERFAHREN	13
1.3 ZIELSTELLUNG	15
2. STUDIENDESIGN UND METHODIK	16
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	16
2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE MITRACLIP-IMPLANTATION	16
2.3 BASELINEDATEN VOR MITRACLIP-IMPLANTATION	16
2.3.1 EUROSCORE	17
2.3.2 STS-SCORE	18
2.3.3 NYHA-KLASSIFIKATION	17
2.3.4 ECHOKARDIOGRAFISCHE AUSWERTUNG	20
2.4 FOLLOW-UP	22
2.4.1 MVARC-ENDPUNKTE	22
2.5 DRG-KOSTENSCHÄTZUNG	23

2.6 STATISTIK.....	23
3 ERGEBNISSE.....	24
3.1 AUSGANGSWERTE DES PATIENTENKOLLEKTIVS	24
3.1.1 BASELINE-CHARAKTERISTIKA	24
3.1.2 KARDIOVASKULÄRE EINGRIFFE VOR MITRACLIP	26
3.1.3 ECHOKARDIOGRAFISCHE PARAMETER	27
3.2 INTERVENTIONS DATEN.....	28
3.3 POSTPROZEDURALE ERGEBNISSE	29
3.3.1 KOMPLIKATIONEN.....	29
3.3.2 MVARC-ENDPUNKTE BEI ENTLASSUNG	30
3.4 FOLLOW-UP	32
3.4.1 MORTALITÄT, MACCE UND KARDIALE DEKOMPENSATION	32
3.4.2 NYHA-STADIUM	33
3.4.3 ECHOKARDIOGRAFISCHE PARAMETER	33
3.4.4 MVARC KRITERIEN IM FOLLOW-UP	34
3.4.5 LABORCHEMISCHE PARAMETER	34
3.4.6 KARDIOVASKULÄRE INTERVENTIONEN UND OPERATIONEN	35
3.5 KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSANALYSE	37
3.6 PRÄDIKTOREN FÜR DAS LANGZEITÜBERLEBEN	40
4 DISKUSSION	43
4.1 EINLEITUNG.....	43
4.2 BISHERIGER STAND DER LITERATUR	44
4.3 VERGLEICH DER BASELINE-CHARAKTERISTIKA.....	47
4.4 KOMORBIDITÄTEN.....	48

4.5 BEWERTUNG DER VORANGEGANGENEN EINGRIFFE	48
4.6 MEDIKATION	49
4.7 INTERVENTIONSERGEBNISSE	49
4.8 KOMPLIKATIONEN.....	51
4.9 FOLLOW-UP-ERGEBNISSE.....	52
4.9.1 MORTALITÄT UND RE-HOSPITALISATION	52
4.9.2 RE-INTERVENTION	54
4.9.3 IATROGENER SEPTUMDEFEKT (IASD) NACH MITRACLIP	59
4.9.4 ECHOKARDIOGRAFISCHE PARAMETER UND NYHA-STADIUM.....	61
4.10 PRÄDIKTOREN FÜR DAS LANGZEITÜBERLEBEN	63
4.10.1 LABORCHEMISCHE PRÄDIKTOREN	63
4.10.2 ECHOKARDIOGRAFISCHE PRÄDIKTOREN	66
4.10.3 VOREINGRIFFE ALS PRÄDIKTOR.....	69
4.10.4 GESAMTKOSTEN ALS PRÄDIKTOR.....	70
5 LIMITATIONEN DER STUDIE	71
6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	72
7 THESEN	75
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	75
9 TABELLENVERZEICHNIS	77
10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	78
11 LITERATURVERZEICHNIS	81
12 CURRICULUM VITAE	89
13 DANKSAGUNG	90
14 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	91

1. EINLEITUNG

1.1 MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ

1.1.1. DEFINITION DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit bzw. Undichtigkeit der Mitralklappe, die während der Systole zu einem Rückfluss von Blut (Regurgitation) aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof führt. Diese kann sowohl durch strukturelle Defekte der Mitralklappensegel als auch durch Veränderungen im Bereich des Klappenanulus, des sog. subvalvulären Apparates (*Chordae tendineae* und Papillarmuskeln) sowie des linken Ventrikels hervorgerufen werden. [1]

1.1.2 EPIDEMIOLOGIE

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt nach der Aortenklappenstenose den zweithäufigsten Herzklappenfehler in westlichen Ländern mit einer Inzidenz von 2 % pro Jahr dar. [2] In den Industrienationen stieg die Prävalenz besonders bei den über 75-jährigen Patientinnen und Patienten auf 10 % an. [3]

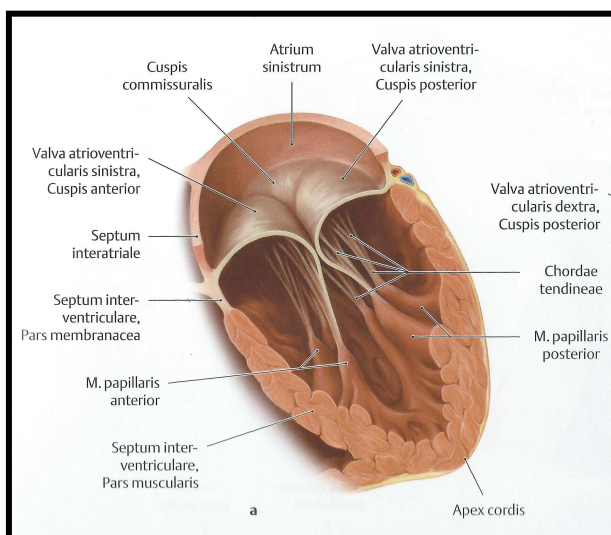
Aufgrund ihrer zunehmenden Inzidenz bei steigender Lebenserwartung, der klinisch assoziierten Herzinsuffizienz und der daraus resultierenden Mortalität hat die Mitralklappeninsuffizienz in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. [4] Bemerkenswert ist, dass eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz mit einem dreifach erhöhten Herzinsuffizienzrisiko sowie einem um fast 50 % erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist. [4]

1.1.3 ANATOMIE

Die Mitralklappe (*Valva atrioventricularis sinistra*) trennt den linken Vorhof von der linken Herzkammer. Die Mitralklappe setzt sich aus vier Hauptkomponenten zusammen: Mitralanulus (Mitralring), Mitralsegel und Papillarmuskeln mit den *Chordae tendineae* (Sehnenfäden). [5] Das vordere (AML) und das hintere (PML) Klappensegel sind an einem kompakten, fibrösen Mitralring befestigt und werden von Sehnenfäden (*Chordae tendineae*) mit Papillarmuskeln verbunden, die an den Wänden der linken Herzkammer

ansetzen (siehe Abbildung 1). [6, 7] Die Segel der Mitralklappe werden in je drei Segmente unterteilt (ausgehend von der anterolateralen zur posteromedialen Kommissur): in A1–A3 (vorderes Segel) und in P1–P3 (hinteres Segel).

Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe [8]



Die *Chordae tendineae* verhindern einen Prolaps der Segel in den linken Vorhof während der Systole, sodass die Klappe sich nach der Füllungsphase des Ventrikels schließen kann. [8] Demzufolge kommt es zu einem adäquaten Druckaufbau im linken Ventrikel und zum Auswurf des Blutes in den Kreislauf durch die Aortenklappe.

1.1.4 ÄTIOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE UND KLASSIFIKATION

Sobald es zu Funktionsstörungen in den oben genannten Komponenten kommt, kann dies zu verschiedenen Pathologien führen. Eine Folge ist der Rückfluss von Blut (Regurgitation) vom Ventrikel zurück in den Vorhof während der Systole. Dies wird als Mitralklappeninsuffizienz bezeichnet.

Die Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz anhand ihrer Ätiologie und Pathophysiologie spielt eine essenzielle Rolle bei der Therapieentscheidung. Die Einteilung kann unter verschiedenen Aspekten erfolgen und orientiert sich zum einen an den Ursachen (z. B. ischämisch oder nichtischämisch), an den Mechanismen und am zeitlichen Verlauf (siehe Abbildung 2). [9] Die akute Mitralklappeninsuffizienz ist seltener als die chronische und tritt am häufigsten als Folge von rasch progredienten destruirenden Prozessen im Rahmen einer Endokarditis, einer akuten Myokardischämie oder eines akuten Thoraxtraumas mit Beteiligung des Klappenapparats auf. [9, 10]

Ätiologisch wird die chronische Mitralklappeninsuffizienz grob in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Der primären Mitralklappeninsuffizienz liegen Erkrankungen der Mitralklappe und des Mitralklappenhalteapparats zugrunde, wohingegen bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz die Mitralklappe morphologisch intakt ist. [9] Im Verlauf der Erkrankung kann es auch bei einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz zu strukturellen Veränderungen des Mitralklappenapparats kommen, z. B. zu Sklerosierung am Klappenring. [11]

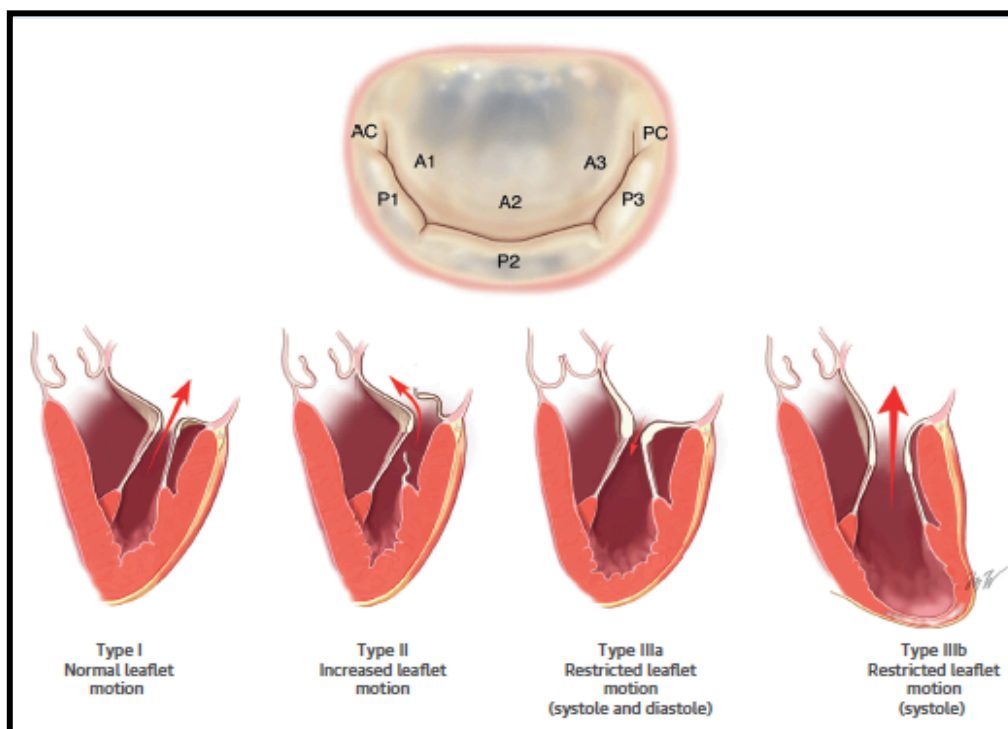
Abbildung 2: Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz [10]

	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I ^a	Typ II ^b	Typ IIIa ^c	Typ I ^a /Typ IIIb ^c
Nicht-ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z. B. „cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
Ischämisch	–	Rupturierter Papillarmuskel	Funktionelle Ischämie	

^aNormale Segelbewegung, ^bexzessive Segelbewegung, ^crestriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole.

Die Mitralklappeninsuffizienz wird nach Carpentier et al. anhand der Mechanismen ihrer Entstehung und der Beweglichkeit der Mitralklappensegel in normal (Typ 1), exzessiv (Typ 2) und restriktiv (Typ 3) unterteilt (siehe Abbildung 3). [12]

Abbildung 3: Pathologien der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier [77]



Die drei Typen können inhaltlich folgendermaßen abgegrenzt werden:

- Typ I: normale Bewegung der Klappensegel, z. B. bei Klappenperforation durch Endokarditis;
- Typ II: exzessive Bewegungen, z. B. bei rupturierten *Chordae tendineae* oder Papillarmuskelabriss;
- Typ III: restriktive Bewegungen; IIIa – diastolische Restriktion, z. B. bei rheumatischem Fieber, iatrogen nach Bestrahlung oder inflammatorisch; IIIb – systolische Restriktion, bei funktioneller Erkrankung, z. B. Kardiomyopathie, Myokarditis oder andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion.

1.1.4 KLINISCHE MANIFESTATION

Eine leichte bis mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz ist oft asymptomatisch und stellt keinen Interventionsbedarf dar, denn eine Regurgitationsfraktion von weniger als 40 % kann initial durch Erhöhung der Ejektionsfraktion kompensiert werden. [13] Bei chronischen Verläufen kann eine assoziierte Symptomatik mit einer Latenz von sechs bis zehn Jahren auftreten. [14] Die zunehmende Volumenbelastung führt im weiteren Verlauf zur Linksherzinsuffizienz, die sich in Form von Belastungsdyspnoe (NYHA II-IV), Lungenödemen, Müdigkeit und Gewichtszunahmen mit Ödembildung äußern kann. [10] Außerdem kommt es in vielen Fällen aufgrund der Vorhofdilatation zu Vorhofflimmern, wodurch akut weitere Dekompensationsereignisse ausgelöst werden können.

1.2. THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Zur Behandlung der chronischen Mitralklappeninsuffizienz steht eine Vielzahl therapeutischer Optionen zur Verfügung, deren Einsatz sich an der Ätiologie orientiert.

1.2.1 THERAPIE DER PRIMÄREN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ

Medikamentös

Laut Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird ein chirurgisches bzw. interventionelles Vorgehen nur bei symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz empfohlen. [15] Bei der primären Mitralklappeninsuffizienz ohne weitere Risikofaktoren wie eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) existiert keine valide Studienlage hinsichtlich der medikamentösen Therapiestrategie. Bei reduzierter LVEF ist

die Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern/AT1-Rezeptorantagonisten zu empfehlen (ACE: *angiotensin converting enzyme*; AT1: Angiotensin I). Außerdem kann eine symptomatische Therapie mit Diuretika in Erwägung gezogen werden. Begleiterkrankungen wie koronare Herzerkrankungen und arterielle Hypertonien sind ebenfalls leitliniengerecht zu behandeln. [10, 15]

Operativ

Bei der Behandlung einer hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz stellt die operative Versorgung den Goldstandard dar. Chirurgisch kann die Mitralklappe entweder rekonstruiert oder ersetzt werden. Obwohl diesbezüglich keine randomisierten Studien vorhanden sind, ist die klappenerhaltende Operation für zahlreiche Patientinnen und Patienten mit hochgradiger primärer Mitralklappeninsuffizienz die Therapie der Wahl, da sie mit einem geringeren perioperativen Risiko und besseren Überlebensraten assoziiert ist. [15] Bestimmte prognostische Faktoren wie das Alter, Vorhofflimmern, die Reduktion der LVEF, pulmonale Hypertonie und die Klappenanatomie fungieren als perioperative Risikomarker. [10] Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz existiert kein standardisiertes Vorgehen. Hier sollte eine operative Versorgung erwogen werden, wenn zusätzliche Kriterien erfüllt sind, z. B. wenn eine linksventrikuläre Dysfunktion, ein valvulär bedingtes Vorhofflimmern oder eine pulmonale Hypertonie mit einem systolischen pulmonalarteriellen Blutdruck (sPAP) von mehr als 50 mmHg bei intakter LVEF vorliegen. [15, 16, 17]

Bei Patientinnen und Patienten mit akuter und schwerer Mitralklappeninsuffizienz, z. B. infolge eines Papillarmuskelabrisses, besteht die Indikation zur sofortigen Operation. [18] Eine irreversible Ventrikeldysfunktion kann durch rechtzeitige Erkennung des Krankheitsbildes und die entsprechende Versorgung verhindert werden.

Interventionell

In den letzten Jahren etablieren sich zunehmend kathetergestützte Verfahren für die Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko. [19] Bei hochgradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz mit relevanter Reduktion der LVEF und ausgeprägter Komorbidität kommt ein interventionelles Vorgehen mittels MitraClip-Systems als Alternative infrage. [20]

1.2.2 THERAPIE DER SEKUNDÄREN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ

Medikamentös

Da die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz durch eine linksventrikuläre Dysfunktion bei morphologisch intaktem Mitralklappenapparat entsteht, gelten bei dieser Form der Mitralklappeninsuffizienz die Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie. [21] Betroffene Patientinnen und Patienten benötigen Betablocker, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten, Aldosteronrezeptorantagonisten und Diuretika. [15] Vor der Erwägung weiterer Therapiemaßnahmen wie interventionellen Eingriffen sollte die medikamentöse Therapie gemäß den aktuellen Leitlinien optimiert werden. Die Hauptziele der pharmakologischen Therapie sind die Reduktion der Volumen- und der Druckbelastung des linken Ventrikels sowie die Behandlung der pulmonalen Hypertonie. [10]

Defibrillator und Resynchronisationstherapie

Häufig treten bei Patientinnen und Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz aufgrund eines strukturellen Umbaus des Myokards intraventrikuläre Leitungsverzögerungen auf, meist in Form eines Linksschenkelblocks. Insbesondere die Kombination einer hochgradig eingeschränkten LVEF ($\leq 35\%$) mit einem begleitend vorliegenden Linksschenkelblock ist mit höchsten Mortalitätsraten verbunden. [22] Bei betroffenen Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Resynchronisationstherapie kann die Mitralklappeninsuffizienz durch die Resynchronisation reduziert werden. [23] Diese Ergebnisse legen nahe, dass die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) langfristig das Risiko von herzinsuffizienzbedingten unerwünschten klinischen Ereignissen senkt und das Fortschreiten der Krankheit durch umgekehrtes linksventrikuläres Remodelling verhindert oder verringert. [24] Im Allgemein gelten sowohl beim Einsatz implantierbarer Defibrillatoren als auch bei Einleitung einer CRT die entsprechenden Leitlinien. Ist eine CRT leitliniengerecht indiziert, sollte die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz drei Monate nach der Device-Implantation reevaluiert werden, bevor weitere interventionelle oder operative therapeutische Schritte diskutiert werden. [25]

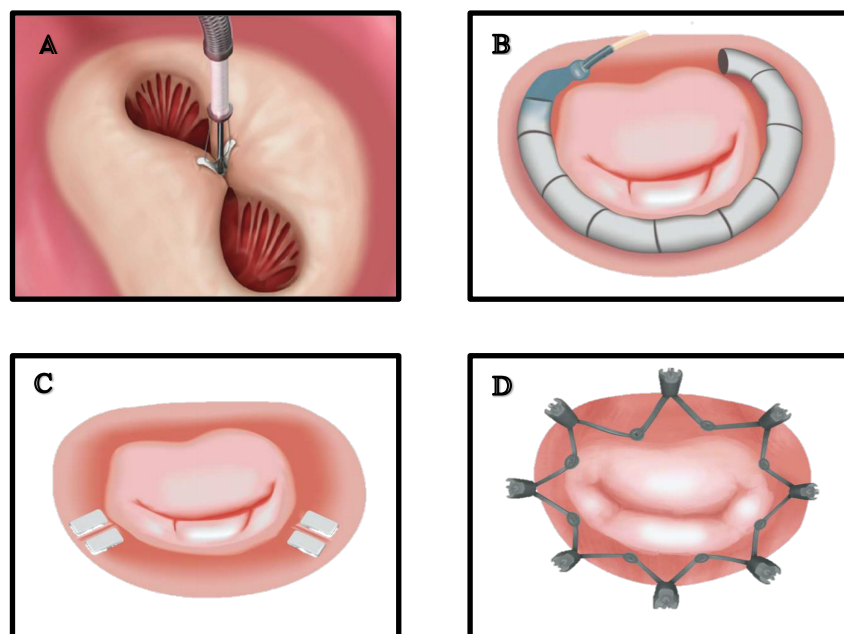
Operativ

Aufgrund der vorbestehenden Herzinsuffizienz sowie diversen Komorbiditäten ist bei Patientinnen und Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz von einem erhöhten perioperativen Risiko auszugehen. Da aktuell keine randomisierten prospektiven Studien bezüglich operativer Versorgung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz existieren, kann ein operatives Procedere lediglich bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil und wenigen vorhandenen Komorbiditäten in Erwägung gezogen werden, die trotz optimaler medikamentöser Therapie und ggf. unter CRT weiterhin symptomatisch sind. [15, 26]

Interventionell

Die wachsende Patientenpopulation, die ein erhöhtes perioperatives Risikoprofil aufweist und somit für eine operative Versorgung ungeeignet ist, erhöht den Bedarf an alternativen Therapieoptionen. Für die Behandlung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz sind zahlreiche katheterbasierte Therapieverfahren mit unterschiedlichen technischen Lösungsansätzen entwickelt worden (Abbildung 4). Einige dieser Verfahren sind bereits kommerziell verfügbar (z. B. MitraClip, Pascal, Cardioband, Carillon), andere befinden sich gegenwärtig noch in der klinischen Testung (z. B. GDS, Neo-Chord etc.) bzw. konnten nicht zur Marktreife entwickelt werden (z. B. Mitralign). Aktuell stellt sich die wissenschaftliche Datenlage für das MitraClip-System am robustesten dar. Weitreichende Erfahrungen bei anderen Systemen mit ähnlichem oder alternativen Ansätzen stehen trotz einiger positiver Berichte zurzeit noch aus. [27]

Abbildung 4: Interventionelle Therapieansätze bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz [108]



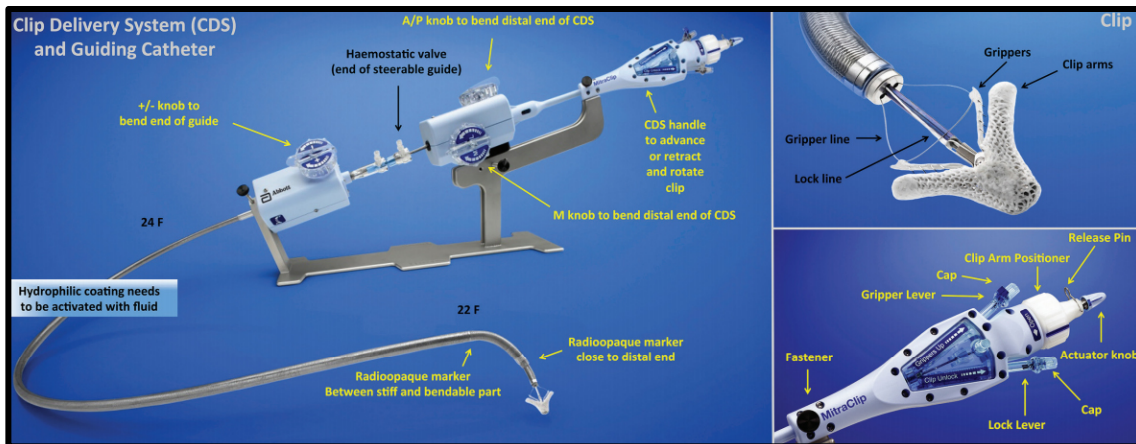
A. MitraClip (Abbott) B. Cardioband (Edwards Lifesciences)
C. Mitralign (Mitralign Inc.) D. Millipede (Boston Scientific Corp.)

1.2.3 MITRACLIP-VERFAHREN

Wie in Abbildung 5 dargestellt, besteht das MitraClip-System aus einem steuerbaren Führungskatheter (*steerable guide catheter*), einem Clipsystem (*clip delivery system*) und dem MitraClip-Implantat (*MitraClip device*). [28] Im Rahmen der Studie kamen sowohl das MitraClip-System der ersten als auch der zweiten Generation zur Anwendung.

Bei der MitraClip-Implantation wird ein transvenöser Zugang über die *Vena femoralis* geschaffen und anschließend das interatriale Septum mittels Transseptalschleuse punktiert. Nach Einbringen eines Führungsdrahts in die linke obere Pulmonalvene wird der Führungskatheter transseptal in den linken Vorhof vorgeschoben und befindet sich daraufhin oberhalb der Mitralklappe. Anschließend kann das Clip-System mit dem an der Spitze montierten MitraClip-Implantat durch den Führungskatheter geschoben und linksatrial platziert werden. [29] Der Clip besteht aus einem Kobalt-Chrom-Implantat mit zwei Clip-Armen und zwei Greifarmen (*grippers*), die jeweils das anteriore bzw. posteriore Segel der Mitralklappe greifen. Das Clip-Material ist MRT-kompatibel und mit Polyestergerewebe ummantelt, damit die Clip-Oberfläche im Verlauf von durchschnittlich etwa zwölf Wochen endothelisiert. [30, 31]

Abbildung 5: MitraClip-System der zweiten Generation [28]



Durch Steuerung des Führungskatheters und des Clip-Systems gelingt eine exakte Ausrichtung des MitraClip unterhalb der Anulusebene im Bereich des avisierten Klappensegments. Über eine Vorrichtung am Griff des Clip-Systems kann der Clip wiederholt geöffnet und geschlossen werden. Nach Edge-to-Edge-Fixierung der Mitralsegel zwischen den Greif- und Clip-Armen und suffizienter echokardiografischer Reduktion der Regurgitation ohne kritische Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche wird der Clip vollständig geschlossen und vom Kathetersystem freigesetzt. [32]

Die Durchführbarkeit und Sicherheit der Prozedur wurde zum ersten Mal in der kleinen multizentrischen nordamerikanischen EVEREST-I Studie (*Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study*) geprüft. Diese Studie zeigte, dass die MitraClip-Therapie eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz effektiv in ca. 80 % der Fälle reduziert und die entsprechende Symptomatik signifikant verbessert. [20]

In der darauffolgenden EVEREST-II Studie wurden operable Patientinnen und Patienten mit überwiegend primärer Mitralklappeninsuffizienz randomisiert entweder mit MitraClip-Verfahren oder mit einer chirurgischen Rekonstruktion therapiert. Nach einem Jahr erreichten 55 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die kombinierten Sicherheitsendpunkte: Sie waren weder verstorben noch benötigten sie eine Re-Operation/Intervention. Ferner lag auch keine relevante Verschlechterung der Mitralklappeninsuffizienz vor. [33] Auch Fünfjahresergebnisse der EVEREST-Kohorte zeigten, dass die Mortalitätsraten zwischen chirurgisch und interventionell versorgten Patientinnen und Patienten vergleichbar waren. [34]

Die aktuelle klinische Studienlage wird insbesondere durch ACCESS-EU (*A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe*) und das deutsche TRAMI-Register (Register der Transkatheter-Mitralklappeninterventionen; TRAMI:

transcatheter mitral valve interventions), zwei große prospektive Register, widergespiegelt. In allen Studien wurde beschrieben, dass MitraClip ein vielversprechendes Therapieverfahren darstellen kann. Obwohl in der oben genannten EVEREST-Studie überwiegend Patientinnen und Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen wurden, stellt die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz in Europa die Hauptindikation für den MitraClip dar. [35, 36] Im multizentrischen ACCESS-EU-Register wurden insgesamt 566 Patientinnen und Patienten (mittleres Alter: 74 ± 10 Jahre, logEuroScore: $23,0 \pm 8,3$, NYHA III/IV: 85 %) untersucht. [35] Bei 70 % der Personen des Patientenkollektivs lag eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz vor. Von diesen wiesen 53 % eine LVEF von < 40 % auf. Hier wurde gezeigt, dass die Mortalität nach 30 Tagen bei 3,4 % und nach sechs Monaten bei 11,2 % lag. Außerdem konnte die Mitralklappeninsuffizienz postinterventionell nach sechs Monaten bei 80 % der Patientinnen und Patienten auf einen Grad ≤ 2 reduziert werden. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik konnte bei 71 % der überlebenden multimorbiden Patientinnen und Patienten eine Besserung der Herzinsuffizienzsymptomatik erzielt werden. Ähnliche Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf die Mortalität, wurden auch im deutschen TRAMI-Register dokumentiert.

In Zusammenschau der aktuellen Datenlage und klinischen Erfahrungen stellt der MitraClip ein valides Therapieverfahren als Alternative zur rein medikamentösen oder chirurgischen Behandlung dar, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit sowohl primärer als auch sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. [15, 37]

1.3 ZIELSTELLUNG

In dieser Arbeit sollen klinische Endpunkte der MitraClip-Therapie nach erfolgreicher Implantation bei 152 Patientinnen und Patienten mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz, multiplen kardiovaskulären Voreingriffen und erhöhtem operativem Risiko, die im Vivantes Klinikum am Urban (KAU) und Vivantes Klinikum im Friedrichshain (KFH) therapiert wurden, in Bezug auf die Kriterien des *Mitral Valve Academic Research Consortium* (MVARC) und verschiedene klinische Parameter sowie die Gesundheitskosten evaluiert werden. Die Ziele der Arbeit sind:

- Darstellung des Langzeitüberlebens der Patientinnen und Patienten nach MitraClip-Intervention;
- Analyse zur Bedeutung der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz im Hinblick auf das Überleben, die Re-Intervention und kardiale Dekompensation;

- objektive und subjektive Beurteilung des klinischen Verlaufs und Zustands der primär erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten;
- Ermittlung prädiktiver Faktoren für das Überleben und die Re-Intervention;
- Darstellung der Kosten der durchgeführten kardiovaskulären Eingriffe und deren Verhältnis zum Langzeitüberleben.

2. STUDIENDESIGN UND METHODIK

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Für die vorliegende retrospektive, multizentrische Studie wurden insgesamt 300 Patientinnen und Patienten untersucht, die von November 2012 bis April 2017 im KAU und KFH in Berlin eine perkutane Mitralklappenreparatur mittels MitraClip erhielten. Behandelte, bei denen vor oder nach der MitraClip-Prozedur zusätzliche kardiovaskuläre Interventionen oder Operationen durchgeführt wurden, wurden selektiert. Zu den Interventionen bzw. Operationen zählten der kathetergestützte perkutane Aortenklappenersatz (TAVI), der interventionelle Vorhofohrverschluss, die elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation, die Resynchronisationstherapie (CRT/CCM), der Einsatz implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), die perkutane koronare Intervention (PCI) sowie konventionelle herzchirurgische Operationen wie Koronararterien-Bypass-Operationen (CABG) und Herzklappenoperationen. Die Daten der selektierten 152 Patientinnen und Patienten wurden für diese Arbeit retrospektiv ausgewertet. Die klinische und echokardiografische Nachkontrolle dieser Patientinnen und Patienten erfolgte entweder im KAU bzw. KFH oder durch niedergelassene Kardiologinnen und Kardiologen. Dabei wurden die Follow-up-Untersuchungen berücksichtigt, die bis zum 31.12.2017 durchgeführt wurden. Alle Patientinnen und Patienten wurden im Vorfeld bezüglich der MitraClip-Therapie ausführlich informiert und gaben ihr Einverständnis.

2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR DIE MITRACLIP-IMPLANTATION

Bei dem analysierten Patientenkollektiv mit Nachweis einer chronischen und hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz mussten folgende Eingangskriterien für die Indikationsstellung zur MitraClip-Therapie erfüllt sein:

- Die Patientinnen und Patienten wiesen eine symptomatische Mitralklappeninsuffizienz auf.

- Eine operative Rekonstruktion oder ein Ersatz der Mitralklappe wurde im interdisziplinären Heart-Team gemeinschaftlich abgelehnt. Hierbei wurden neben chirurgischen Risiko-Scores auch individuelle Risikofaktoren und Komorbiditäten, die keine Abbildung in etablierten Score-Systemen finden, zur Entscheidungsfindung herangezogen, z. B. Gebrechlichkeit (*frailty*).
- Die Anatomie der Mitralklappe war für die MitraClip-Prozedur technisch geeignet.

2.3 BASELINEDATEN VOR MITRACLIP-IMPLANTATION

Verschiedene Parameter, u. a. kardiale Leitsymptome, die Klassifikation der *New York Heart Association* (NYHA), Komorbiditäten, bisherige kardiale Operationen und Interventionen, die kardiale Medikation sowie weitere laborchemische und echokardiografische Parameter wurden präinterventionell bestimmt und im Rahmen des Follow-up-Termins im Verlauf kontrolliert und verglichen. Zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos und des individuellen Risikoprofils der Patientinnen und Patienten wurden der logistische EuroSCORE, der EuroSCORE II und STS-PROM verwendet.

2.3.1 EUROSCORE

In der multinationalen EuroSCORE-Studie (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) wurden 17 Risikofaktoren anhand von 19 030 Patientendaten festgestellt, die die 30-Tage-Letalität nach einer herzchirurgischen Operation signifikant beeinflussten. [38] Mehrere Faktoren wie das Alter, das Geschlecht, chronische Erkrankungen, z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), periphere arterielle Lungenerkrankung (pAVK), neurologische Vorerkrankungen und Niereninsuffizienz, wurden miteinbezogen. Des Weiteren wurden kardiologische Risikofaktoren wie ein akuter Myokardinfarkt, pulmonalarterielle Hypertonie und eine reduzierte LVEF sowie operationsbezogene Aspekte, z. B. eine Notfallindikation oder Kombinationseingriffe, berücksichtigt. Die Risikoermittlung erfolgte auf der Basis logistischer Regressionsmodelle.

Das EuroSCORE-Scoring-System wurde im Oktober 2011 von der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) überarbeitet und EuroSCORE II genannt. [39] In EuroSCORE II wurden zusätzliche Risikofaktoren wie eine eingeschränkte Mobilität, Diabetes Mellitus, die NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz sowie weitere

Differenzierungen der herzchirurgischen Prozedur zur präziseren Risikoeinschätzung erfasst.

2.3.2 STS-SCORE

Der Score der *Society of Thoracic Surgeons* (STS) wurde zwischen 1994 und 2002 anhand von 500 000 Eingaben aus dem Bereich der Thoraxchirurgie erstellt. [40] Wie in anderen Scoring-Systemen ist der primäre Endpunkt die Mortalität, jedoch wird der STS-Score auch zur Einschätzung anderer Endpunkte verwendet, z. B. für die Berechnung der Morbidität, der 30-Tage-Mortalität, der Krankenaufenthaltsdauer sowie zur Bewertung tiefer Wundinfektionen und der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Im Gegensatz zu anderen Scores bietet der STS-Score anhand der großen Datenbasis spezifische risikoadaptierte Vorhersagen über aortokoronare Bypass-Operationen und Klappeneingriffe.

2.3.3 NYHA-KLASSIFIKATION

Die *New York Heart Association* (NYHA) entwickelte die so genannte NYHA-Klassifikation, um die Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patientinnen und Patienten zu bewerten.

Gemäß der NYHA-Einteilung wird der Schweregrad der Herzinsuffizienzsymptomatik unterschieden (siehe Tabelle 1). [41]

Tabelle 1: NYHA-Stadien [42]

Kriterien der New York Heart Association basierend auf der Symptomatik und der körperlichen Aktivität der Patientinnen und Patienten	
Klasse I	keine Einschränkung der körperlichen Aktivität; normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse II	leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität; Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen, aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse III	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität; Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen, aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben; Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

2.3.4 ECHOKARDIOGRAFISCHE AUSWERTUNG

Präinterventionell erfolgte bei allen Patientinnen und Patienten sowohl eine transthorakale als auch eine transösophageale Echokardiografie zur Diagnosesicherung und Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz sowie anderer relevanter Parameter, insbesondere der linksventrikulären Funktion und Diameter (siehe Abbildungen 6, 7 und 8). Zur Evaluation des Vitiums (Herzklappenfehlers) wurden verschiedene Kriterien verwendet, u. a. die proximale Konvergenzzone (PISA, *proximal isovelocity surface area*) und die daraus berechnete Fläche der effektiven Regurgitationsöffnung (EROA, *effective regurgitation orifice area*) sowie das Regurgitationsvolumen und die Breite der *Vena contracta*. [43] Zudem wurden als qualitative Merkmale die Klappenmorphologie, der Farbfluss und Continuous-Wave-Signale des Regurgitationsjets herangezogen. Außerdem wurden zum Ausschluss einer Mitralklappenstenose die Mitralklappenöffnungsfläche sowie der mittlere transmitrale Druckgradient (MPG) gemessen.

Abbildung 6: Transthorakale Echokardiografie eines Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz [101]

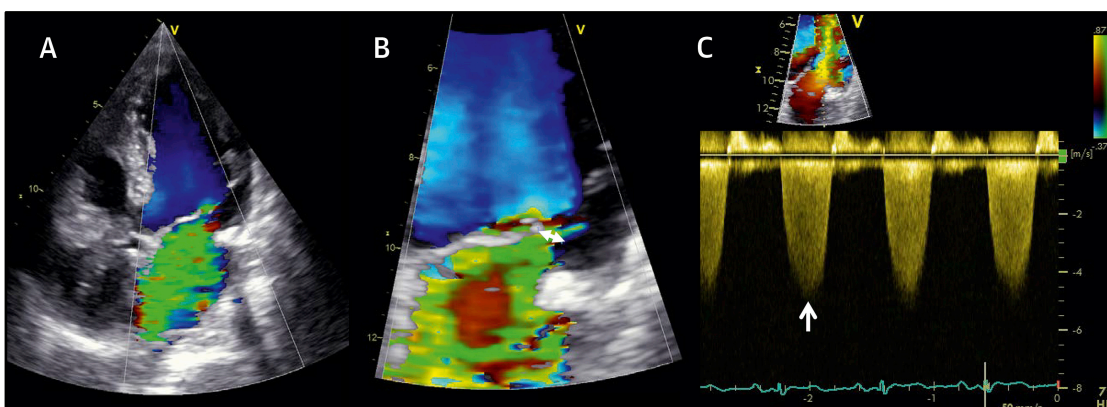
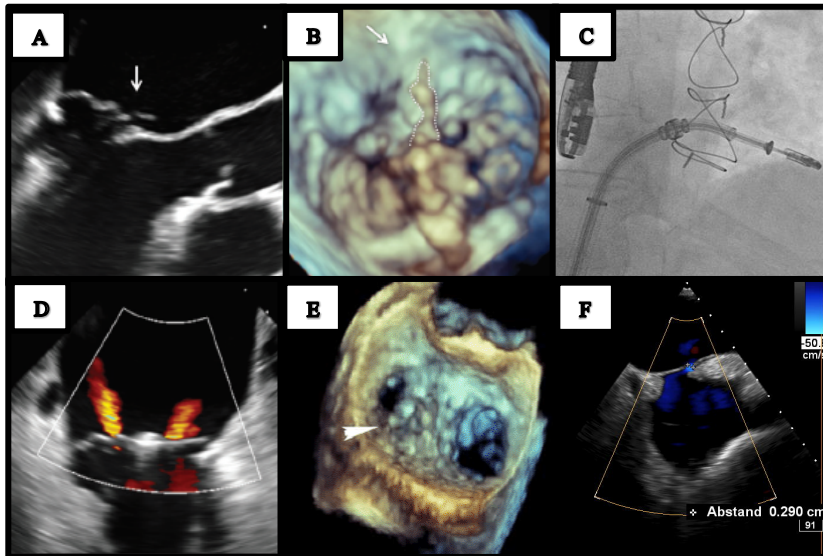


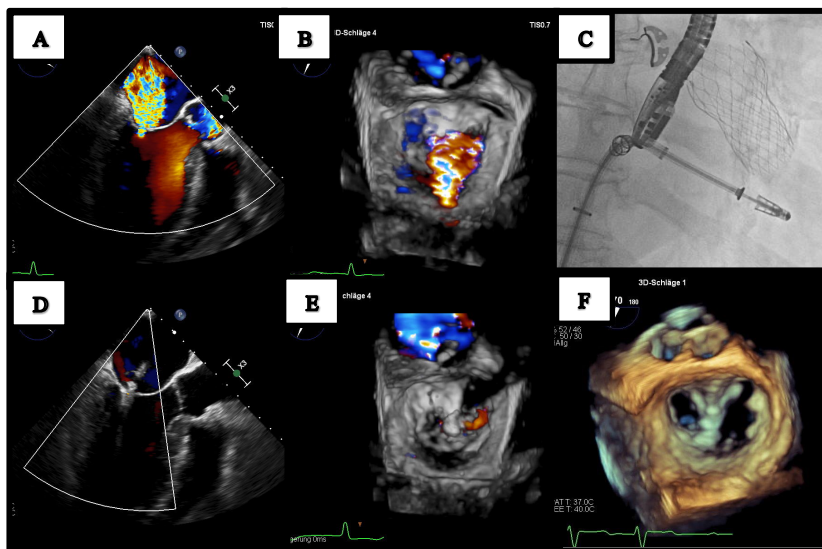
Bild A: Der Farbdoppler zeigt einen Jet-Regurgitationsbereich mit starker Färbung des gesamten linken Vorhofs; Bild B: Koaptation der Mitralklappensegel mit Messung der Vena-Contracta-Breite (7 mm, doppelte Pfeilspitze); Bild C: Der Continuous-Wave-Doppler entlang des Regurgitationsjets zeigt das dichte holosystolische und dreieckige Regurgitationssignal (Pfeil).

Abbildung 7: Intraprozedurale Snapshots des MitraClip-Verfahrens bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz



A: Primäre Mitralklappeninsuffizienz bei partiellem Sehnenfadenabriss des hinteren Mitralsegels, ‚flail leaflet‘ (Pfeil) [44]; **B:** 3D-Darstellung des flail leaflet mit Sehnenfadenriss im Bereich des P2-Segments (Pfeil) [44]; **C:** Fluoroskopie bei einem Patienten mit Z. n. CABG; **D:** Residuelle Insuffizienzjets nach Clip-Implantation [44]; **E:** 3D-TEE nach Implantation eines Clips (Pfeil) [44]; **F:** Darstellung eines iatrogenen ASD nach MitraClip-Implantation.

Abbildung 8: Intraprozedurale Snapshots des MitraClip-Verfahrens bei schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz



A: Breiter zentraler Regurgitationsjet bei schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz; **B:** 3D-Darstellung des zentralen Jets; **C:** Fluoroskopie bei einem Patienten mit Z. n. TAVI; **D:** Geringer residueller Insuffizienzjet nach Clip-Implantation; **E:** 3D-TEE mit erfolgreicher Reduktion des Jets nach Clip-Implantation; **F:** 3D-TEE mit doppelter Öffnung (double orifice) nach Clip-Implantation.

2.4 FOLLOW-UP

Zusätzlich zu den kardialen Symptomen, den laborchemischen und den echokardiografischen Parametern wurden beim Follow-up kardiale und nichtkardiale Rehospitalisationen, schwere kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie weitere kardiovaskuläre Interventionen und Operationen erfasst. In der Kaplan-Meier-Analyse wurden die Endpunkte Tod, MACCE (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*, schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen) sowie die erstmalige kardiale Dekompensation nach MitraClip-Versorgung ausgewertet.

2.4.1 MVARC-ENDPUNKTE

Zur einheitlichen Definition der Endpunkte wurden sowohl postinterventionell als auch im Follow-up die u. g. Mitral-Valve-Academic-Research-Consortium(MVARC)-Kriterien verwendet. [45] Die standardisierten Endpunkte ermöglichen eine bessere Vergleichbarkeit der Studien und werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

I. Technischer Erfolg tritt ein, wenn keine periprozedurale Mortalität vorliegt, wenn das Vorbringen, Positionieren und Implantieren des MitraClips erfolgreich war und wenn keine notfallmäßigen Operationen oder Interventionen durchgeführt werden mussten. Er wird postinterventionell gemessen.

II. Device-Erfolg entsteht, wenn kein Tod eintritt, wenn schwere kardiale oder neurologische Komplikationen ausbleiben, wenn das Vorbringen, Positionieren und Implantieren des MitraClips erfolgreich war und wenn die Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II ohne Mitralklappenstenose reduziert wurde ($P_{\text{mean}} < 5$ mmHg, $\text{EROA} \geq 1,5$ cm^2). Er wird nach 30 Tagen und in allen späteren Intervallen nach dem Eingriff gemessen.

III. Prozedur-Erfolg wird als Vorhandensein des Device-Erfolgs unter Abwesenheit von Komplikationen definiert, d. h., kardialer oder nichtkardialer Tod, ein Schlaganfall, eine akute Nierenschädigung und/oder Blutungen dürfen nicht eintreffen. Er wird 30 Tage nach dem Eingriff gemessen.

IV. Patienten-Erfolg liegt vor, wenn Device-Erfolg vorhanden ist, das NYHA-Stadium verbessert wurde (\geq eine Klasse) und keine kardialen Rehospitalisierungen und/oder Re-Interventionen eintraten. Dieser Endpunkt wird beim Follow-up evaluiert.

2.5 DRG-KOSTENSCHÄTZUNG

Eine grobe Kostenschätzung der kardiologischen Prozeduren erfolgte gemäß dem DRG-Fallpauschalenkatalog 2017 (DRG: *diagnosis related group*; diagnosebezogene Fallgruppe). [46] Für jeden kardiologischen Eingriff, u. a. MitraClip, Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA-Verschluss), elektrophysiologische Untersuchungen, Device-Implantation sowie Bypass-OP wurden Kosten unter der Annahme berechnet, dass die Verweildauergrenzen im Krankenhaus eingehalten werden.

2.6 STATISTIK

Die kategorischen Parameter wurden in Prozent oder als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Die metrisch nicht normalverteilten Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Für das Langzeitüberleben wurden die Kaplan-Meier-Kurven benutzt.

Um Prädiktoren für die Mortalität zu bestimmen, wurde die Cox-Regression durchgeführt und die Gefahrenquote (HR, *hazard ratio*) für den Patienten bestimmt. Signifikante Ergebnisse der univariaten Analyse wurden in die multivariate Analyse aufgenommen. Ein p -Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Statistische Analysen wurden mit der Software SPSS 25 durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 AUSGANGSWERTE DES PATIENTENKOLLEKTIVS

3.1.1 BASELINE-CHARAKTERISTIKA

Insgesamt wurden 152 Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz retrospektiv analysiert. Das Durchschnittsalter der Untersuchten betrug $75,4 \pm 7,4$ Jahre, die Mehrheit (72,4 %) der Personen ($n = 110$) war männlich. Von den Untersuchten berichteten 57 % über eine NYHA-Klasse III, 42 % gaben eine NYHA-Klasse IV im Sinne einer hochsymptomatischen Mitralklappeninsuffizienz an. Die häufigsten Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten waren arterielle Hypertonie ($n = 118$), koronare Herzerkrankung ($n = 114$), Vorhofflimmern ($n = 111$), chronische Niereninsuffizienz \geq Stadium 3 ($n = 98$), chronisch obstruktive Lungenkrankheit ($n = 64$) und Diabetes mellitus ($n = 64$). In diesem Zusammenhang zeigten sich die präoperativen Risiko-Scores aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten entsprechend hoch. Der logistische EuroSCORE lag bei $28,9 \pm 18,8$ %, der STS-Score (Mortalität) lag bei $6,2 \pm 5,6$. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: *Patientencharakteristika*

Demografische Daten	
Anzahl der Patienten, <i>n</i>	152
Durchschnittliches Alter, Jahre	75,4 ± 7,4
Männlich, <i>n</i> (%)	110 (72,4)
BMI, kg/m ²	26,9 ± 5,2
Symptomatik	
NYHA II, <i>n</i> (%)	1 (0,7)
NYHA III, <i>n</i> (%)	87 (57,2)
NYHA IV, <i>n</i> (%)	64 (42,1)
Scores	
Log. EuroSCORE %	28,9 ± 18,8
EuroSCORE II, %	11,2 ± 9,7
STS-Score (Mortalität), %	6,2 ± 5,6
STS-Score (Mortalität & Morbidität), %	36,9 ± 13,9
Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie, <i>n</i> (%)	118 (77,6)
Vorhofflimmern, <i>n</i> (%)	111 (73,0)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	64 (42,1)
Myokardinfarkt, <i>n</i> (%)	66 (43,4)
Koronare Herzkrankheit, <i>n</i> (%)	114 (75,0)
pAVK, <i>n</i> (%)	25 (16,4)
Stroke, <i>n</i> (%)	27 (17,8)
COPD, <i>n</i> (%)	64 (42,1)
Malignität, <i>n</i> (%)	26 (17,1)
Chron. Niereninsuffizienz ≥ 3, <i>n</i> (%)	98 (64,5)
Laborchemische Parameter	
GFR, ml/min/1,73 m ²	52,1 ± 18,9
Hb, mmol/l	11,7 ± 2,0
Hk, %	36,3 ± 5,8
NT-proBNP, pg/ml	7185,9 ± 8616,7
Medikation	
Antikoagulation, <i>n</i> (%)	88 (57,9)
ASA-/ADP-Antagonisten, <i>n</i> (%)	92 (60,5)
Betablocker, <i>n</i> (%)	146 (96,1)
ACE-Hemmer/ARB, <i>n</i> (%)	130 (85,5)
Diuretika, <i>n</i> (%)	140 (92,1)

3.1.2 KARDIOVASKULÄRE EINGRIFFE VOR MITRACLIP

Darüberhinausgehend wurden bei der Baseline-Untersuchung die Art und die Anzahl der bereits durchgeführten kardiovaskulären Interventionen und/oder Operationen erfasst. Die häufigste Intervention in diesem Patientenkollektiv war die Anlage eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD). Von den 152 Untersuchten hatten bereits 86 einen ICD und 42 erhielten ein kardiales Resynchronisationstherapiesystem (CRT-System). Bei 77 Patientinnen und Patienten fand mindestens eine Koronarintervention mit Stent-Implantation statt. Bereits 67 Untersuchte wurden herzchirurgisch operiert. Von diesen erhielten 59 einen koronararteriellen Bypass (CABG). Zudem fand bei 20 Patientinnen und Patienten ein interventioneller Vorhofohrverschluss bei erhöhtem Blutungsrisiko und Kontraindikation zur Antikoagulation statt. Zudem wiesen 14 Personen einen kathetergestützten perkutanen Aortenklappenersatz (TAVI) bei hochgradiger Aortenklappenstenose auf. Die Interventionen und Operationen vor MitraClip-Versorgung sind in Tabelle 3 dargestellt. Die durchschnittlichen Krankenhauskosten der kardiovaskulär bedingten u. g. interventionellen bzw. operativen Prozeduren betrug pro Patient/in $56.053,1 \pm 14.627,9$ Euro.

Tabelle 3: *Vorangegangene Eingriffe*

ICD Implantation, <i>n</i> (%)	86 (56,6)
CRT/CCM Implantation, <i>n</i> (%)	42 (27,6)
Ablation, <i>n</i> (%)	20 (13,2)
PCI gesamt, <i>n</i> (%)	77 (50,7)
Komplexe PCI, <i>n</i> (%)	13 (8,6)
TAVI, <i>n</i> (%)	14 (9,2)
Vorhofohrverschluss, <i>n</i> (%)	20 (13,2)
TEVAR/EVAR, <i>n</i> (%)	1 (0,7)
Kardiale Voroperationen, <i>n</i> (%)	67 (44,1)
ACVB, <i>n</i> (%)	59 (38,8)
Aortenklappen-OP, <i>n</i> (%)	11 (7,2)
Aorten-OP, <i>n</i> (%)	3 (2,0)
Mitralklappen-OP, <i>n</i> (%)	3 (2,0)
Summe der DRG-Kosten in Euro	$56.053,1 \pm 14.627,9$

3.1.3 ECHOKARDIOGRAFISCHE PARAMETER

In der echokardiografischen Evaluation vor MitraClip-Versorgung zeigte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) im untersuchten Patientenkollektiv reduziert und lag bei $33,4 \pm 14,8$ %. Von 152 Patientinnen und Patienten hatten 92 eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz, 35 wiesen eine degenerative Mitralklappeninsuffizienz (MI) auf, 25 Untersuchte hatten eine MI gemischter Ätiologie, z. B. funktionell mit verdicktem Segel oder mit Mitralringsklerose. Das enddiastolische Volumen lag bei $152,7 \pm 73,9$ ml und das endsystolische Volumen bei $106,2 \pm 47,8$ ml. Der mittlere transmitrale Gradient betrug $2,0 \pm 1,0$ mmHg. Des Weiteren hatten 77 von 152 Patientinnen und Patienten eine mindestens mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI). Der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) lag bei durchschnittlich $45,6 \pm 12,8$ mmHg.

Eine genaue Auflistung wesentlicher Befunde der echokardiografischen Untersuchungen ist in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4: *Echokardiografische Parameter*

LVEF, %	$33,4 \pm 14,8$
Degenerative MI, <i>n</i> (%)	35 (23)
Funktionelle MI, <i>n</i> (%)	92 (60,5)
Mixed disease, <i>n</i> (%)	25 (16,5)
Mittlerer transmitraler Gradient, mmHg	$2,0 \pm 1,0$
sPAP, mmHg	$45,6 \pm 12,8$
LV enddiastolisches Volumen, ml	$152,7 \pm 73,9$
LV endsystolisches Volumen, ml	$106,2 \pm 47,8$
LV enddiastolischer Durchmesser, mm	$58,2 \pm 9,7$
LV endsystolischer Durchmesser, mm	$48,9 \pm 18,9$
TI ≥ 2 , <i>n</i> (%)	74 (48,7)
TAPSE, mm	$17,4 \pm 5,0$
Diastolische Dysfunktion ≥ 2 , <i>n</i> (%)	69 (45,5)
MK-Öffnungsfläche, cm ²	$5,6 \pm 1,5$
Regurgitationsvolumen, ml	$81,1 \pm 39,6$
EROA, cm ²	$0,45 \pm 0,23$
PISA, mm	$6,3 \pm 3,0$

3.2 INTERVENTIONS DATEN

Die durchschnittliche Interventionsdauer (Schnitt-Naht-Zeit des MitraClip-Eingriffs) betrug $112,3 \pm 42,9$ Minuten mit einer Durchleuchtungsdauer von $22,4 \pm 15,0$ Minuten. Die Behandelten wurden im Mittel 2,5 Tage nach dem MitraClip-Eingriff auf der Intensivstation betreut. Ihre Gesamtaufenthaltsdauer betrug im Durchschnitt 8,6 Tage. Von den 152 Patientinnen und Patienten konnten 150 mit erfolgreicher Implantation eines oder mehrerer MitraClips ohne notfallmäßige Operationen erfolgreich behandelt werden. Gemäß MVARC-Kriterien lag die technische Erfolgsrate bei 98,7 %. Durchschnittlich wurden pro Intervention $2,5 \pm 0,9$ Clips implantiert. Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II gelang bei 145 Behandelten (95,4 %). Der postprozedural gemessene transmitrale mittlere Druckgradient (MPG) betrug $3,7 \pm 1,4$ mmHg. Eine relevante iatrogene Mitralklappenstenose (MPG von > 5 mmHg) konnte bei 90,2 % der Behandelten vermieden werden. Bei einem Patienten mit großem iatrogenem Defekt des Vorhofseptums (iASD; 11 mm x 7 mm) und hämodynamisch relevantem Links-Rechts-Shunt erfolgte intraprozedural ein interventioneller iASD-Verschluss.

Tabelle 5: *Intraprozedurale Daten*

Anzahl der Patienten, <i>n</i>	152
Technischer Erfolg, <i>n</i> (%)	150 (98,7)
Implantierte Clips pro Patient/in, <i>n</i>	$2,5 \pm 0,9$
1 Clip implantiert, <i>n</i> (%)	11 (7,4)
2 Clips implantiert, <i>n</i> (%)	72 (48,3)
3 Clips implantiert, <i>n</i> (%)	49 (32,9)
≥ 4 Clips implantiert, <i>n</i> (%)	17 (11,2)
Residuelle Mitralklappeninsuffizienz	
keine MI nach Implantation, <i>n</i> (%)	11 (7,2)
MI Grad I nach Implantation, <i>n</i> (%)	114 (75)
MI Grad II nach Implantation, <i>n</i> (%)	20 (13,2)
MI Grad III nach Implantation, <i>n</i> (%)	7 (4,6)
MI-Klasse \leq II postprozedural, <i>n</i> (%)	145 (95,4)
Postprozeduraler transmitraler MPG, mmHg	$3,7 \pm 1,4$

3.3 POSTPROZEDURALE ERGEBNISSE

3.3.1 KOMPLIKATIONEN

Am häufigsten traten kleinere Zugangs- und Blutungskomplikationen mit Transfusion von maximal ein oder zwei Einheiten Erythrozytenkonzentraten auf. Bei 20 Patientinnen und Patienten (13,2 %) wurden nicht interventionsbedürftige Hämatome und/oder kleinere Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle dokumentiert, die konservativ behandelt wurden. Bei 19 Behandelten wurde eine akute Nierenschädigung \geq Stadium 1 nach AKIN dokumentiert. Von diesen wurde eine Person postinterventionell permanent dialysepflichtig. Größere vaskuläre Komplikationen mit Indikation zur chirurgischen oder interventionellen Notfallversorgung traten bei zwei Personen auf, von denen eine im hämorrhagischen Schock infolge einer fatalen retroperitonealen Blutung verstarb. Größere Blutungskomplikationen mit Hämoglobin-Abfall um mindestens drei Punkte sowie Transfusionen von mindestens drei Einheiten Erythrozytenkonzentrat wurden bei insgesamt sechs Behandelten dokumentiert. Von diesen hatten zwei Personen nicht interventionsassoziierte Blutungsereignisse. Eine der Personen entwickelte eine akute hämorrhagische Gastritis, die andere wies eine Harnblasentamponade auf, die eine operative Hämatomausräumung notwendig machte.

Postprozedurale Myokardinfarkte wurden nicht beobachtet. Bei einer Person erfolgte allerdings aufgrund postprozedural aufgetretener rezidivierender nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien eine Hauptstamm-PCI während des Aufenthalts. Postinterventionell erlitten drei Behandelte einen Schlaganfall, in zwei Fällen bei ischämischer Genese, und in einem Fall wurde eine hämorrhagische Blutung dokumentiert.

Insgesamt erfolgte bei drei Behandelten notfallmäßig eine Konversion zur offenen Operation bei Vorhofperforation, Mitralklappenschaden und Clip-Fehlstellung. Bei einem weiteren Patienten kam es intraprozedural zu einem sog. *partial leaflet detachment*, bei dem der Clip nur am anterioren Segel fixiert war. Nach der Implantation eines zweiten Clips konnte allerdings eine erfolgreiche Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz erzielt werden.

Insgesamt wurden postprozedural zehn Todesfälle verzeichnet. Bei fünf Personen lagen nach den MVARC-Kriterien kardiovaskulär bedingte Todesursachen zugrunde. Die Details über die intrahospitalen Todesfälle sind in Tabelle 6 näher erläutert.

Tabelle 6: Intrahospitale Todesfälle

Pat	Alter	Sex	Genese	EF, %	Interv, d	Todesursache
1	87	m	gem.	45	125	kardioembol. Apoplex
2	67	w	funkt.	10	0	Vorhof-Perforation
3	86	w	gegen.	65	5	kardiogener Schock
4	84	m	funkt.	15	15	pneumog. Sepsis, MOV
5	61	m	funkt.	10	9	kardiogener Schock
6	83	m	funkt.	40	2	pneumog. Sepsis, MOV
7	74	m	funkt.	35	8	kardiogener Schock
8	67	m	funkt.	15	34	pneumog.Sepsis, MOV
9	78	w	gem.	50	14	hämorrhag. Schock
10	87	m	gem.	50	24	Urosepsis, MOV

3.3.2 MVARC-ENDPUNKTE BEI ENTLASSUNG

Sowohl der Device-Erfolg als auch der Prozedur-Erfolg wurden anhand der Entlassungsdaten erhoben. Aufgrund der Abwesenheit von Tod und schweren Komplikationen sowie einer erfolgreichen Implantation des MitraClip und einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II ohne Mitralklappenstenose konnte bei insgesamt 120 von 152 Patientinnen und Patienten (78,9 %) ein Device-Erfolg erzielt werden, und 115 Personen mit Device-Erfolg wiesen bei Abwesenheit von Komplikationen wie Tod, Schlaganfall, akuter Nierenschädigung und Blutungen ebenfalls einen Prozedur-Erfolg nach den MVARC-Kriterien auf.

Der intrahospitale Tod (degenerativ: 2,9 % vs. funktionell: 5,4 % vs. gemischt: 12,0 %; $p = 0,32$), MACCE (degenerativ: 11,4 % vs. funktionell: 6,5 % vs. gemischt: 12,0 %; $p = 0,54$) sowie das Erreichen der MVARC-Endpunkte Device-Erfolg (degenerativ: 77,1 % vs. funktionell: 82,6 % vs. gemischt: 68,0 %; $p = 0,27$) und Prozedur-Erfolg (degenerativ: 71,4 % vs. funktionell: 80,4 % vs. gemischt: 64,0 %; $p = 0,19$)

unterschieden sich nicht signifikant in den nach Ätiologie getrennten Subgruppen der degenerativen, funktionellen oder gemischten Mitralklappeninsuffizienz.

Des Weiteren wurden die intrahospitalen Ergebnisse von Patientinnen und Patienten, die sich zuvor einer kardiochirurgischen Operation unterzogen hatten, mit den Ergebnissen von nicht voroperierten Personen verglichen. Obwohl die anfängliche technische Erfolgsrate in beiden Gruppen ähnlich ausfiel, war die intrahospitale Todesrate bei voroperierten Patientinnen und Patienten signifikant höher (voroperiert: 10,5 % vs. nicht operiert: 2,4 %; $p = 0,04$). Darüber hinaus wiesen die nicht voroperierten Personen einen signifikant höheren Prozedur-Erfolg bei der Entlassung auf (voroperiert: 62,2 % vs. nicht operiert: 82,4 %; $p = 0,03$). Die periprozeduralen Komplikationen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Periprozedurale Komplikationen und Endpunkte

Komplikationen

Kleinere Zugangskomplikationen, n (%)	20 (13,2)
Größere Zugangskomplikationen, n (%)	2 (1,3)
Kleinere Blutungen, n (%)	29 (19,1)
Größere Blutungen, n (%)	6 (3,9)
Akute Nierenschädigung AKIN ≥ 1 , n (%)	19 (12,5)
Intermittierende Dialyse, n (%)	4 (2,6)
Permanente Dialyse, n (%)	1 (0,7)
Partial leaflet detachment, n (%)	2 (1,3)
Clip-Embolisation, n (%)	0 (0)
Übergang zur MK-OP, n (%)	3 (2,0)
Myokardinfarkt, n (%)	0 (0)
Stroke, n (%)	3 (2,0)
MACCE, n (%)	13 (8,6)
Tod, n (%)	10 (6,6)
Kardial bedingter Tod	5 (3,3)

MVARC-Endpunkte bei Entlassung

Technischer Erfolg, n (%)	150 (98,7)
Device-Erfolg, n (%)	120 (78,9)
Prozedur-Erfolg, n (%)	115 (75,7)

3.4 FOLLOW-UP

Die Nachbeobachtungszeit nach MitraClip-Implantation betrug im Durchschnitt $502,1 \pm 374,9$ Tage (Median = 484,0 Tage), und die Anzahl der Behandelten, die der Nachbeobachtung entgingen (*lost to follow-up*), lag bei neun (5,9 %). In den Nachuntersuchungen wurden neben klinischen, laborchemischen und echokardiografischen Parametern auch die entsprechenden Endpunkte, u. a. der Device-Erfolg und der Patientenerfolg nach MVARC-Kriterien erfasst.

3.4.1 MORTALITÄT, MACCE UND KARDIALE DEKOMPENSATION

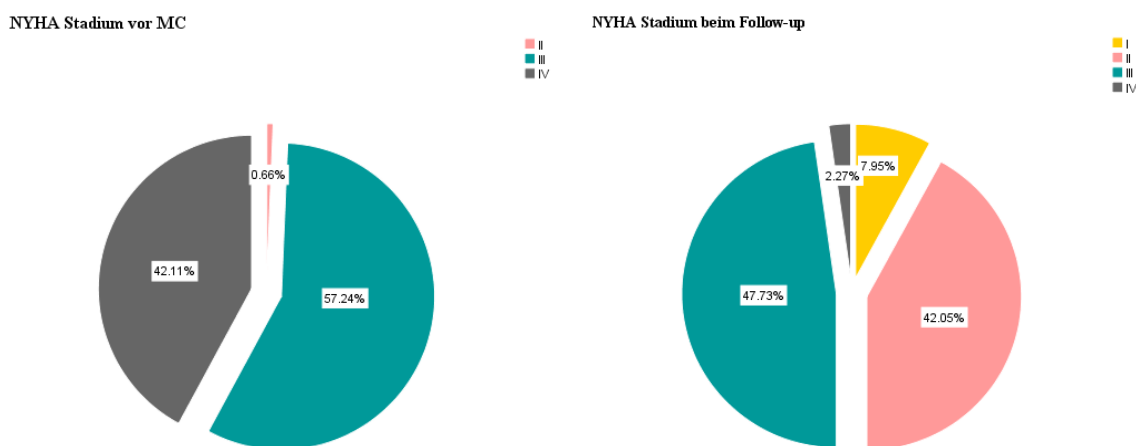
Insgesamt verstarben 45 Patientinnen und Patienten innerhalb des Follow-up-Zeitfensters, bei 27 lag eine kardiogene Genese vor. Die häufigste Todesursache war das Vorliegen eines kardiogenen Schocks mit Multiorganversagen. Die führende nicht kardial bedingte Todesursache war das Vorliegen einer pneumogenen Sepsis mit Organkomplikationen. Insgesamt erlitten zehn Behandelte einen Schlaganfall und zwei einen Herzinfarkt.

Eine erneute stationäre Aufnahme war bei 81 (56,6 %) Personen aufgrund einer kardialen Symptomatik notwendig. Von diesen hatten 62 (43,4 %) eine kardiale Dekompensation als Aufnahmediagnose und mussten intravenös diuretisch behandelt werden. Die kardiale Dekompensationsrate war bei Patientinnen und Patienten mit degenerativer, funktioneller und gemischter Mitralklappeninsuffizienz ähnlich (38,2 % vs. 50,7 % vs. 45,5 %; $p = 0,49$).

3.4.2 NYHA-STADIUM

Hinsichtlich des klinischen Outcomes beim Follow-up wurden die Daten der überlebenden Patientinnen und Patienten ($n = 88$) ausgewertet. Verstorbene und Lost-to-follow-up-Personen wurden in dieser Darstellung entsprechend nicht berücksichtigt. Klinisch berichteten 44 Behandelte über eine NYHA-Klasse von \leq II und 42 gaben eine NYHA-Klasse III an. Insgesamt zeigten 77,3 % der 88 Überlebenden eine Verbesserung ihres NYHA-Stadiums um mindestens eine Stufe im Durchschnitt nach $619,1 \pm 386,7$ Tagen (Median = 635,0 Tage) (Abbildung 9).

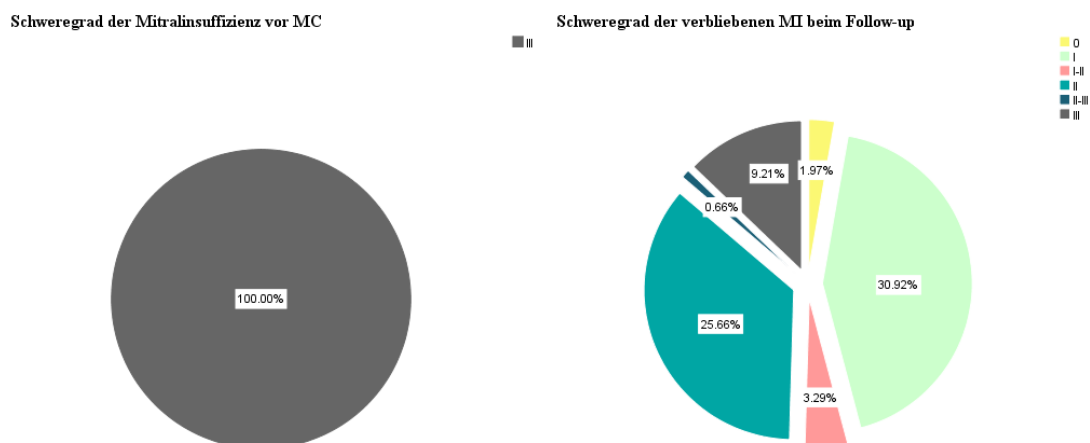
Abbildung 9: NYHA-Stadium vor MitraClip-Implantation ($n = 152$) und beim Follow-up ($n = 88$)



3.4.3 ECHOKARDIOGRAFISCHE PARAMETER

Eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq II konnte bei 94 von 109 verfügbaren Messungen erreicht werden (siehe Abbildung 10). Die echokardiografische Nachkontrolle erfolgte im Durchschnitt $436,3 \pm 344,3$ Tage (Median = 354,0 Tage) nach der MitraClip-Implantation. Echokardiografisch belief sich die LVEF auf $33,2 \pm 16,6$ % und zeigte sich im Vergleich zum Baseline-Wert unverändert ($p = 0,59$). Der mittlere transmitrale Gradient stieg signifikant von $2,1 \pm 1,0$ mmHg auf $4,0 \pm 1,8$ mmHg ($p < 0,001$). Der sPAP-Durchschnitt zeigte sich im Vergleich zum präinterventionellen Ausgangswert signifikant höher ($48,9 \pm 15,1$ mmHg vs. $45,6 \pm 12,8$ mmHg; $p < 0,001$).

Abbildung 10: Grad der MI vor MitraClip-Implantation ($n = 152$) und beim Follow-up ($n = 109$)



3.4.4 MVARC-KRITERIEN IM FOLLOW-UP

Unter Berücksichtigung der von MVARC definierten technischen, klinischen und echokardiografischen Parameter war im Durchschnitt $502,1 \pm 374,9$ Tage (Median = 484,0 Tage) nach MitraClip-Implantation bei 57 Patientinnen und Patienten (39,9 %) ein Device-Erfolg und bei 38 Patientinnen und Patienten (26,6 %) ein Patienten-Erfolg zu verzeichnen.

3.4.5 LABORCHEMISCHE PARAMETER

Laborchemisch betrug die mittlere GFR im Follow-up $49,5 \pm 19,5$ ml/min/1,73 m². Die Nierenfunktion im Follow-up zeigte sich im Vergleich zur präinterventionellen mittleren GFR von $52,1 \pm 18,9$ ml/min/1,73 m² signifikant schlechter ($p < 0,005$). Das Hämoglobin betrug $12,2 \pm 2,0$ mmol/l, und der Hämatokrit lag bei $37,5 \pm 7,5$ %. Sowohl das Hämoglobin als auch der Hämatokrit unterschied sich nicht signifikant vom Ausgangswert ($p = 0,34$ und $p = 0,85$). Die Follow-up-Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Follow-up-Ergebnisse

Follow-up-Intervall, Tage (n = 133)	502,1 ± 374,9
Mortalität, MACCE und MVARC-Endpunkte (n = 133)	
Tod, n (%)	46 (32,2)
Kardial bedingter Tod, n (%)	27 (18,9)
MACCE und Tod, n (%)	52 (36,4)
Stroke, n (%)	9 (6,3)
Myokardinfarkt, n (%)	2 (1,4)
Rehospitalisierung, n (%)	112 (78,3)
Kardiale Rehospitalisierung, n (%)	81 (56,6)
Kardiale Dekompensation, n (%)	62 (43,4)
Device-Erfolg @Follow-up, n (%)	57 (42,5)
Patientenerfolg @Follow-up, n (%)	38 (28,4)
Symptomatik (n = 88)	
NYHA-Klasse I, n (%)	7 (8,0)
NYHA-Klasse II, n (%)	37 (42,0)
NYHA-Klasse III, n (%)	42 (47,7)
NYHA-Klasse IV, n (%)	2 (2,3)
Echokardiografische Parameter (n = 109)	
LVEF, %	33,2 ± 16,6
Verbliebene MI ≤ II	94 (65,7)
Transmitraler MPG in mmHg	4,0 ± 1,8
sPAP in mmHg	48,9 ± 15,1
TAPSE in mm	17,6 ± 6,1
Laborchemische Parameter (n = 82)	
GFR in ml/min/1,73 m ²	49,5 ± 19,5
Hb in mmol/l	12,2 ± 2,0
Hk in %	37,5 ± 7,5

3.4.6 KARDIOVASKULÄRE INTERVENTIONEN UND OPERATIONEN

Im Beobachtungszeitraum erfolgte bei insgesamt 14 Behandelten (9,8 %) der interventionelle Verschluss eines großen residuellen Vorhofseptumdefekts (ASD). Das mediane Intervall für den Eingriff betrug 144 Tage. Die Notwendigkeit eines Transkatheter-ASD-Verschlusses unterschied sich zwischen verschiedenen ätiologischen Gruppen nicht signifikant (degenerativ: 8,5 % vs. funktionell: 11,0 % vs. gemischt: 12,0 %; $p = 0,99$).

Außerdem unterzogen sich 15 Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern einem interventionellen Vorhofohrverschluss aufgrund von Kontraindikation zur Antikoagulation. Insgesamt fanden zwölf SM-/ICD-Operationen statt. Davon waren sechs Prozeduren geplante Aggregatwechsel-OPs bei Batterieerschöpfung des liegenden Schrittmachers. Des Weiteren bekamen sieben Personen ein CRT-P-System, und bei zwei Personen erfolgte ein geplanter CRT-Aggregatwechsel ebenfalls aufgrund von Batterieerschöpfung.

Aufgrund der Persistenz der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz und fehlender interventioneller Therapiemöglichkeiten erhielten drei Behandelte während des Follow-ups einen operativen Mitralklappenersatz. Das durchschnittliche Intervall zwischen MitraClip-Behandlung und dieser OP betrug 61 Tage. Außerdem mussten vier Personen aufgrund verbliebener hochgradiger Mitralklappeninsuffizienzen im Schnitt nach 518 Tagen erneut geclippt werden. Die Re-Interventionsraten unterschieden sich weder zwischen voroperierten und nicht voroperierten Patientinnen und Patienten (voroperiert: 6,3 % vs. nicht voroperiert: 3,8 %; $p = 0,70$) noch in verschiedenen ätiologischen Gruppen (degenerativ: 0 % vs. funktionell: 4,8 % vs. gemischt: 12 %; $p = 0,10$) signifikant voneinander. Insgesamt wurden bei vier Personen mit kardiogenem Schock linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD) implantiert, drei der so Behandelten verstarben jedoch trotz dieser maximalen Therapieeskalation.

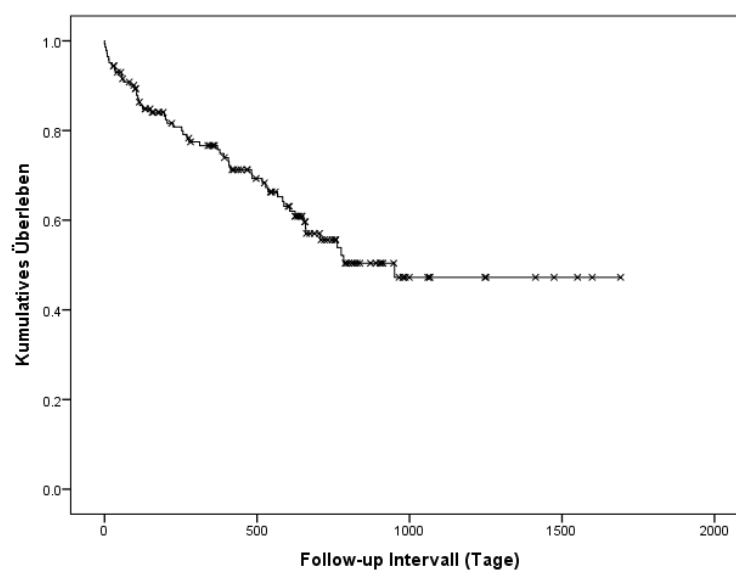
Unter Berücksichtigung sämtlicher Voreingriffe, der MitraClip-Indexprozedur sowie aller Folgeeingriffe innerhalb der klinischen Nachbeobachtung betrug die Kosteneinschätzung der gesamten kardiologischen und kardiochirurgischen Krankenhausaufenthalte am Ende des Follow-up-Zeitfensters $67.639,6 \pm 37.126,5$ Euro pro Patient/in. Die relevanten kardialen Interventionen und Operationen im Follow-up sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9: Kardiale Interventionen und OPs nach MitraClip-Eingriff

TAVI, <i>n</i> (%)	0 (0)
Vorhofohrverschluss, <i>n</i> (%)	15 (10,5)
iASD-Verschluss, <i>n</i> (%)	14 (9,8)
Ablation, <i>n</i> (%)	12 (8,4)
CRT-Implantation/Aggregatwechsel, <i>n</i> (%)	9 (6,2)
SM-/ICD-Implantation/Aggregatwechsel, <i>n</i> (%)	12 (8,4)
Re-MitraClip, <i>n</i> (%)	4 (2,8)
PCI, <i>n</i> (%)	9 (6,2)
CABG, <i>n</i> (%)	0 (0)
Mitralklappen-OP, <i>n</i> (%)	3 (2,1)
LVAD, <i>n</i> (%)	4 (2,8)

3.5 KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSANALYSE

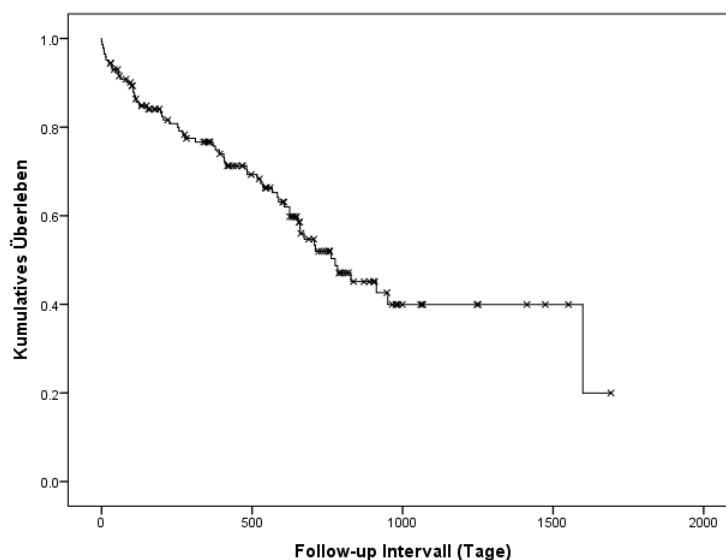
Die mediane Beobachtungsdauer des Patientenkollektivs lag bei 502 Tagen. Für die Überlebensanalyse wurden die Daten von 143 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Die Überlebensrate nach Kaplan-Meier-Analyse betrug nach 30 Tagen 94,4 %, nach sechs Monaten 83,1 %, nach einem Jahr 75,6 % und nach zwei Jahren 55,4 % (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtmortalität

In der durchgeführten Subgruppenauswertung zeigte sich die Mortalitätsrate bei verschiedener Ätiologie ähnlich (degenerativ: 34,4 % vs. funktionell: 41,0 % vs. gemischt: 36 %; $p = 0,76$). Die Anzahl der Todesfälle und andere relevante Sicherheitsendpunkte wurden bereits in Kapitel 3.4 und in Tabelle 8 näher erläutert.

Bei der nächsten Kaplan-Meier-Analyse wurden der Tod und MACCE als kombinierter Endpunkt definiert. Hier lag die Überlebensrate nach 30 Tagen bei 93,7 %, nach sechs Monaten bei 82,5 % nach einem Jahr bei 74,1 % und nach zwei Jahren bei 50,3 % (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Kombination aus Gesamtmortalität und MACCE



Des Weiteren wurden die kardiale Dekompensation, MACCE und der Tod als kombinierte Endpunkte betrachtet. Die Überlebensrate betrug nach 30 Tagen 91,6 %, nach sechs Monaten 65,9 %, nach einem Jahr 50,0 % und nach zwei Jahren 31,1 % (siehe Abbildung 13).

Zuletzt wurden in den Abbildungen 14 und 15 die Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Erreichen eines Device-Erfolgs bzw. Prozedur-Erfolgs bei Entlassung dargestellt. Das mediane Überleben für Patientinnen und Patienten ohne Device-Erfolg bei Entlassung betrug 391 Tage (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 93,5–688,5), und bei fehlendem Prozedur-Erfolg lag das mediane Überleben bei 408,0 Tagen (95 %-KI: 1,0–838,9).

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Kombination aus Gesamtmortalität, MACCE und kardialer Dekompensation

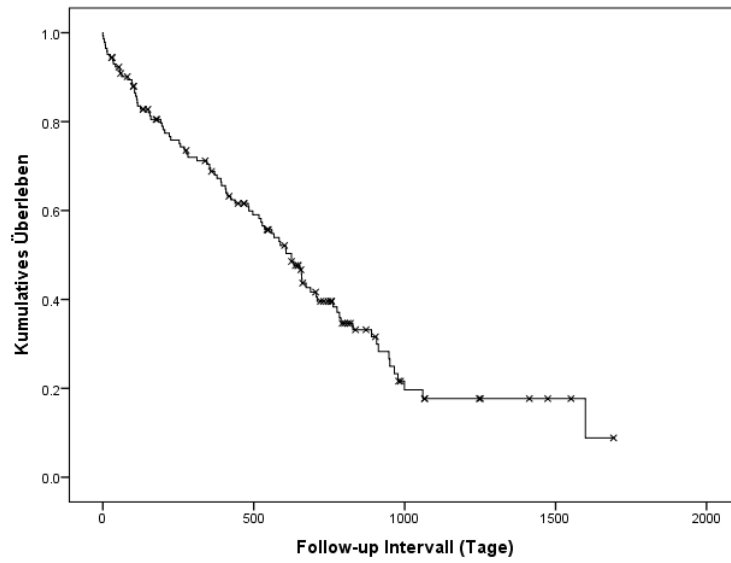
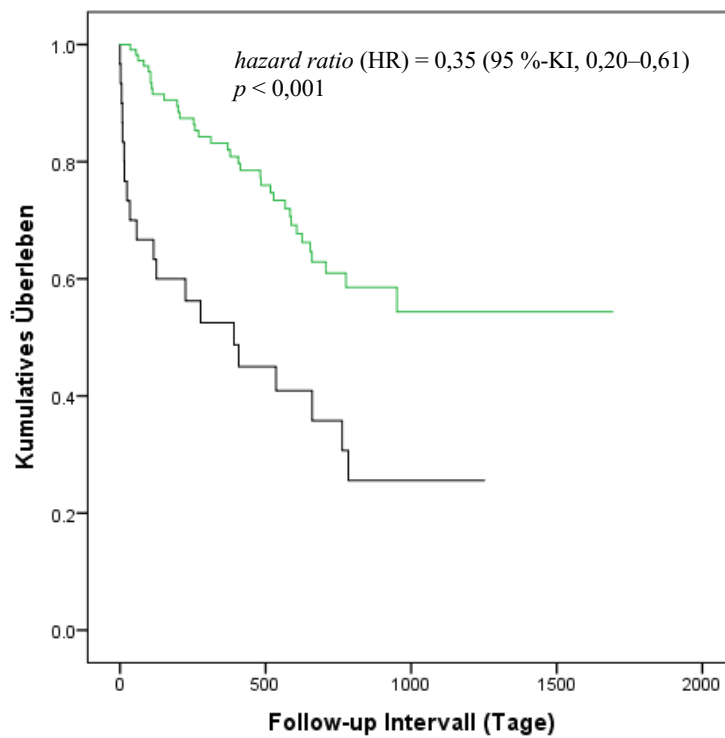


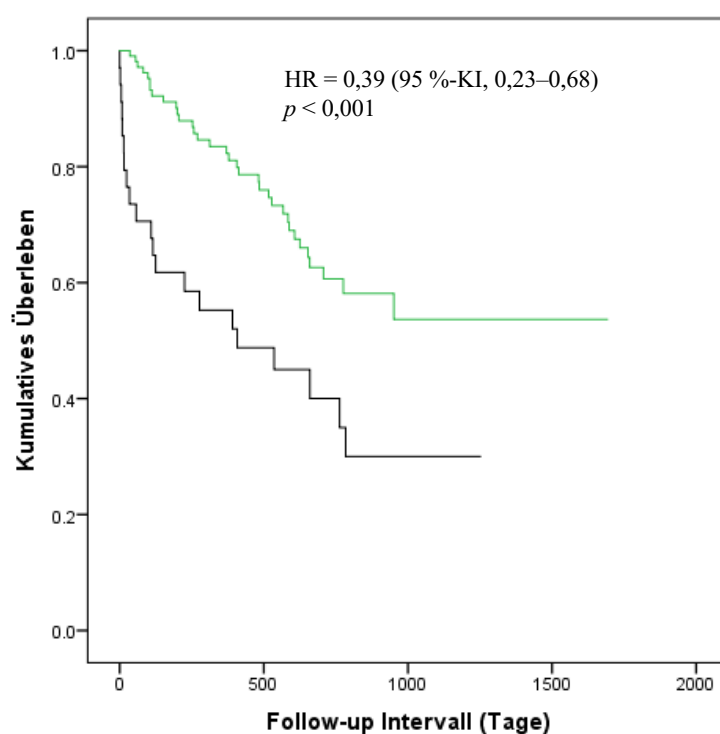
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Erreichen eines Device-Erfolgs (grüne Kurve) bei Entlassung



No. at risk:

Erfolg	105	76	49	20	7	4	2
kein Erfolg	29	15	10	5	1	-	-

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Erreichen eines Prozedur-Erfolgs (grüne Kurve) bei Entlassung



No. at risk:

Erfolg	101	73	47	19	7	4	2
kein Erfolg	33	17	12	6	2	-	-

3.6 PRÄDIKTOREN FÜR DAS LANGZEITÜBERLEBEN

Anhand von Überlebenszeitanalysen wurden die Baseline-Parameter und das Erreichen verschiedener MVARC-Endpunkte auf ihren Vorhersagewert hinsichtlich des Langzeitüberlebens getestet. In der univariaten Analyse wurde nachgewiesen, dass Patientinnen und Patienten, die präprozedural niedrigere GFR, niedrigere Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte sowie hohe STS-Scores (Mortalität und Morbidität) aufwiesen, ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben zeigten. Des Weiteren waren ein höherer postprozeduraler transmitraler Gradient sowie die Abwesenheit eines technischen Erfolgs (erfolgreiche MitraClip-Implantation), Device-Erfolgs (Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II ohne iatrogene Mitralklappenstenose) und Prozedur-Erfolgs (Device-Erfolg ohne schwerwiegende Komplikationen) bei Entlassung mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert (siehe Tabelle 10 sowie Abbildungen 12 und 13). Von den weiteren Parametern zeigten sich der Hämatokrit sowie die GFR in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren des Langzeitüberlebens (siehe Tabelle 11).

Tabelle 10: Univariate Faktorenanalyse der Langzeitmortalität

	HR	95 %-KI	p
Demografische Daten			
Alter in Jahren	1,00	0,96–1,03	0,797
Männlich (j/n)*	0,75	0,43–1,31	0,320
BMI in kg/m ²	1,04	0,96–1,10	0,255
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie, (j/n)	0,96	0,51–1,82	0,905
Vorhofflimmern, (j/n)	1,27	0,67–2,40	0,468
Diabetes mellitus, (j/n)	1,21	0,71–2,05	0,482
Koronare Herzkrankheit, (j/n)	1,43	0,75–2,71	0,274
pAVK, (j/n)	1,14	0,57–2,26	0,715
Stroke, (j/n)	1,61	0,87–2,99	0,127
COPD, (j/n)	1,07	0,63–1,83	0,802
Gesamtanzahl kv Eingriffe	1,02	0,82–1,24	0,934
Gesamtkosten kv Eingriffe	1,00	1,00–1,00	0,190
Z. n. Herzoperation	1,10	0,64–1,87	0,740
Laborchemische Parameter			
Hb in mmol/l	0,83	0,73–0,96	0,010
Hk in %	0,94	0,90–0,99	0,012
GFR in ml/min/1,73 m²	0,98	0,97–0,99	0,013
Echokardiografische Parameter			
Ätiologie der MI, funktionell (j/n)	1,33	0,77–2,29	0,308
LVEF in %	0,99	0,97–1,01	0,367
sPAP in mmHg	1,01	1,00–1,04	0,109
TAPSE in mm	0,94	0,88–1,02	0,146
Scores			
Log. EuroSCORE in %	1,01	0,99–1,02	0,252
EuroSCORE II in %	1,03	0,98–1,06	0,080
STS-Score (M) in %	1,04	0,97–1,08	0,075
STS-Score (MM) in %	1,02	1,00–1,04	0,019
Postprozedurale Ergebnisse			
Technischer Erfolg (j/n)	0,04	0,09–0,18	< 0,001
Device-Erfolg bei Entlassung (j/n)	0,35	0,20–0,61	< 0,001
Prozedur-Erfolg bei Entlassung (j/n)	0,39	0,23–0,68	0,001
Transmitraler MPG, mmHg	1,20	1,04–1,40	0,012

*j/n: ja/nein

Interessanterweise hatten die Anzahl kardiovaskulärer Interventionen und Operationen und die Gesamtkosten dieser Prozeduren keine Vorhersagekraft bezüglich des Langzeitüberlebens nach MitraClip-Implantation. Ebenfalls waren sowohl die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz als auch die LVEF keine Prädiktoren des Überlebens nach dem MitraClip-Eingriff.

Tabelle 11: *Multivariate Cox-Regressionsanalyse für die Langzeitmortalität*

	HR	95 %-KI	<i>p</i>
Hk vor MC, %	0,94	0,90–0,99	0,018
GFR vor MC in ml/min/1,73 m²	0,98	0,96–0,99	0,006
Transmitraler MPG nach MC, mmHg	1,08	0,91–1,29	0,358
Device-Erfolg bei Entlassung (j/n)	0,29	0,04–2,26	0,236
Prozedur-Erfolg bei Entlassung (j/n)	1,75	0,23–13,1	0,297

4 DISKUSSION

4.1 EINLEITUNG

Die Mitralklappeninsuffizienz ist der zweithäufigste Herzklappenfehler in den Industrieländern mit einer steigenden Inzidenz von aktuell ca. 10 % bei den über 75-jährigen Patientinnen und Patienten. [47] Ätiologisch werden die primäre und die sekundäre Form der chronischen Mitralklappeninsuffizienz unterschieden. Bei der primären (degenerativen) Mitralklappeninsuffizienz liegen strukturelle Veränderungen der Mitralklappe bzw. des Mitralklappenhalteapparats vor. Die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz tritt als Folge eines Missverhältnisses zwischen der morphologisch intakten Mitralklappe und einem dilatierten oder strukturell veränderten linken Ventrikel auf. [48] Die chronische Mitralklappeninsuffizienz ist eine schleichende Krankheit, die sich über viele Jahre allmählich entwickelt und zu einer jährlichen Sterblichkeitsrate von mindestens 5 % führt. [49]

Die operative Mitralklappenreparatur ist aufgrund ausgezeichneter technischer Ergebnisse die bevorzugte Behandlungsstrategie für Patientinnen und Patienten mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz. [50] Bei chirurgischen Hochrisikopatientinnen und -patienten sollte jedoch die interventionelle Versorgung mittels MitraClip-Implantation in Betracht gezogen werden. [49]

Die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ist mit einer geringeren Lebensqualität, einer höheren Krankenhausaufenthaltsrate infolge Herzinsuffizienz und einer ungünstigeren klinischen Prognose assoziiert. [51] Bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz wird aktuell von den Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit ggf. kardialer Resynchronisationstherapie bei geeigneten Patientinnen und Patienten empfohlen (Klasse I). [15] Der langfristige Nutzen eines chirurgischen Therapieansatzes ist hingegen bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz nicht nachgewiesen und bleibt umstritten. [51, 52] Daher werden die meisten Personen mit Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz konservativ behandelt, und diese Hochrisikogruppe hat nur wenige therapeutische Alternativen. [54]

Bei der Therapie einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist die MitraClip-Implantation eine wertvolle klinische Option für Patientinnen und Patienten mit entsprechenden echokardiografischen Voraussetzungen, die als inoperabel oder als operabel mit einem hohen chirurgischen Risiko angesehen werden. Diese sogenannte Edge-to-Edge-Rekonstruktion mittels Clipverfahren wird gegenwärtig als zentrale

therapeutische Modalität bei der interdisziplinären Behandlung der valvulären Herzinsuffizienz angesehen. [28]

Die Auswirkungen der Korrektur der sekundären Mitralklappeninsuffizienz auf die Prognose bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz sind jedoch schwierig nachzuweisen. Obwohl eine Mitralklappen-OP für eine primäre Mitralklappeninsuffizienz kurativ ist, konnte in den bisherigen Studien weder durch eine chirurgische Reparatur noch durch einen chirurgischen Ersatz der Mitralklappe eine Reduktion der mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz verbundenen Hospitalisierungs- oder Mortalitätsrate dokumentiert werden. [54]

In der hier vorgelegten multizentrischen Studie wurden die Ergebnisse der MitraClip-Implantation bei insgesamt 152 Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, multiplen kardiovaskulären Voreingriffen und erhöhtem operativem Risiko unter Verwendung der MVARC-Kriterien retrospektiv analysiert. Zudem wurden die Vorhersagefähigkeit verschiedener klinischer Parameter, u. a. das Erreichen der MVARC-Sicherheitsendpunkte, für das Langzeitüberleben getestet und die kumulative Anzahl, das Spektrum sowie die Kosten etwaiger kardiovaskulärer Folgeeingriffe dargestellt.

4.2 BISHERIGER STAND DER LITERATUR

Um den aktuellen Stand der Literatur bezüglich der Ergebnisse der MitraClip-Therapie bei primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz aufzuzeigen, werden im Folgenden die größten multizentrischen randomisierten Studien zusammengefasst. Die EVEREST-II-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte Studie zum Vergleich des Mitralklappen-Clippings mit offener Chirurgie. In einem 2 : 1-Verhältnis wurden insgesamt 184 Patientinnen und Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz \geq Grad 3+ eingeschlossen; bei 73 % der Studienteilnehmer lag eine degenerative Mitralklappeninsuffizienz vor. Das interventionelle Verfahren erwies sich als komplikationsärmer (schwere Komplikationsrate nach 30 Tagen: 15 % vs. 48 %) – bedingt vor allem durch eine geringere Rate an schweren Blutungen. Nach einem Jahr zeigten die Patientinnen und Patienten einen höheren Grad residualer Mitralklappeninsuffizienz bei niedrigerer NYHA-Klasse (NYHA III/IV 2 % vs. 13 %). Die Lebensqualität ist 30 Tage nach offener Chirurgie zwar signifikant niedriger, nach zwölf Monaten entspricht sie jedoch der Gruppe nach perkutaner Intervention. Zusammengefasst erreichten nach zwölf Monaten 55 % der perkutan therapierten Patientinnen und Patienten den kombinierten Endpunkt

(Abwesenheit von offener Chirurgie, $MI \geq \text{Grad } 3+$ und Tod) gegenüber 73 % in der Gruppe der offen chirurgisch behandelten Patientinnen und Patienten. [49] Im Vierjahresverlauf wurde der kombinierte Endpunkt – bei gleicher Sterblichkeit (17,4 % vs. 17,8 %; $p = 0,91$) – zu 39,8 % von der perkutanen Therapiegruppe und zu 53,4 % von der offenen Chirurgiegruppe erreicht. Der Unterschied ist maßgeblich bedingt durch die Rate an Konversionen zur offenen Chirurgie. [55]

In der EVEREST-High-Risk-Studie konnte ein statistischer Mortalitätsvorteil nach zwölf Monaten zugunsten des Mitralklappen-Clippings gegenüber der rein pharmakologischen Therapie an Patientinnen und Patienten mit hohem Operationsrisiko ($\text{STS-score} \geq 12\%$) gezeigt werden (76 % vs. 55 %; $p < 0,05$). Parallel dazu stellte sich im Vergleich zum Ausgangsbefund jeweils signifikant ein positiver linksventrikulärer Umbau (*remodeling*), eine Verminderung der NYHA-Klasse sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ein. Im Gegensatz zur EVEREST-II-Studie wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der High-Risk-Studie eine sekundäre Genese der Mitralklappeninsuffizienz auf ($n = 46, 59\%$). [33]

In der großen multizentrischen randomisiert-kontrollierten COAPT-Studie wurden insgesamt 614 Patientinnen und Patienten mit reduzierter LVEF ($20\% \leq \text{EF} \leq 50\%$) und mindestens mittel- bis hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen und die Ergebnisse einer transkathetergestützten Mitralklappenreparatur mittels MitraClip und maximal tolerierter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie mit einer optimalen medikamentösen Therapie verglichen. Beim Zweijahres-Follow-up wurde eine absolute Risikoreduktion für Mortalität (29,1 % vs. 46,1 %; $p < 0,001$) und Rehospitalisierung bei kardialer Dekompensation (35,8 % vs. 67,4 %; $p < 0,002$) in der MitraClip-Gruppe nachgewiesen. [54]

In der ebenfalls multizentrischen randomisiert-kontrollierten MITRA-FR-Studie wurden insgesamt 452 Patientinnen und Patienten mit reduzierter LVEF ($15\% \leq \text{EF} \leq 40\%$) und hochgradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz sowie funktioneller Genese untersucht. Die Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz nach einem Jahr unterschied sich zwischen den Personen, bei denen zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine MitraClip-Intervention erfolgte, und denjenigen, die allein medizinische Therapie erhielten, nicht signifikant. [56]

Mithilfe der Daten des multizentrischen TRAMI-Registers wurden die Ergebnisse der MitraClip-Therapie bei 722 Patientinnen und Patienten aus 20 deutschen Zentren untersucht. Insgesamt 69,3 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten litten an einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. Das Langzeitergebnis bestätigte relevante

klinische Verbesserungen und niedrige Re-Interventionsraten. Die hohe Langzeitmortalität (mehr als 50 % bei Vierjahres-Follow-up) war stark beeinflusst von kardialen und nicht kardialen Komorbiditäten und für beide Ätiologien vergleichbar. [57] Einen Überblick zu den relevanten Daten der Langzeitstudien bietet die Tabelle 12. Bei den kontrollierten Studien wurden die Ergebnisse der MitraClip-Gruppe dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich verschiedener MitraClip-Studien

	KAU/KFH	EVEREST-II HRS	TRAMI	MITRA-FR	COAPT
Patientenanzahl	152	78	722	152	302
Alter in Jahren	75,4 ± 7,4	67,3 ± 12,8	75,3 ± 8,6	70,1 ± 10,1	71,7 ± 11,8
EuroSCORE	28,9 ± 18,8	k. A.*	23,7 ± 16,0	k. A.	k. A.
EuroSCORE II	11,2 ± 9,7	k. A.	k. A.	6,6 (3,5–11,9)	k. A.
STS-Score (M)	6,2 ± 5,6	14,2 ± 8,2	8,5 ± 7,5	k. A.	7,8 ± 5,5
NYHA ≥ III	99,3 %	52,7 %	89,2 %	63,1 %	57,0 %
LVEF in %	33,4 ± 14,8	60,0 ± 10,1	EF < 30: 33,1 % EF 30–50: 35,5 % EF > 50: 31,1 %	33,3 ± 6,5	31,3 ± 9,1
LVEDV in ml	152,7 ± 73,9	k. A.	k. A.	245,1 ± 67,3	194,4 ± 69,2
sPAP in mmHg	45,6 ± 12,8	k. A.	44,9 ± 14,7	k. A.	44,0 ± 13,4
EROA in cm²	0,45 ± 0,23	0,56 ± 0,38	k. A.	0,31 ± 0,10	0,41 ± 0,15
Sekundäre MI	60,5 %	59,0 %	69,3 %	100 %	100 %
Erfolgreiche Implantation**	95,4 %	76,9%	96,5 %	95,8 %	95,0 %
30-Tage-Mortalität	5,6 %	1,1%	k. A.	3,3 %	2,3 %
Mortalität nach 1 Jahr	24,4 %	6,1%	19,7 %	24,3 %	19,1 %
Mortalität nach 2 Jahren	44,6 %	k. A.	31,9 %	k. A.	29,1 %

* k. A. = keine Angaben; ** erfolgreiche MitraClip-Implantation mit postinterventioneller Reduktion der MI auf ≤ 2

4.3 VERGLEICH DER BASELINE-CHARAKTERISTIKA

Die Patientinnen und Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit analysiert wurden, hatten im Vergleich zur EVEREST-II-Kohorte ein höheres Alter (74 ± 9 Jahre vs. 67 ± 13 Jahre), multiple Komorbiditäten und litten unter stärkeren Symptomen (NYHA \geq III: 99,3 % vs. 50 %). Zudem ist ein Unterschied in der Ätiopathogenese der Mitralklappeninsuffizienz auffällig: In der EVEREST-II-Studie wiesen 73 % der Untersuchten eine primäre Mitralklappeninsuffizienz auf, während die Mitralklappeninsuffizienz in unserem Patientenkollektiv zu 60,5 % sekundärer Genese war. Sowohl in der COAPT- als auch in der MITRA-FR-Studie wurden hingegen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit symptomatischer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen. Die präprozeduralen Charakteristika, z. B. das durchschnittliche Alter, die Schwere der NYHA-Symptomatik sowie die berechneten Risiko-Scores unseres Patientenkollektivs sind vergleichbar mit denen des TRAMI-Registers, wobei die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte eine wesentlich schlechtere LVEF aufwies (siehe Tabelle 12, Kapitel 4.2).

Obwohl die mittlere LVEF in der MITRA-FR- und der COAPT-Studie ähnlich war, ergaben sich wesentliche Unterschiede insbesondere hinsichtlich des linksventrikulären enddiastolischen Volumens mit $245,1 \pm 67,3$ ml bei MITRA-FR, $194,4 \pm 69,2$ ml bei COAPT vs. $152,7 \pm 73,9$ ml bei den von uns behandelten Patientinnen und Patienten. Dieser Unterschied lässt sich vermutlich auf die unterschiedliche Ätiologie und eine fehlende linksventrikuläre Dilatation bei Patientinnen und Patienten mit rein degenerativer Mitralklappeninsuffizienz zurückführen.

Erwähnenswert sind auch die Ausschlusskriterien der neuesten und größten Studien, z. B. der COAPT-Kohorte im Vergleich zu anderen großen Studien. In der COAPT-Studie wurden die Patientinnen und Patienten hochselektiv rekrutiert, nachdem schwere linksventrikuläre Dilatation (LVESD > 70 mm), höchstgradig eingeschränkte LVEF (< 20 %), rechtsseitige Herzinsuffizienz mit mäßiger oder schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion sowie fortgeschrittene COPD mit Indikation zur Heimsauerstofftherapie oder dauerhafte orale Kortikosteroidtherapie ausgeschlossen wurden. [58]

In Bezug auf die Rechtsherzfunktion konnten in unserem Patientenkollektiv eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion mit einem durchschnittlichen TAPSE-Wert von 17,4 mm sowie das Vorliegen einer mindestens mittelgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (48,7 %) mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck ($45,6 \pm 12,8$ mmHg) festgestellt werden.

Außerdem wurde bei 25 Personen (16,4 %) die Ätiologie als gemischte Genese beschrieben. Hierbei könnte es sich um Veränderungen des Klappenapparats in unterschiedlichem Ausmaß infolge einer fortgeschrittenen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz handeln. Demzufolge ist retrospektiv eine Unterschätzung der ursprünglichen Anzahl von Patientinnen und Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz möglich.

4.4 KOMORBIDITÄTEN

Insgesamt wiesen 42,1 % unserer Patientinnen und Patienten ein COPD-Stadium \geq II auf, und 10,9 % davon hatten bereits eine Heimsauerstofftherapie. Ferner wurde in Bezug auf nichtkardiale Komorbiditäten in verschiedenen Studien eine hohe Rate chronischer Niereninsuffizienz (mindestens Stadium III) dokumentiert (64,5 % in der aktuellen Untersuchung, 71,6 % in der COAPT-Studie vs. 42,7 % im TRAMI-Register). Die Rate der präprozedural dokumentierten Anämie war in unserem Patientenkollektiv und in der COAPT-Studie mit 67,8 % bzw. 59,8 % vergleichsweise hoch, während die Anämieprävalenz im TRAMI-Register lediglich 2,6 % betrug. [53, 55]

In Zusammenschau dieser präinterventionell erhobenen Parameter wiesen unsere Patientinnen und Patienten eine insgesamt schlechte links- und rechtsventrikuläre Funktion auf und litten häufig an schweren nichtkardialen Begleiterkrankungen, z. B. chronischer Niereninsuffizienz (Stadium \geq 3 bei 64,5 %), COPD (42,1 %) und Anämie (67,8 %). Das in der vorliegenden Arbeit analysierte Patientenkollektiv unterscheidet sich bezüglich der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz und mit Blick auf die kardialen und nichtkardialen Komorbiditäten von den meisten in Tabelle 12 (Kapitel 4.2) aufgeführten Studien.

4.5 BEWERTUNG DER VORANGEGANGENEN EINGRIFFE

Hinsichtlich der kardiovaskulären Prozeduren vor der MitraClip-Implantation zeigte sich die Anlage eines ICD (56,6 %) als häufigster Voreingriff. Von insgesamt 86 Untersuchten erhielten 75 einen primärprophylaktischen ICD aufgrund einer ischämischen Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter LVEF, und 42 Personen wurden mit einem CRT-System bei bestehendem Linksschenkelblock versorgt. Im Vergleich dazu hatten in der COAPT-Studie lediglich 30,1 % der Untersuchten einen ICD erhalten. [54] Die Häufigkeit der ICD-Implantation in unserem Kollektiv ist ein Indiz für die Schwere

der vorbestehenden Herzinsuffizienz unter optimierter medikamentöser Therapie bzw. nach operativer oder interventioneller Revaskularisation bei ischämischer Kardiomyopathie. Die LVEF wurde bereits als unabhängiger Mortalitätsprädiktor in einer Vielzahl kardiovaskulärer Studien dokumentiert. So konnte etwa in der großen randomisierten CHARM-Studie eine Erhöhung der Mortalitätsrate um 15 % bei einer EF-Reduktion um 5 % bei Patientinnen und Patienten mit LVEF < 45 % nachgewiesen werden. [59] Somit ist bei der Mehrzahl der in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Patientinnen und Patienten von einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko auszugehen. Die Prävalenz früherer kardiovaskulärer Operationen war in der untersuchten Patientenkohorte vergleichbar mit den Ergebnissen in der COAPT-Studie bzw. in der TRAMI-Gruppe (44,1 % vs. 40,1 % vs. 44,4 %). [53, 55, 58]

4.6 MEDIKATION

Obwohl 85,5 % der Patientinnen und Patienten einen ACE-Hemmer (oder ARB), 96,1 % einen Betablocker und 92,1 % Diuretika (u. a. Schleifendiuretika, Thiazide oder Aldosteron-Antagonisten) einnahmen, war eine Optimierung der Ausgangsmedikation aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht möglich. Ebenfalls konnte retrospektiv nicht eruiert werden, ob die Dosierung der Herzinsuffizienzmedikation leitliniengerecht der maximal verträglichen Dosis entsprach. In der COAPT-Studie wurden ausschließlich symptomatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die stabile Maximaldosen einer leitliniengerechten Herzinsuffizienzmedikation einnahmen sowie bei entsprechender Indikation eine Resynchronisationstherapie erhalten hatten. Die Veränderungen der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie während des Nachbeobachtungszeitraums wurden dokumentiert. [54] In der MITRA-FR-Studie war die Intensivierung der pharmakologischen Behandlung vor der Randomisierung erlaubt, obwohl die späteren Änderungen in der Medikation während der Nachsorge nicht erfasst wurden. [54, 56]

4.7 INTERVENTIONSERGEBNISSE

Von insgesamt 152 Patientinnen und Patienten mit hochgradiger symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz wurden 150 erfolgreich mittels MitraClip-Implantation ohne periprozedurale Mortalität behandelt. Bei 145 Behandelten konnte intraprozedural eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf ≤ 2 erreicht werden, sodass die Erfolgsrate auf dem gleichen Niveau lag wie in den in Tabelle 12 (Kapitel 4.2) erwähnten neuesten

multizentrischen Studien. Diesbezüglich ist die signifikant niedrigere technische Erfolgsquote (76,9 %) der frühen amerikanischen EVEREST-II-Studie von 2012 auffällig. Dieser Unterschied könnte auf die begrenzten Erfahrungen mit der ersten Generation des MitraClip-Systems zurückzuführen sein und mit einer eingeschränkten Zulassung durch die FDA (nur für Hochrisikopatientinnen und -patienten mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz) erklärt werden. [61] In Europa ist die MitraClip-Implantation seit 2008 zugelassen und wird seitdem mit fortwährenden Verbesserungen des MitraClip-Systems häufiger zur Behandlung sekundärer Mitralklappeninsuffizienz bei Herzinsuffizienz eingesetzt. [35, 58] Ein direkter Vergleich des technischen Erfolgs bei degenerativer und funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ist allerdings kompliziert, da das Verfahren aufgrund der Komplexität der Klappenanatomie und der zugrunde liegenden Pathologie technisch anspruchsvoller sein könnte. [62]

Die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II gelang bei 145 Patientinnen und Patienten (95,4 %). Davon hatten 125 (82,2 %) eine verbliebene Mitralklappeninsuffizienz \leq Grad I. In der Literatur wird eine residuale Mitralklappeninsuffizienz \leq Grad II als erfolgreiches Ergebnis gewertet.

Jüngste Studien zeigen zunehmend, dass der Grad der verbleibenden Mitralklappeninsuffizienz einen Einfluss auf die Endpunkte und das klinische Outcome hat. Der Einfluss der residualen Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Implantation als Prädiktor für das Überleben und das Eintreten kombinierter Endpunkte wurde in einer Studie mit 85 Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz (56,6 % funktionelle Genese) im Herzzentrum Rostock bereits demonstriert. [63] Zudem wurden im Herzzentrum Hamburg 458 Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Implantation mit einem Follow-up-Intervall von durchschnittlich fünf Jahren untersucht. Hier konnte bei den Behandelten mit verbliebener Mitralklappeninsuffizienz \leq I bei Entlassung im Vergleich zu Personen mit höhergradigen Insuffizienzen ein besseres klinisches Ergebnis gezeigt werden. [64] Eine maximale Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip(s) könnte anhand dieser Daten befürwortet werden, um den Nutzen des Verfahrens zu optimieren und das Risiko unerwünschter Ergebnisse zu minimieren. [61, 63]

In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass eine maximale Verringerung der Mitralklappeninsuffizienz in Fällen mit komplexer Anatomie die Implantation mehrerer Clips impliziert. Im dargestellten Kollektiv wurden durchschnittlich $2,5 \pm 0,9$ Clips implantiert, sodass die niedrige Inzidenz einer relevanten residuellen Regurgitation über die Mitralklappe vermutlich auf diese Multiclip-Therapiestrategie zurückzuführen ist.

Die Studien bestätigen, dass die Implantation mehrerer Clips nicht zu einer klinisch relevanten Mitralstenose führt, wenn die MVOA- und transmitralen MPG-Werte sorgfältig periprozedural monitort und in das Therapiekonzept integriert werden. [66]

4.8 KOMPLIKATIONEN

Von insgesamt 120 Patientinnen und Patienten mit Device-Erfolg nach MVARC (Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II ohne iatrogene Mitralklappenstenose) wiesen 115 (75,7 %) bei Abwesenheit von schweren Komplikationen (Tod, Schlaganfall, akute Nierenschädigung und Blutungen) ebenfalls einen Prozedur-Erfolg auf.

Die postprozedurale Schlaganfallrate lag bei unseren Patientinnen und Patienten bei 2,0 % ($n = 3$) und bewegte sich auf dem gleichen Niveau wie in der EVEREST-II-High-Risk-Studie. [33] Zwei Personen erlitten einen kardioembolischen Schlaganfall, und ein Patient entwickelte eine ausgeprägte Kleinhirnblutung im Sinne eines hämorrhagischen Schlaganfalls. Die Verhinderung thromboembolischer periprozeduraler Schlaganfälle erfordert eine spezifische, ggf. individualisierte antithrombotische Strategie. Diese Herangehensweise ist nicht nur durch die hohe Prävalenz von Vorhofflimmern bei MitraClip-Behandelten gerechtfertigt, sondern auch durch das erhöhte Risiko einer linksatrialen Thrombusbildung nach dem Eingriff, die durch die akute Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und Veränderungen der Hämodynamik im linken Vorhof verursacht wird. [65, 66]

Die 30-Tage-MACCE- und -Mortalitätsraten betragen in der vorliegenden Studienpopulation 6,3 % bzw. 5,6 % und unterschieden sich nicht signifikant in den nach Ätiologie getrennten Subgruppen. In den großen multizentrischen europäischen Studien wie ACCESS-EU und MITRA-FR war die 30-Tage-Mortalitätsrate mit 3,4 % bzw. 3,3 % etwas geringer. [35, 54] Ein direkter Vergleich der Mortalität ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da es sich um prospektive Studien mit strengen Einschlusskriterien handelt. Nichtsdestotrotz erweist sich der MitraClip in der vorliegenden Arbeit als wirksam bei der Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz bei Hochrisikopatientinnen und -patienten und zeigt einen hohen technischen Erfolg mit effizienter Reduktion des Mitralklappeninsuffizienzgrades und einer niedrigen Mortalitätsrate.

4.9 FOLLOW-UP-ERGEBNISSE

4.9.1 MORTALITÄT UND RE-HOSPITALISATION

In der Kaplan-Meier-Analyse unserer ätiologisch gemischten Patientenkohorte zeigte sich eine Ein- bzw. Zwei-Jahres-Überlebensrate von 75,6 % bzw. 55,4 %. Die entsprechende Ein-Jahres-Sterblichkeit von 24,4 % stellt sich im Vergleich mit den Interventionsarmen der MITRA-FR (24,3 %) und EVEREST-II-High-Risk Studie (23,6 %) identisch dar. [33] Eine plausible Erklärung für diese Beobachtung besteht in einem vergleichbaren klinischen Risikoprofil, insbesondere mit Blick auf den hohen Altersdurchschnitt, die ausgeprägte Komorbidität sowie die hohe Inzidenz kardiovaskulärer Voroperationen. So wurden in der EVEREST-II-HRS 78 Patientinnen und Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz rekrutiert, von denen 88,5 % mindestens fünf klinisch prognoserelevante Komorbiditäten, z. B. koronare Herzkrankheiten, COPD, Diabetes mellitus und chronische Nierenerkrankungen, aufwiesen. [33] Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass sich die ätiologische Verteilung der Mitralklappeninsuffizienz (primär vs. sekundär) in den genannten Studien z. T. deutlich unterschieden (vgl. Tabelle 12, Kapitel 4.2).

Bereits vor der Veröffentlichung der bahnbrechenden Ergebnisse der COAPT-Studie bei Patientinnen und Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ergaben sich erste Hinweise auf eine prognoserelevante Wirkung des MitraClip auch in ätiologisch gemischten Patientenkollektiven. So konnte in einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2015 bei 351 interventionell versorgten Hochrisiko-Patientinnen und -patienten mittels Matched-Pair-Analyse eine geringere Ein-Jahres-Sterblichkeit nach MitraClip-Implantation im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie aufgezeigt werden (25,9 % vs. 38,5 %). [69] Die zitierte Untersuchung unterstreicht die Sicherheit des MitraClip-Verfahrens bei Patientinnen und Patienten mit hohem chirurgischem Risiko im Vergleich zu einem ausschließlich konservativen Therapieansatz.

Im Vergleich zu den Zwei-Jahres-Daten in den Interventionsarmen der prospektiv randomisierten Studien wurde in unserem All-Comer-Patientenkollektiv eine höhere Mortalität verzeichnet. Diese lag 24 Monate nach Clipversorgung mit 44,6 % erkennbar über der publizierten Zwei-Jahres-Mortalität in den Interventionsgruppen der MITRA-FR- (34,9 %) und der COAPT-Studie (29,1%). [70] [54] Mehrere Faktoren können zur Erklärung dieser differentiellen Mortalitätszahlen herangezogen werden. Es ist anzunehmen,

dass eine nach Studienprotokoll durchgeführte klinische Nachsorge einschließlich strukturierter Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Weiterhin ist mit Blick auf die niedrige Zwei-Jahres-Mortalität in der COAPT-Studie zu berücksichtigen, dass in diesem selektierten Patientenkollektiv eine Reihe prognoserelevanter Komorbiditäten (z. B. schwere LV- und RV-Dysfunktion sowie terminale Niereninsuffizienz) protokollbedingt ausgeschlossen waren.

Mit Blick auf das mittelfristige Überleben nach interventioneller Edge-to-Edge-Reparatur der Mitralklappe konnte in der EVEREST-II-Studie eine vergleichbar niedrige Fünf-Jahres-Mortalität ohne signifikanten Unterschied zwischen den zwei Therapiearmen demonstriert werden (MitraClip: 20,8 % und OP: 26,8 %). [34] Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die ausgewählten Patientinnen und Patienten mit einem Durchschnittsalter von $67,0 \pm 12,7$ Jahren erheblich jünger waren und mit einer mittleren EF von $59 \pm 10,1$ % eine weitestgehend normale linksventrikuläre Funktion aufwiesen. [34] Es verwundert daher nicht, dass die in der Folge publizierte Fünf-Jahres-Mortalität nach MitraClip-Implantation in der EVEREST-II-Hochrisikostudie mit 39,7 % für die primäre und 44,1 % für die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz deutlich höher lag. [71] Die beobachtete Mortalität in beiden ätiologischen Gruppen war eine Folge des fortgeschrittenen Alters und der ausgeprägten Komorbidität der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Zugleich ergab sich mit Blick auf die dauerhafte Verbesserung der NYHA-Klasse (I bis II) bei 83 % der überlebenden Patientinnen und Patienten ein starker Hinweis für die langfristige Sicherheit und klinische Wirksamkeit des MitraClip in einem Hochrisikokollektiv.

Die Fünf-Jahres-Mortalität nach MitraClip-Versorgung wurde ebenfalls in dem multizentrischen italienischen GRASP-IT-Register bei 304 Patientinnen und Patienten mit sowohl primärer als auch sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (22 % vs. 78 %) dargestellt. Bei Patientinnen und Patienten mit ischämisch bedingter funktioneller Mitralklappeninsuffizienz wurde eine signifikant höhere Fünf-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Studienteilnehmenden mit nicht ischämischer funktioneller bzw. degenerativer Mitralklappeninsuffizienz (57,9 % vs. 38,2 % bzw. 40,3 %; $p = 0,009$) beobachtet. [72] Vergleichbar zur EVEREST-II-Hochrisikostudie lag die Gesamtmortalität im GRASP-IT-Register fünf Jahre nach MitraClip-Versorgung eines ätiologisch gemischten Kollektivs bei ca. 47 %. Neben einer hohen Komorbiditätsbelastung wurden insbesondere die ischämisch bedingte

Mitralklappeninsuffizienz sowie eine fortgeschrittene Kardiomyopathie als prognostisch relevante Faktoren der Fünf-Jahres-Mortalität identifiziert. [72]

In unserer Studienpopulation wurden während der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich $437,3 \pm 369,9$ Tagen insgesamt 42,6 % der Patientinnen und Patienten aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär aufgenommen. Hinsichtlich der Rehospitalisierungsrate infolge symptomatischer Herzinsuffizienz bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit primärer bzw. sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. In der COAPT-Studie waren Krankenhauseinweisungen infolge Herzinsuffizienz innerhalb von 24 Monaten nach Randomisierung als primärer Endpunkt definiert, und die Eventrate in der MitraClip-Gruppe betrug 35,8 %. [54]

Die im Vergleich zu unserer Kohorte niedrigere kardiale Rehospitalisierungsrate basiert u. a. auf der im COAPT-Studienprotokoll definierten Eingangsbedingung einer stabilen Herzinsuffizienz unter einer maximalen leitliniengerechten medikamentösen Begleittherapie. Bereits anhand der Daten des GRASP-IT-Registers konnte gezeigt werden, dass eine Rehospitalisierung nach MitraClip-Implantation nicht ungewöhnlich ist und kardiovaskuläre Symptome die häufigste Ursache darstellen. Unabhängige Prädiktoren für eine frühe Rehospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff waren die Aufenthaltsdauer von mindestens drei Tagen während des Indexverfahrens (*odds ratio* [OR] = 4,13; 95 %-KI: 1,32–12,91), die Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ≥ 5 % nach Mitraclip-Implantation (OR = 4,88; 95 %-KI: 1,36–18,91) und ein hoher sPAP von ≥ 60 mmHg bei Entlassung (OR = 3,72; 95 %-KI: 1,23–11,26). [73]

Bei Patientinnen und Patienten mit früher Rehospitalisierung (27 %) zeigte sich das Ein-Jahres-Überleben signifikant schlechter als bei Personen mit später Rehospitalisierung oder ohne Rehospitalisierung (69,3 % vs. 82,6 % vs. 86 %; $p < 0,001$). [73] Ein direkter Vergleich der Langzeitüberleben unseres Kollektivs in Bezug auf die frühe und späte Rehospitalisierung ist allerdings aufgrund niedriger Fallzahlen ($n = 4$; 2,8 %) der frühen kardialen Rehospitalisierungen nicht möglich.

4.9.2 RE-INTERVENTION

Alle Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb des Indexaufenthalts oder während des Nachbeobachtungszeitraums eine chirurgische Revision oder ein perkutaner Zweiteingriff an der Mitralklappe durchgeführt wurde, sind in Tabelle 13 dargestellt.

Nach Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte bei vier Personen ein erneuter Eingriff mittels MitraClip, und drei Personen erhielten einen operativen Mitralklappenersatz.

Tabelle 13: *Re-Interventionsdaten*

Pat. Nr.	Alter	Sex	Ätiol.	EF %	Device-Erfolg*	Eingriff	Interv. (Tage)	Indikation	Exitus	FU (Tage)
Intrahospital										
1	64	m	F	35	nein	MKE	28	MI III	ja	57
2	67	w	F	10	nein	MKE	0	Perf. LA	ja	0
3	83	w	D	50	nein	MKE	12	Perf. MK	ja	408
Follow-up										
4	66	m	F	35	ja	MKE	41	MI III	nein	113
5	83	m	M	45	nein	MKE	113	MI III	nein	448
6	68	m	M	30	ja	MKE	30	MI III	ja	35
7	82	m	M	35	ja	MC	328	MI III	nein	497
8	62	m	F	10	ja	MC	667	MI III	nein	1060
9	75	m	F	40	ja	MC	68	MI III	nein	159
10	74	w	M	50	ja	MC	588	MI III	ja	951

Sex: m: männlich, w: weiblich

Ätiologie: F = funktionell, M = mixed, D = degenerativ

MKE: Mitralklappenersatz, MC: MitraClip

Perf. LA: perforierte linker Vorhof, Perf. MK: perforierte Mitralklappe

FU: Follow-up

* Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II ohne iatrogene Mitralklappenstenose bei Entlassung

Mit einer Re-Interventionsrate von nur 6,9 % ($n = 10$ von 143) erwies sich der MitraClip in unserem Patientenkollektiv als sicheres und zuverlässiges therapeutisches Verfahren. Operative Zweiteingriffe ($n = 6$) erfolgten im Durchschnitt 61 Tage nach der Indexprozedur, vorrangig infolge einer persistierenden oder rekurrenten hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz ($n = 4$ von 6). Die Fünf-Jahres-Analyse der EVEREST-II-Studie ergab hingegen in der MitraClip-Kohorte eine hohe Inzidenz operativer Zweiteingriffe von 24,2 % (43 von 178 Patientinnen und Patienten). Im Rahmen der initialen MitraClip-Prozedur konnte bei 20 Patientinnen und Patienten (11,2 %) aus technischen Gründen kein MitraClip implantiert werden. Bei 33 von insgesamt 43 Patienten (87 %) wurde der operative Zweiteingriff innerhalb der ersten sechs Monate nach der Indexprozedur durchgeführt. [34] Bereits in einer früheren Analyse der EVEREST-II-Daten aus dem Jahr 2012 konnte dieser sog. *early hazard* nach MitraClip-Implantation gezeigt werden. Die Autoren berichteten, dass 76 % der notwendigen

operativen Folgeeingriffe innerhalb der ersten 90 Tage nach MitraClip-Implantation erfolgten. Von insgesamt 37 operativen Folgeeingriffen entfielen 20 Prozeduren auf Rekonstruktionsverfahren, während bei 17 Patientinnen und Patienten ein konventioneller Klappenersatz durchgeführt wurde. Das mediane Überleben nach operativer Revision betrug lediglich 41 Tage. [74]

Im Gegensatz dazu betrug das mittlere Überleben nach operativem Zweiteingriff in unserer Studienpopulation durchschnittlich 176 Tage (Median: 85, Bereich: 0–448). Die Intra-hospitalmortalität aufgrund operativer Notfalleingriffe, die innerhalb von 30 Tagen nach MitraClip-Implantation bei drei Patienten erforderlich wurden, betrug 67 %. Operative Zweiteingriffe in einem elektiven Setting verliefen hingegen erfolgreicher mit einem längerfristigen klinischen Benefit bei zwei von drei Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 13). Laut einer nicht randomisierten multizentrischen Studie, an der 55 Patientinnen und Patienten aus der EVEREST-I- und 52 aus der EVEREST-II-Studie teilnahmen, erfolgte bei 32 Personen (30 %) aufgrund verschiedener Indikationen sowohl intrahospital als auch im Follow-up eine operative Versorgung. Die führende Operationsindikation war in 31 % der Fälle eine teilweise Ablösung des Clips, ein sog. *partial leaflet detachment*. Bei 28 % war eine MitraClip-Implantation anatomisch intraprozedural nicht möglich. Andere seltene Indikationen waren u. a. eine postinterventionell verbliebene hochgradige Mitralklappeninsuffizienz sowie eine schwere iatrogene Mitralstenose. [75]

In einer retrospektiven Analyse eines deutschen Zentrums wurden die Ergebnisse der operativen Revision bei 25 Patientinnen und Patienten (Alter 73 ± 9 Jahre) nach vorangegangener MitraClip-Behandlung (Median: 54 Tage, Bereich: 1–1496 Tage) dargestellt. Das konventionelle Klappenersatzverfahren war mit einer Mortalität von 28 % assoziiert. Hauptursächlich für die hohe postoperative Sterblichkeit war in vielen Fällen ein bereits bestehender kardiogener oder septischer Schock; die Kaplan-Meier-Analyse ergab ein Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 53 %. [76]

In einer ähnlich gelagerten retrospektiven Analyse aus dem Herzzentrum Rostock wurde das Outcome von 13 Patientinnen und Patienten (Alter 78 ± 4 Jahre) untersucht, die sich entweder direkt nach der MitraClip-Prozedur oder elektiv im Follow-up einem Mitralklappenersatz unterziehen mussten. Die führende Indikation für den offenen Revisionseingriff war ein partielles oder komplettes *clip leaflet detachment* ($n = 7$). Zwölf Patientinnen und Patienten wurden mit regelrechter Funktion der Klappenprothese

entlassen und zeigten ein mittleres Langzeitüberleben von im Durchschnitt 17 Monaten. [77]

Die zitierten Studien belegen, dass die offene Revision einer erfolglosen MitraClip-Prozedur auch für Patientinnen und Patienten mit höchstem perioperativem Risiko eine veritable Behandlungsoption darstellt. Eine engmaschige klinische Nachsorge sollte daher insbesondere innerhalb des ersten Jahres nach dem Indexverfahren erfolgen, da Verzögerungen bei der Salvage-Behandlung – interventionell oder chirurgisch – die Morbidität und Mortalität deutlich erhöhen können.

Des Weiteren erhielten – wie in Tabelle 13 dargestellt – insgesamt vier Patientinnen und Patienten in unserem Kollektiv im Durchschnitt 412 Tage nach dem Indexeingriff (Median: 458, Bereich: 68–667) eine perkutane Re-Intervention mittels MitraClip. Die Indikation für den interventionellen Zweiteingriff bestand in allen Fällen aufgrund einer rezidivierenden hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Eine Patientin verstarb etwa ein Jahr nach der Re-Intervention im Rahmen eines kardiogenen Schocks. Bei den verbliebenen drei Patienten konnten im Follow-up nach durchschnittlich 217 Tagen (Median: 169, Bereich: 91–393) eine Mitralklappeninsuffizienz \leq Grad II, ein MPG \leq 5 mmHg sowie ein NYHA-Stadium \leq II dokumentiert werden.

In einer kürzlich veröffentlichten retrospektive Studie wurden 37 Personen ($75 \pm 8,9$ Jahre) mit symptomatischer hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz nach vorheriger MitraClip-Therapie eingeschlossen. Die klinischen Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die sich allein einer medizinischen Therapie ($n = 8$, M-Gruppe), einer wiederholten MitraClip-Therapie ($n = 8$, Re-MC-Gruppe) oder einer Mitralklappenoperation ($n = 21$, OP-Gruppe) unterzogen, wurden analysiert. Das 30-Tage-Überleben betrug 88 % in der M-Gruppe, 100 % in der Re-MC-Gruppe und 76 % in der OP-Gruppe. [78] Die Entlassungsrate nach Hause betrug 88 % in der Re-MC-Gruppe – sie war somit signifikant besser als in der M-Gruppe mit 38 % ($p < 0,05$) – und 19 % in der OP-Gruppe ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens nach einem Jahr zeigte ein besseres (allerdings statistisch nicht signifikantes) Ergebnis für Patientinnen und Patienten in der Re-MC-Gruppe (50 %, 95 %-KI: 15,2–77,5) und der OP-Gruppe (47,6 %, 95 %-KI: 25,7–66,7) im Vergleich zu denen in der M-Gruppe (12,5 %, 95 %-KI: 0,70–42,3; Log-Rank-Test: $p = 0,108$ bzw. $p = 0,167$). [78]

In einer anderen aktuellen Studie aus dem Jahr 2020 wurden die klinischen Endpunkte von 43 Patientinnen und Patienten, die sich einer Re-Intervention mit dem MitraClip-System unterzogen, mittels Matched-Pair-Analyse mit einer Kontrollgruppe unter alleiniger medikamentöser Therapie verglichen. Bei 95 % der Fälle konnte ein technischer Erfolg erreicht werden, und bei 79 % der Personen wurde eine Verbesserung der NYHA-Klasse, eine Verringerung der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II sowie eine signifikante Abnahme des sPAP dokumentiert. [79] In der zitierten Studie zeigten die Re-Clip-Patientinnen und -Patienten eine niedrigere Ein-Jahres-Mortalität (10,5 % vs. 37,6 %; $p = 0,01$), ein besseres Langzeitüberleben (HR = 0,26; 95 %-KI: 0,08–0,79; $p = 0,02$) und ein geringeres Risiko des kombinierten Endpunkts (Mortalität und Rehospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation: HR = 0,34; 95 %-KI: 0,15–0,78; $p = 0,01$) nach einem Jahr.

Anhand der bereits erwähnten aktuellen Studienlage kann eine Re-MitraClip-Implantation bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit verbliebener symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie zu einem besseren Langzeitüberleben führen. Die Erfahrung mit den Re-MitraClip-Fällen der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte bewegt sich auf dem gleichen Niveau mit den Ergebnissen der zitierten Studien; es ergab sich ein Langzeitüberleben von 75 % der Re-Clip-Patientinnen und Patienten bis zum Ende des in Tabelle 13 genannten Nachbeobachtungszeitraums.

Ferner wurde zur Untersuchung der Rolle der Ätiologie bei Revisionseingriffen in einer deutschen multizentrischen prospektiven Studie ($n = 202$, Alter: 74 ± 9 Jahre) mit einem Zwei-Jahres-Follow-up gezeigt, dass fast alle Personen mit primärer Mitralklappeninsuffizienz und verbliebener hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz eine erneute Intervention innerhalb von zwei Monaten nach MitraClip-Implantation erhielten, während Patientinnen und Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im Lauf der Nachbeobachtungszeit eine langsam, aber stetig steigende Anzahl von Revisionseingriffen aufwiesen. [80] Dies zeigt, dass sich Behandelte nach der Clip-Versorgung einer primären Klappeninsuffizienz bei Therapieversagen offenbar frühzeitiger einem ggf. notwendigen interventionellen oder operativen Zweiteingriff unterzogen. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl von Re-Interventionen spiegelt sich ein diesbezüglicher Trend in unserem Patientenkollektiv allerdings nicht wider.

Zusammenfassend ist die optimale Behandlungsstrategie der verbliebenen Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Versagen aufgrund der unzureichenden Datenlage und kleinen Patientenkollektiven der bisher veröffentlichten Studien nicht klar definiert. Die Entscheidung für eine perkutane Therapie der hochgradigen residuellen bzw. rekurrenten Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip sollte nicht allein vom Alter abhängen, sondern von begleitenden Pathologien und dem kumulativen Risiko einer konventionellen Operation. [81] Für ein optimales Ergebnis mit möglichst niedriger Mortalitäts- und Morbiditätsrate sollte bei Hochrisikopatientinnen und -patienten mit verbliebener Mitralklappeninsuffizienz die Indikation zu einer erneuten MitraClip-Versorgung, zu einer chirurgischen Revision oder zu alleiniger medikamentöser Therapie in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Klappenpathologie und den Komorbiditäten im interdisziplinären Heart-Team individuell geprüft werden.

4.9.3 IATROGENER SEPTUMDEFEKT (IASD) NACH MITRACLIP-IMPLANTATION

Insgesamt war bei 15 Personen (10,5 %) aufgrund eines residuellen Shunts nach Punktion des Vorhofseptums ein interventioneller Verschluss des iatrogenen Defekts erforderlich. Die katheterbasierte Okklusion des Shunts durch Implantation eines Septumverschlusses (*septal occluder*) erfolgte durchschnittlich 144 Tage nach der MitraClip-Implantation bei schwerem iASD. Gemäß MVARC ist ein schwerer iASD als signifikanter Shunt von links- nach rechtsatrial ($Q_p : Q_s \geq 2 : 1$) oder als symptomatischer Defekt definiert, der die Notwendigkeit eines Verschlusses erfordert. Andererseits impliziert gemäß MVARC ein leichtgradiger iASD einen nicht signifikanten Shunt, der sechs Monate nach MitraClip-Implantation noch vorhanden ist. [45]

Die in der Literatur publizierte Prävalenz des iASD unterscheidet sich erheblich zwischen den Studienzentren, und die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen für die Persistenz eines iASD sind nicht vollständig verstanden. [82]

In einer deutschen prospektiven Single-Center-Studie hatten 50 % von 66 Patientinnen und Patienten (Alter 77 ± 8 Jahre) sechs Monate nach dem MitraClip-Verfahren eine iASD-Persistenz. Klinisch berichteten Patientinnen und Patienten mit iASD nach sechs Monaten häufiger von NYHA-Klassen $> II$ (57 % vs. 30 %; $p = 0,04$) und zeigten höhere NT-pro-BNP-Spiegel ($6667,3 \pm 7363,9$ ng/dl vs. $4835,9 \pm 6681,7$ ng/dl; $p < 0,05$) und hatten eine geringere Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests ($20,8 \pm 107,4$ m vs. $114,6 \pm 116,4$ m; $p = 0,001$). Anhand der Daten konnte gezeigt werden, dass der anhaltende interatriale Shunt mit schlechteren klinischen Ergebnissen und einer erhöhten

Mortalität (16,6 % vs. 3,3 %; $p = 0,05$) verbunden war. [82] Interessanterweise konnte in diesem Kollektiv nur bei Patientinnen und Patienten ohne iASD eine signifikante Reduktion sowohl des linksventrikulären endsystolischen als auch des linksventrikulären enddiastolischen Volumens ohne Veränderung der LVEF dokumentiert werden. In ähnlicher Weise wurde eine signifikante sPAP-Reduktion nur bei Personen ohne iASD dokumentiert (sPAP-Reduktion mit iASD: $-1,6 \pm 14,1$ mmHg vs. ohne iASD: $9,3 \pm 17,4$ mmHg; $p = 0,02$). [83] Anhand dieser Daten kann postuliert werden, dass die Persistenz der pulmonalen Hypertonie bei Patientinnen und Patienten mit Links-Rechts-Shunt für die fehlende klinische Besserung und möglicherweise sogar für die erhöhte Mortalität nach sechs Monaten verantwortlich sein könnte. Ob ein iASD nach MitraClip-Implantation verschlossen werden sollte, um die rechtsseitige Volumenbelastung und den sPAP zu reduzieren, erfordert weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven.

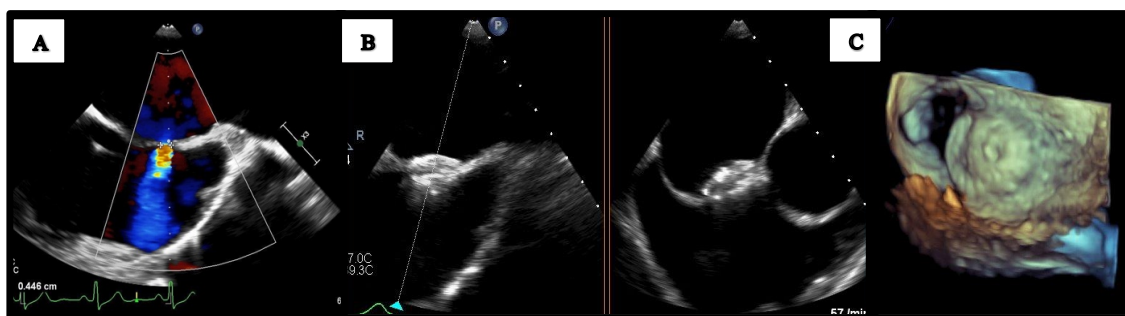
Der iatrogene Vorhofseptumdefekt trat zudem in einer amerikanischen retrospektiven Untersuchung nach einem Jahr bei 24 % von 96 Untersuchten auf, die sich im Rahmen der EVEREST-II-Studie der MitraClip-Therapie unterzogen hatten. [84] Das Vorhandensein eines iASD war mit einer größeren Inzidenz von Rechtsherzdilatation, höhergradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz und einer höheren Rehospitalisierungsrate bei Herzinsuffizienz verbunden; 91 % der Patientinnen und Patienten wiesen einen interatrialen Shunt von links nach rechts auf. [84]

In einer Fallstudie wurde berichtet, dass eine 88-jährige Patientin mit erhaltener LVEF und einem sPAP von 60 mmHg trotz erfolgreicher MitraClip-Implantation mit gutem Ergebnis nicht extubiert werden konnte. [85] Postinterventionell wurden echokardiografisch schwere Komplikationen wie eine Embolisation, ein Perikarderguss oder große Gefäßkomplikationen ausgeschlossen. Die arterielle Blutgasanalyse zeigte eine anhaltende Hypoxämie (Sauerstoffsättigung: 85 %) trotz einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 100 % und einem positiven endexpiratorischen Druck von 10 mmHg. In der unmittelbar danach erfolgten transösophagealen Echokardiografie wurde der iatrogene Vorhofseptumdefekt mit einem bidirektionalen Shunt (vorwiegend von rechts nach links) festgestellt. Nach erfolgreichem Defektverschluss mit einem 8-mm-Occluder konnte die Patientin erfolgreich extubiert werden. Nach sechs Monaten Follow-up wurde eine deutlich verbesserte Lebensqualität und Belastbarkeit mit NYHA Klasse I bei verbliebener geringer Mitralklappeninsuffizienz mit einem sPAP von 40 mmHg dokumentiert. [85]

Zusammenfassend empfiehlt sich eine sorgfältige Indikationsstellung für den Transkatheter-Verschluss eines iASD anhand echokardiografischer, klinischer und

hämodynamischer Befunde im Rahmen einer individuellen fallbasierten Bewertung. Bei Patientinnen und Patienten mit Links-Rechts-Shunt und Hinweisen auf eine progressive rechtsventrikuläre oder atriale Vergrößerung, eine Rechtsherzdysfunktion oder eine Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie sollte der Verschluss dringend in Erwägung gezogen werden. [86] Außerdem besteht bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter pulmonaler Hypertonie und einem Rechts-Links-Shunt die Gefahr des Auftretens einer signifikanten Hypoxie; hier sollte ebenfalls die Indikation zum iASD-Verschluss sorgfältig geprüft werden (siehe Abbildung 16). [87] Zudem ist es ratsam, bei präexistenter Rechtsherzbelastung bereits in der Planungsphase des MitraClip eine zeitnahe Kontrolle bzw. interventionelle Korrektur eines etwaigen iASD zu antizipieren. Weitere Studien sind erforderlich, um das optimale iASD-Management zu verifizieren, um sowohl das klinische Ergebnis als auch das langfristige Überleben der Patientinnen und Patienten mit persistierendem iASD zu verbessern.

Abbildung 16: Interventioneller iASD-Verschluss



A: Interatrialer Shunt von links nach rechts; B und C: Echokardiografische Ansichten des interatrialen Ocluders in 2D- und 3D-TEE.

4.9.4 ECHOKARDIOGRAFISCHE PARAMETER UND NYHA-STADIUM

Echokardiografisch konnte die angestrebte Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq II im Durchschnitt $436,3 \pm 344,3$ Tage (Median = 354,0 Tage) nach der MitraClip-Implantation bei 94 Patientinnen und Patienten von insgesamt 109 verfügbaren Messungen erreicht werden (86,2 %). Echokardiografisch lag die LVEF bei $33,2 \pm 16,6$ % und zeigte sich im Vergleich zum Ausgangswert unverändert ($p = 0,59$). Der transmitrale MPG stieg von $2,1 \pm 1,0$ mmHg auf $4,0 \pm 1,8$ mmHg ($p < 0,001$). Der sPAP-Durchschnitt stellte sich im Vergleich zum präinterventionellen Ausgangswert signifikant höher dar ($48,9 \pm 15,1$ mmHg vs. $45,6 \pm 12,8$ mmHg; $p < 0,001$). Insgesamt berichteten 77,3 % der Behandelten nach im Durchschnitt zwei Jahren

Nachbeobachtungszeit über eine Verbesserung des subjektiven klinischen Zustands bzw. des NYHA-Stadiums von mindestens einem Punkt.

Weder die intrahospitale Mortalität (degenerativ: 2,9 % vs. funktionell: 5,4 % vs. gemischt: 12,0 %; $p = 0,32$) noch das Erreichen des Device-Erfolgs mit suffizienter Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz ohne iatrogene Mitralklappenstenose (degenerativ: 77,1 % vs. funktionell: 82,6 % vs. gemischt: 68,0 %; $p = 0,27$) unterschied sich signifikant in den nach Ätiologie getrennten Subgruppen der degenerativen, funktionellen oder gemischten Mitralklappeninsuffizienz. Ebenfalls zeigten sich Langzeitmortalitätsraten im Follow-up (degenerativ: 34,4 % vs. funktionell: 41,0 % vs. gemischt: 36 %; $p = 0,76$) in den nach Ätiologie getrennten Subgruppen ähnlich.

Eine ähnliche Rate der Mitralklappeninsuffizienz-Reduktion auf \leq II konnte in der EVEREST-High-Risk-Studie, die an 78 Patientinnen und Patienten (primäre MI: $n = 32$) durchgeführt wurde, bei 78 % der Überlebenden nach einem Jahr ($p < 0,0001$) und bei 75 % der Überlebenden nach fünf Jahren ($p = 0,0107$) erreicht werden. [71] Nach einem Jahr bzw. nach fünf Jahren wiesen 74 % ($p < 0,0001$) bzw. 83 % ($p = 0,0062$) der behandelten Patientinnen und Patienten eine verbesserte NYHA-Klasse von I bis II auf. [71] Die Dynamik der sPAP- und LVEF-Werte wurden allerdings in dieser Studie während des Follow-ups nicht bewertet. Die Wirksamkeitsergebnisse einschließlich der Verbesserung der NYHA-Klasse und der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz unterschieden sich, ähnlich wie bei unseren Ergebnissen, zwischen verschiedenen ätiologischen Gruppen nicht signifikant (beide $p > 0,999$).

In der randomisierten kontrollierten COAPT-Studie an Patientinnen und Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (MC-Gruppe: $n = 302$) hatten 87 % der Behandelten zwölf Monate nach MitraClip-Implantation eine Mitralklappeninsuffizienz von \leq II ($p < 0,001$), und 71 % der Personen wiesen eine NYHA-Klasse von I/II° auf. Zusätzlich konnte nach zwölf Monaten eine signifikante Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (5,4 ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, die einen Anstieg von 17,5 ml aufwies ($p < 0,001$). [54] Weitere echokardiografische Daten, u. a. sPAP und LVEF, wurden nicht bewertet.

In der randomisierten kontrollierten MITRA-FR-Studie konnten aufgrund erheblicher Mengen fehlender Daten zu den Nachuntersuchungen der Echokardiografie, des funktionellen NYHA-Status, des NT-pro-BNP-Werts und der Lebensqualität keine Informationen zu diesen Parametern veröffentlicht werden. [56]

In Zukunft sollten sekundäre Endpunkte randomisierter kontrollierter Studien wie echokardiografische Parameter nicht nur während des intrahospitalen Verlaufs, sondern auch während der Nachsorge gründlich bewertet werden, um die langfristigen strukturellen und hämodynamischen Veränderungen nach MitraClip-Implantation zu bewerten.

Ferner sollte beachtet werden, dass in den meisten der prospektiven Großstudien über das klinische Outcome wie das aktuelle NYHA-Stadium sowie die residuelle Mitralklappeninsuffizienz ein Jahr nach dem MitraClip-Verfahren berichtet wurde. Beispielsweise wurde in der multizentrischen europäischen ACCESS-Studie bei 78,9 % der Hochrisikopatientinnen und -patienten mit primärer oder sekundärer Mitralklappeninsuffizienz ein Jahr nach dem Eingriff eine Rest-Insuffizienz von \leq II beobachtet, und 71,4 % der Behandelten gaben ein NYHA-Stadium von I oder II an. [35] Unter diesem Gesichtspunkt ist zu erwarten, dass die Verbesserung des klinischen Ergebnisses im Lauf der Zeit eine langsam abnehmende Kurve zeigt, insbesondere wenn die Nachbeobachtungszeit bei einem solchen Hochrisikopatientenkollektiv mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und multiplen Komorbiditäten verlängert wird.

4.10 PRÄDIKTOREN FÜR DAS LANGZEITÜBERLEBEN

Hinsichtlich der Prädiktoren für das Langzeitüberleben in unserem Patientenkollektiv wurden verschiedene prä- und postprozedurale Parameter auf ihre Signifikanz für die Vorhersage der Langzeitergebnisse getestet.

4.10.1 LABORCHEMISCHE PRÄDIKTOREN

Wie in Tabelle 10 (Kapitel 3.6) dargestellt, wurde in der univariaten Analyse nachgewiesen, dass unsere Patientinnen und Patienten, die niedrigere Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte sowie präprozedural niedrigere GFR aufwiesen, ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben zeigten. In einem multivariaten Analyseansatz konnten sowohl die GFR als auch der Hämatokrit als unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben identifiziert werden (siehe Tabelle 11, Kapitel 3.6).

Obwohl ein direkter Zusammenhang zwischen einem niedrigeren Hämatokrit und einer erhöhten Mortalität bei Hochrisikopatientinnen und -patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz in der Literatur nicht beschrieben ist, wurde in einer

Metaanalyse gezeigt, dass die Prävalenz der Anämie in Kohorten von Patientinnen und Patienten, die sich einer PCI unterziehen, signifikant ist und mit signifikanten Erhöhungen der postprozeduralen Mortalität, MACCE und Blutungen verbunden ist. [89] Des Weiteren konnte bei TAVI-Patientinnen und -Patienten bereits gezeigt werden, dass die Anämie mit einer höheren Ein-Jahres-Mortalität assoziiert ist [90] und eine höhere Inzidenz lebensbedrohlicher oder schwerwiegender Blutungen vorliegt. [91] Die meisten großen Studien und Metaanalysen zu diesem Thema konzentrierten sich allerdings nicht auf das MitraClip-Verfahren, sondern auf TAVI, CABG, Koronarintervention oder allgemeine Herzchirurgie.

In einer größeren monozentrischen retrospektiven Studie wurden 392 Patientinnen und Patienten beobachtet, die eine MitraClip-Implantation erhielten. [92] Bei 56 % der Behandelten wurde eine Anämie dokumentiert ($n = 220$). Die Patientinnen und Patienten mit Anämie waren älter als diejenigen ohne Anämie (76 ± 8 vs. 74 ± 10 Jahren; $p = 0,008$). Die Baseline-NYHA-Klasse von IV (35 % vs. 22 %; $p = 0,006$) sowie chronische Nierenerkrankungen (79 % vs. 67 %; $p = 0,011$) waren bei Patientinnen und Patienten mit Anämie häufiger. Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz war zu Studienbeginn in beiden Gruppen ähnlich und verbesserte sich nach MitraClip-Implantation gleichermaßen. Trotz ähnlicher Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz nahm der NT-pro-BNP-Wert bei Patientinnen und Patienten mit Anämie nicht ab, und die Kaplan-Meier-Kurven zeigten, dass die Anämie-Gruppe ein schlechteres Langzeitüberleben hatte (Log-Rank $p = 0,013$). Es wurde gezeigt, dass eine präprozedurale Anämie mit einer höheren Mortalität nach MitraClip-Implantation verbunden ist ($p = 0,027$, HR = 1,802). [92] Unsere Ergebnisse bewegen sich auf einem Niveau mit der zitierten Studie und legen nahe, dass eine präprozedurale Anämie das Langzeitüberleben negativ beeinflusst.

Darüber hinaus wurden in die TRAMI-Registerstudie 722 MitraClip-Patientinnen und Patienten (Alter: $75,3 \pm 8,6$ Jahre, sekundäre MI: 69,3 %) aufgenommen, und Prädiktoren für das Langzeitüberleben wurden analysiert. [57] Die Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität waren in der Cox-Regressionsanalyse folgende: NYHA-Klasse IV (HR = 1,62; $p = 0,02$), Anämie (HR = 2,44; $p = 0,02$), Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (HR = 1,77; $p = 0,002$), vorherige Aortenklappenintervention (HR = 2,12; $p = 0,002$), pAVK (HR = 2,12; $p = 0,0003$), linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30 % (HR = 1,58; $p = 0,01$), schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz (HR = 1,84; $p = 0,003$) und fehlender Prozedur-Erfolg (HR = 4,36; $p < 0,0001$). [36] Folglich wurde auch im TRAMI-Register gezeigt, dass eine Anämie einen prädiktiven Wert für das Langzeitüberleben hat. Die

Häufigkeit und die Schwere der Anämie in diesem Kollektiv wurde jedoch nicht angegeben.

In einer kleineren monozentrischen Beobachtungsstudie wurden 80 Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz (sekundäre MI: $n = 72$) untersucht, bei denen eine MitraClip-Prozedur durchgeführt wurde. Bei 51,3 % der Fälle lag eine Anämie (Männer: $Hb < 13$ g/dl; Frauen: $Hb < 12$ g/dl) vor. [93] Die Ein-Jahres-Mortalität in der Studienpopulation betrug 19,5 % ($n = 8$) bei Personen mit Anämie und 15,4 % ($n = 6$) bei Personen ohne Anämie. Hier konnte gezeigt werden, dass das einjährige Überleben anämischer Patientinnen und Patienten dem Überleben nicht anämischer Patientinnen und Patienten nicht unterlegen ist. Es ist allerdings erwähnenswert, dass das Follow-up-Intervall nicht bei allen Patientinnen und Patienten gleich war und zwischen drei und zwölf Monaten variierte. Aufgrund dieser Limitation beim Follow-up sowie der niedrigen Fallzahl ist die Aussagekraft dieser Studie dementsprechend reduziert.

Das optimale Management der präprozeduralen Anämie und die Rolle von Bluttransfusionen bei Patientinnen und Patienten, die sich einer MitraClip-Therapie unterziehen, sind ein Thema, das weiterer Forschung bedarf. Um den relativen Zusammenhang zwischen dem präoperativen Hämatokritwert und der Bluttransfusion bei postoperativen Ergebnissen nach einer Bypass-Operation zu untersuchen, wurde bereits eine große retrospektive Analyse an 33 441 Patientinnen und Patienten durchgeführt. [94] In der zitierten Studie wurde gezeigt, dass Bluttransfusionen im Hinblick auf den präoperativen Hämatokritwert allein enger mit risikoadjustierter Morbidität und Mortalität verbunden sind ($OR = 4,3$; $p < 0,0001$), was die Bemühungen zur Reduzierung unnötiger Bluttransfusionen unterstützt. Zusätzlich wurde festgestellt, dass eine präoperative Anämie das Risiko einer postoperativen Morbidität und Mortalität erhöht. [94]

Die optimale Strategie für die Behandlung von Anämie und Optimierung des präoperativen Hämokrits bei Herzpatientinnen und -patienten mit Mitralklappeninsuffizienz bleibt ungewiss und sollte zur Verbesserung des Langzeitoutcomes weiter untersucht werden.

Im Gegensatz dazu wurde bereits in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und der Mortalitätsrate bei Personen mit Herzinsuffizienz festgestellt. [95] Insbesondere die Ergebnisse des TRAMI-Registers bestätigten anhand von 722 MitraClip-Patientinnen und -Patienten diesen Zusammenhang, indem die chronische Nierenerkrankung (Kreatinin $> 1,5$ mg/dl) als starker Prädiktor für Langzeitmortalität aufgezeigt wurde ($HR = 1,63$; $p < 0,0001$). [57]

Die Registerpatientinnen und -patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zeigten ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für akutes Verfahrensversagen, Tod im Krankenhaus und die 30-Tage-Mortalität. [96]

Zusätzlich zu den Auswirkungen chronischer Niereninsuffizienz ist zu beachten, dass kaum Daten über die tatsächliche Inzidenz und die Auswirkungen einer akuten Nierenverletzung (*Acute Kidney Injury*, AKI) nach MitraClip-Intervention existieren. Bei 19 Behandelten (12,5 %) in unserem Patientenkollektiv wurde eine akute Nierenschädigung \geq Stadium 1 nach AKIN dokumentiert, bei zehn davon AKIN \geq Stadium 2. In einer Studie an 721 Patientinnen und Patienten (Alter 72 ± 11 Jahre) trat in ähnlicher Weise bei 106 Behandelten (14,7 %) ein akutes Nierenversagen (AKIN ≥ 1) nach MitraClip-Intervention auf. [97] Das Baseline-Hämoglobin (OR = 1,97; $p = 0,003$), die Notfall-Intervention (OR = 3,44; $p = 0,003$) und der fehlende Device-Erfolg (OR = 3,37; $p < 0,001$) waren unabhängige Prädiktoren akuter Nierenschädigung. Personen mit AKIN ≥ 1 hatten schlechtere Ergebnisse als diejenigen ohne AKI mit einer deutlich erhöhten Zwei-Jahres-Mortalität (40,5 % vs. 18,7 %; $p < 0,001$) und MACCE-Rate (63,6 % vs. 23,5 %; $p < 0,001$). [97]

In einer weiteren retrospektiven Analyse an 206 MitraClip-Patientinnen und -Patienten zeigte sich die Mortalität ebenfalls in der AKI-Gruppe signifikant erhöht (30-Tage-Mortalitätsrate AKI vs. kein AKI: 18 % vs. 1 %; $p < 0,001$). [98] Ebenso bestätigten die Kaplan-Meier-Analyse und der Log-Rank-Test das reduzierte Langzeitüberleben von Personen mit AKI (Ein-Jahres-Gesamtmortalität von Patientinnen und Patienten mit AKI gegenüber denjenigen ohne AKI: 34 % vs. 13 %; $p < 0,001$). Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Studie sagen, dass bei etwa jedem bzw. jeder fünften Behandelten nach der MitraClip-Implantation eine AKI auftrat, die mit einer erhöhten Kurzzeitmortalität und einem mehr als dreifachen Anstieg der Ein-Jahres-Mortalität assoziiert war. Die Ergebnisse von beiden zitierten Studien unterstreichen die klinische Bedeutung der Erkennung und Reduktion einer potenziellen akuten Nierenschädigung in Hochrisikopopulationen.

4.10.2 ECHOKARDIOGRAFISCHE PRÄDIKTOREN

Des Weiteren sind gemäß den Ergebnissen unserer Studie ein höherer postprozeduraler transmitraler Gradient sowie das Fehlen eines Device- und Prozedur-Erfolgs bei Entlassung mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert. Es sollte beachtet werden, dass die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II ohne

Verursachung einer iatrogenen Mitralstenose mit einem transmitralen Gradienten von < 5 mmHg nach MVARC-Kriterien eine Voraussetzung für den Device- und Prozedur-Erfolg ist. [45]

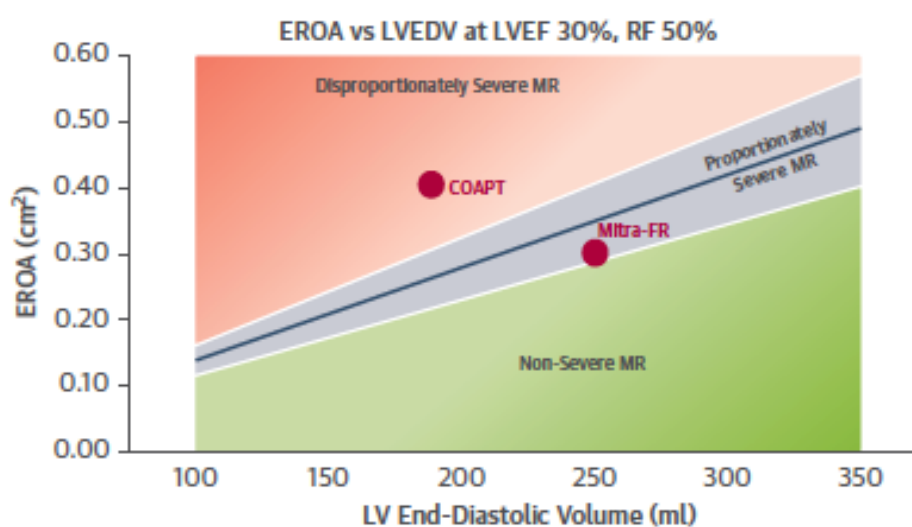
In einer Single-Center-Studie an 268 MitraClip-Patientinnen und -Patienten (Alter 75 ± 9 Jahre, sekundäre MI: 49,6 %) wurde gezeigt, dass ein postinterventioneller transmitraler MPG > 5 mmHg ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für Langzeitmortalität und Re-Intervention ist (HR = 2,3; 95 %-KI: 1,4–3,8; $p = 0,002$). [99] Dementsprechend könnte es bei komplexeren Fällen eine bessere Strategie sein, eine verbliebene Mitralklappeninsuffizienz zu belassen, als den zusätzlichen Clip auf Kosten einer iatrogenen Mitralstenose zu implantieren. [100] Durch die richtige Mitralklappenbildgebung unter Verwendung der transösophagealen 3-D-Echokardiografie zur Identifizierung der Pathologie und Festlegung der Therapiestrategie sowie durch engmaschige periprozedurale Messungen der MVOA und der transmitralen MPG-Werte kann im Einklang mit den MVARC-Erfolgskriterien ein signifikant besseres Langzeitüberleben für Patientinnen und Patienten erzielt werden. [64, 75]

Interessanterweise zeigten andere bedeutende echokardiografische Parameter wie LVEF und sPAP keinen prädiktiven Wert für das Langzeitergebnis unser Patientenkollektivs in der univariaten Analyse. Anhand des TRAMI-Registers wurde beispielsweise eine LVEF < 30 % als Prädiktor für die Langzeitmortalität festgestellt (HR = 1,61; $p = 0,02$). Diese Diskrepanz könnte durch die ähnliche Verteilung von Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Stadien der systolischen Herzinsuffizienz (EF < 30 : 33,1 %; EF = 30–50: 35,5 %; EF > 50 : 31,1 %) im TRAMI-Register erklärt werden, während nur ein kleiner Teil unserer Patientinnen und Patienten (15,1 %) eine LVEF von über 50 % zeigte. Da die meisten der Behandelten durch chronische Herzinsuffizienz eine zumindest mittelgradig reduzierte LVEF aufwiesen, entstand während der Nachbeobachtungszeit keine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

Ein neuer konzeptioneller Rahmen, der die Ergebnisse der MITRA-FR- und COAPT-Studien in Einklang bringt, wurde kürzlich von Grayburn veröffentlicht. Es wird vorgeschlagen, das Verhältnis zwischen der Mitralklappeninsuffizienz, u. a. EROA, und dem linksventrikulären Volumen bei der Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz zu beachten. [102] An der MITRA-FR-Studie nahmen Personen teil, deren Mitralklappeninsuffizienz proportional zum Grad der linksventrikulären Dilatation war. [56] Im Vergleich dazu hatten die an der COAPT-Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten eine um 30 % höhere EROA, aber ein um 30 % geringeres linksventrikuläres Volumen, was auf eine unproportionale Mitralklappeninsuffizienz hinweist. Bei diesen

Personen verringerte der MitraClip das Mortalitäts- und Dekompensationsrisiko, und diese Vorteile gingen mit einer signifikanten Abnahme des LVEDV einher. [54] Daher könnte die Charakterisierung der Mitralklappeninsuffizienz als proportional oder unproportional zu LVEDV für die Auswahl einer optimalen Behandlung für Menschen mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz und systolischer Dysfunktion entscheidend sein (Abbildung 17). [102]

Abbildung 17: Beziehung zwischen EROA und LVEDV nach Grayburn [102]



Abgrenzung von Domänen zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit:

1) nicht schwerwiegender MI (grün) 2) schwerer MI (grau), proportional zum linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV) und 3) schwerer MI (pink), unproportional zum LVEDV. Das Diagramm zeigt die Beziehung zwischen EROA und LVEDV unter der Annahme einer LVEF von 30 % mit einer Regurgitationsfraktion von 50 %.

Weitere Erkenntnisse werden aus den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten ReshapeHF2-Studie (*A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation*) gewonnen, der die gleichen Einschlusskriterien wie bei der COAPT-Studie in Bezug auf den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz mit ähnlichen Zwischenkriterien wie bei der MITRA-FR-Studie in Bezug auf den Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion zugrunde liegen. [103]

4.10.3 VOREINGRIFFE ALS PRÄDIKTOR

Hinsichtlich des Einflusses der Voreingriffe auf die Mortalität fiel auf, dass die intraklinische Todesrate bei voroperierten Patientinnen und Patienten signifikant höher war (voroperiert: 10,5 % vs. nicht operiert 2,4 %; $p = 0,04$), obwohl die anfängliche technische Erfolgsrate bei Herz-OP-Patientinnen und -patienten und nicht Voroperierten ähnlich war. Dementsprechend hatten die nicht Voroperierten einen signifikant höheren Prozedur-Erfolg bei der Entlassung (voroperiert: 67,2 % vs. nicht operiert: 82,3 %; $p = 0,04$). Interessanterweise ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Langzeitmortalität zwischen diesen zwei Gruppen (voroperiert 6,3 % vs. nicht voroperiert 3,8 %; $p = 0,70$). In diesem Zusammenhang könnte postuliert werden, dass die periprozedurale Erfolgsrate bei Personen, die sich zuvor einer Herzoperation unterzogen, zwar niedriger ist, die langfristigen Überlebenskurven zwischen voroperierten und nicht voroperierten Patientinnen und Patienten jedoch ähnlich sind und den Nutzen des MitraClip-Verfahrens unterstützen.

Im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv, in dem 44,1 % der Behandelten zuvor einer kardiothorakalen Operation unterzogen wurden, wiesen die Patientinnen und Patienten im TRAMI-Register fast die gleiche Rate (44,6 %) von Herzoperationen auf. Die Ergebnisse des TRAMI-Registers bestätigten ebenfalls, dass sich eine frühere kardiothorakale Operation zwischen den Behandelten, die innerhalb eines Jahres verstarben, und denjenigen, die länger als ein Jahr überlebten, nicht signifikant unterschied (51,0 % vs. 44,0 %; $p = 0,13$). [57] Es wurde jedoch gezeigt, dass Baseline-Charakteristika wie chronische Nierenerkrankung und eine LVEF < 30 % erwartungsgemäß mit schlechterem Langzeitüberleben assoziiert waren und der stärkste Prädiktor für die Langzeitmortalität überraschenderweise eine frühere Aortenklappenimplantation war (HR = 2,21; $p < 0,0001$). [57] Dieser Einfluss auf die Langzeitmortalität könnte durch kardiales Remodelling infolge einer Drucküberlastung durch die Aortenklappenstenose und Volumenüberlastung durch die Mitralklappeninsuffizienz erklärt werden.

In einer kontrollierten deutschen Studie wurden klinische Merkmale, Ergebnisse und prädiktive Auswirkungen früherer CABG auf die Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit ischämischer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ($n = 159$) untersucht. Die CABG-Gruppe zeigte ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Prozedur-Erfolgs (91 % vs. 94 %; $p = 0,24$) und der 30-Tage-Mortalität (5,0 % vs. 6,0 %; $p = 0,68$). [104] Das

Langzeitüberleben in der CABG-Gruppe unterschied sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant (HR = 1,18; $p = 0,46$).

Zusammenfassend lässt sich auf der Grundlage unserer Ergebnisse und der zitierten Studien sagen, dass die perkutane Mitralklappenreparatur mittels MitraClip eine praktikable und effektive Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz nach vorangegangenen Herzoperationen, insbesondere nach CABG, ist.

4.10.4 GESAMTKOSTEN ALS PRÄDIKTOR

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Anzahl und die Gesamtkosten kardiovaskulärer Prozeduren vor der MitraClip-Implantation keine Vorhersagekraft bezüglich des Langzeitüberlebens nach der MitraClip-Implantation haben. Obwohl in der Literatur keine umfassende Untersuchung der wirtschaftlichen Belastung derart komplexer und vielfältiger kardiovaskulärer Verfahren und ihrer kumulativen Auswirkung auf das Gesamtüberleben existiert, wurden die wirtschaftlichen Auswirkungen der MitraClip-Therapie in verschiedenen Studien bereits analysiert.

Nach einer amerikanischen Studie stehen ungefähr 60 % der jährlichen Kosten für Herzinsuffizienz in den USA in Höhe von 39 Milliarden US-Dollar im Zusammenhang mit Krankenhausaufenthalten (viele davon mit Mitralklappeninsuffizienz). [105]

Eine prospektive kanadische Kohortenstudie mit 92 Herzinsuffizienzpatientinnen und -patienten mit mindestens mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz zeigte, dass das MitraClip-Verfahren mit einem überlegenen Überleben (Mortalitätsrate: 21 % in der MC-Gruppe vs. 42 % in der Kontrollgruppe; $p = 0,007$) verbunden ist und verglichen mit einer alleinigen medizinischen Therapie pro gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY) kostengünstig ist. [106] Darüber hinaus zeigte diese Analyse, dass bis zu 38 % der Gesamtkosten von 32.300 kanadischen Dollar für das MitraClip-Verfahren durch weniger Krankenhausaufenthalte, weniger Notaufnahmebesuche und weniger Mitralklappenoperationen im Vergleich zur alleinigen medizinischen Therapie ausgeglichen werden können. [106]

Prinzipiell verursachen interventionelle Verfahren wie die MitraClip-Implantation am ersten Tag den größten Teil der relevanten Kosten, bringen jedoch im Lauf der Zeit Vorteile.

In einer britischen Kosten-Nutzen-Analyse basierend auf der EVEREST-II-Hochrisikostudie wurde nachgewiesen, dass die MitraClip-Implantation ein

kosteneffektives Interventionsverfahren ist, bei dem die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse nach fünf Jahren 22.500 Pfund pro gewonnenem QALY betragen. Dementsprechend könnte postuliert werden, dass Patientinnen und Patienten mit Baseline-Charakteristika, die mit denen der EVEREST-II-Hochrisikostudie vergleichbar sind, tatsächlich lange genug leben, um einen ausreichenden Nutzen zu erzielen, um die anfänglichen verfahrensbezogenen Kosten zu rechtfertigen. [107]

Zusammenfassend konnte hinsichtlich des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs gezeigt werden, dass hohe kumulative Kosten aufgrund einer hohen Anzahl von kardiovaskulären Eingriffen nicht mit einem schlechteren Langzeitergebnis korrelieren. Des Weiteren konnten in diversen Studien bereits demonstriert werden, dass die hohen Verfahrenskosten für die MitraClip-Implantation durch ausreichende langfristige Vorteile und eine Senkung der Sterblichkeits- und Krankenhausaufenthaltsraten gerechtfertigt sind. [80, 20]

5 LIMITATIONEN DER STUDIE

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich um eine nicht randomisierte retrospektive Studie handelt. Die Patientinnen und Patienten wurden nicht verschiedenen Studienarmen zugeteilt, sondern es wurden bereits vorliegende Patientendaten analysiert. In dieser Hinsicht repräsentiert das heterogene All-Comer-Patientenkollektiv ein Real-world-Szenario mit unterschiedlichen Ätiologien und verschiedenen Komorbiditäten.

Hinsichtlich der Kostenanalyse ist zu beachten, dass eine genauere Kosteneinschätzung von Operationen, die vor Jahrzehnten erfolgten, aus organisatorischen Gründen nicht möglich war.

Eine weitere Limitation ist die Ermittlung des subjektiven NYHA-Stadiums als einziges Kriterium für den funktionellen Status ohne zusätzliche objektivierbare Parameter, z. B. Sechs-Minuten-Gehtests. Des Weiteren war eine leitliniengerechte Optimierung der vorbestehenden Herzinsuffizienztherapie weder vor dem MitraClip-Eingriff noch im Follow-up möglich. Für die Nachbeobachtung wurden auch die Daten externer niedergelassener Kardiologinnen und Kardiologen analysiert. Aus diesem Grund ist bezüglich der Beurteilung der verbliebenen Mitralklappeninsuffizienz im Follow-up eine untersucherabhängige Variabilität der Befunde nicht auszuschließen.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt nach der Aortenklappenstenose den zweithäufigsten Herzklappenfehler in den Industrieländern besonders bei den über 75-jährigen Patientinnen und Patienten mit einer Prävalenz von 10 % dar. [3] Des Weiteren ist eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz mit einem dreifach erhöhten Herzinsuffizienzrisiko sowie einem um fast 50 % erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. [4] Eine chirurgische Therapie stellt den Goldstandard bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit chronischer hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz dar, allerdings besteht aufgrund multipler Begleiterkrankungen, die mit steigendem Alter zunehmen, und aufgrund des entsprechend hohen perioperativen Risikos häufig eine Kontraindikation gegenüber einer chirurgischen Behandlung. [19]

Für Insuffizienzbetreffene hat sich in den letzten Jahren das MitraClip-System als eine Therapiemöglichkeit entwickelt. [20] Hierbei werden das anteriore und posteriore Mitralklappensegel mittels Clips unter transösophagealer echokardiografischer Überwachung miteinander verbunden und die Regurgitation ohne kritische Verengung der Klappenöffnungsfläche signifikant reduziert. [29]

Das Ziel dieser Arbeit war, einerseits den klinischen Verlauf sowie das Langzeitüberleben nach MitraClip-Intervention bei Hochrisikopatientinnen und -patienten mit multiplen kardiologischen Voreingriffen darzustellen und andererseits prädiktive Faktoren für die Mortalität und Re-Intervention herauszufinden. Hierfür wurde eine Langzeitbeobachtung von 152 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die von November 2012 bis April 2017 im Vivantes Klinikum am Urban (KAU) und Vivantes Klinikum im Friedrichshain (KFH) einer perkutanen Mitralklappenreparatur mittels MitraClip unterzogen wurden und entweder vor oder nach der MitraClip-Prozedur zusätzliche kardiovaskuläre Prozeduren erhielten. Zu den Eingriffen zählten der kathetergestützte perkutane Aortenklappenersatz, der Vorhofohrverschluss, elektrophysiologische Untersuchungen mit Ablation, die Resynchronisationstherapie, die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators, perkutane koronare Interventionen sowie konventionelle herzchirurgische Operationen, z. B. die koronararterielle Bypass-Operation und Herzklappenoperationen.

Bei allen Patientinnen und Patienten lag präprozedural eine hochgradige symptomatische Mitralklappeninsuffizienz vor, und 99,3 % der Patientinnen und Patienten gaben vor der MitraClip-Implantation eine Belastungsdyspnoe von mindestens NYHA III an. Die

Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (60,5 %), 23 % wiesen eine degenerative Mitralklappeninsuffizienz auf, und bei 16,5 % wurde eine gemischte Genese dokumentiert.

Hinsichtlich der Baseline-Parameter zeigten die Patientinnen und Patienten eine insgesamt eingeschränkte links- und rechtsventrikuläre Funktion und wiesen eine Vielzahl nichtkardialer Komorbiditäten, z. B. chronische Niereninsuffizienz (Stadium \geq 3, 64,5 %), COPD (42,1 %) und Anämie (67,8 %) auf.

Die Prozedur-Ergebnisse zeigten, dass mit einer technischen Erfolgsrate von 98,7 % und einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II (95,4 %) und auf \leq Grad I (82,2 %) ein sicheres Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz bei Hochrisikopatientinnen und -patienten vorliegt. Nach MVARC-Kriterien gelang ein Device-Erfolg bei 78,9 % der Untersuchten durch die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II ohne iatrogene Mitralstenose, und 75,5 % wiesen zusätzlich zum Device-Erfolg einen Prozedur-Erfolg auf (bei Abwesenheit schwerer Komplikationen wie Tod, Schlaganfall, akute Nierenschädigung und größere Blutungen). Bei einer durchschnittlichen Follow-up-Dauer von 502 Tagen betrug die Überlebensrate des untersuchten Kollektivs nach Kaplan-Meier-Analyse nach einem Jahr 75,6 % und nach zwei Jahren 55,4 %. Die Mortalitätsrate unterschied sich zwischen verschiedenen ätiologischen Gruppen nicht signifikant (degenerativ: 34,4 % vs. funktionell: 41,0 % vs. gemischt: 36 %; $p = 0,76$).

Die langsam abflachende Kurve des Langzeitüberlebens ließ sich durch den natürlichen Verlauf der im Vorfeld bestehenden Hochrisikokonstellation mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und multiplen Komorbiditäten erklären. Mit einer niedrigen chirurgischen und perkutanen Re-Interventionsrate von 6,9 % zeigte sich der MitraClip bei der Behandlung schwerer Mitralklappeninsuffizienz bei Hochrisikopatientinnen und -patienten als sicheres und zuverlässiges Verfahren, was sich im Langzeitverlauf bestätigte. Auffällig war, dass die Indikation zum operativen Re-Eingriff während des Follow-ups bei den Behandelten mit therapierefraktärer Mitralklappeninsuffizienz im Schnitt nach 61 Tagen gestellt wurde. In diesem Zusammenhang sind die engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen von großer Bedeutung, um frühzeitige Rezidive zu erkennen, die medikamentöse Behandlung zu optimieren sowie (wenn notwendig) weitere zusätzliche Therapien inklusive Interventionen zur Verbesserung der Symptomatik in die Wege zu leiten.

Hinsichtlich der Prädiktoren für das Langzeitüberleben wurde in der vorliegenden Arbeit festgestellt, dass ein niedrigerer postprozeduraler transmitraler Gradient sowie das

Vorhandensein von Technik-, Device- und Prozedur-Erfolgen bei Entlassung mit einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II, einem mittleren transmitralen Gradienten von < 5 mmHg und der Abwesenheit schwerwiegender Komplikationen mit einem signifikant besseren Langzeitüberleben assoziiert ist. Da die genannten MVARC-Kriterien stark mit dem Langzeitüberleben korrelieren, ist es von größter Bedeutung, das Erreichen dieser standardisierten Endpunkte zum Zeitpunkt der Entlassung anzustreben. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit einer niedrigeren präprozeduralen GFR sowie niedrigerem Hämoglobinwert und niedrigem Hämatokrit eine signifikant erhöhte Langzeitmortalität aufwiesen. Sowohl der Hämatokrit als auch die GFR konnten in der multivariaten Analyse als unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben identifiziert werden ($p = 0,018$ und $p = 0,006$).

Bezüglich der Auswirkungen der kardiovaskulären Voroperationen auf die Langzeitmortalität wurde festgestellt, dass kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Langzeitüberlebens zwischen Voroperierten und nicht Voroperierten besteht (voroperiert: 6,3 % vs. nicht voroperiert: 3,8 %; $p = 0,70$), obwohl die intrahospitale Todesrate bei kardial voroperierten Patientinnen und Patienten deutlich höher war.

Außerdem zeigten die Ergebnisse, dass hohe kumulative Kosten aufgrund der hohen Anzahl kardiovaskulärer Voreingriffe nicht mit einem schlechteren Langzeitergebnis assoziiert sind. Zudem wurde die Kosteneffektivität der MitraClip-Prozedur bereits in verschiedenen Studien demonstriert, und es wurde gezeigt, dass hohe Verfahrenskosten für die MitraClip-Implantation aufgrund des langfristigen Nutzens und einer Senkung der Sterblichkeits- und Krankenhausaufenthaltsraten gerechtfertigt sind. [79, 80]

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die MitraClip-Prozedur ein sicheres und kosteneffektives Therapieverfahren für Hochrisikopatientinnen und -patienten mit sowohl primärer als auch sekundärer hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz darstellt, durch das die angestrebte Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz ohne schwerwiegende Komplikationen erzielt wird und das möglicherweise zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens führt. Hierzu müssen weitere randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, um die Patientenselektion zu optimieren und die Verbesserung des Langzeitüberlebens zu bestätigen.

7 THESEN

1. Die Mitralklappeninsuffizienz stellt nach der Aortenklappenstenose den zweithäufigsten Herzklappenfehler in den Industrieländern dar und ist mit einem erhöhten Herzinsuffizienzrisiko sowie Mortalitätsrisiko assoziiert.
2. Eine chirurgische Therapie ist der Goldstandard bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, wobei diese aufgrund des hohen perioperativen Risikos der älteren und multimorbiden Patientinnen und Patienten nicht durchgeführt wird.
3. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 152 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die einer perkutanen Mitralklappenreparatur mittels MitraClip unterzogen wurden und entweder vor oder nach der MitraClip-Prozedur zusätzliche kardiale Interventionen oder operative Eingriffe erhielten.
4. In Bezug auf die Baseline-Charakteristika wiesen die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patientinnen und Patienten ein hohes operatives Risikoprofil (Log. EuroSCORE: $28,9 \pm 18,8$ %, STS-Score (Mortalität): $6,2 \pm 5,6$ %) infolge zahlreicher kardialer und nichtkardialer Begleiterkrankungen auf.
5. Mit einer technischen Erfolgsrate von 98,7 % und einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf \leq Grad II bei 95,4 % der Patientinnen und Patienten erwies sich der MitraClip als ein sicheres Verfahren zur Therapie der sowohl primären als auch sekundären Mitralklappeninsuffizienz bei Hochrisikopatientinnen und -patienten.
6. Eines der inhärenten Risiken der MitraClip-Prozedur ist die Entstehung einer iatrogenen Mitralklappenstenose. Eine relevante iatrogene Mitralklappenstenose (mittlerer Druckgradient: > 5 mmHg) konnte in 90,2 % der behandelten Fälle vermieden werden.
7. Mit einer Ein-Jahres Mortalität von 24,4 % sowie einer niedrigen chirurgischen und perkutanen Re-Interventionsrate von insgesamt 6,9 % bewegen sich die erarbeiteten Ergebnisse auf einem Niveau mit anderen Studien an MitraClip-Patientinnen und -Patienten mit vergleichbaren Komorbiditäten.
8. Der präprozedurale Hämatokrit sowie die GFR sind unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach Mitra-Clip-Implantation.
9. Die Höhe der kumulativen Kosten und die Anzahl kardiovaskulärer Voreingriffe sind nicht mit einem schlechteren Langzeitergebnis assoziiert.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: <i>Anatomie der Mitralklappe [8]</i>	7
Abbildung 2: <i>Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz [10]</i>	8
Abbildung 3: <i>Pathologien der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier [77]</i>	8
Abbildung 4: <i>Interventionelle Therapieansätze bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz [108]</i>	13
Abbildung 5: <i>MitraClip-System der zweiten Generation [28]</i>	14
Abbildung 6: <i>Transthorakale Echokardiografie eines Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz [101]</i>	20
Abbildung 7: <i>Intraprozedurale Snapshots des MitraClip-Verfahrens bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz</i>	21
Abbildung 8: <i>Intraprozedurale Snapshots des MitraClip-Verfahrens bei schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz</i>	21
Abbildung 9: <i>NYHA-Stadium vor MitraClip-Implantation (n = 152) und beim Follow-up (n = 88)</i>	33
Abbildung 10: <i>Grad der MI vor MitraClip-Implantation (n = 152) und beim Follow-up (n = 109)</i>	34
Abbildung 11: <i>Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtmortalität</i>	37
Abbildung 12: <i>Kaplan-Meier-Kurve der Kombination aus Gesamtmortalität und MACCE</i>	38
Abbildung 13: <i>Kaplan-Meier-Kurve der Kombination aus Gesamtmortalität, MACCE und kardialer Dekompensation</i>	39
Abbildung 14: <i>Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Erreichen eines Device-Erfolgs (grüne Kurve) bei Entlassung</i>	39
Abbildung 15: <i>Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Erreichen eines Prozedur-Erfolgs (grüne Kurve) bei Entlassung</i>	40
Abbildung 16: <i>Interventioneller iASD-Verschluss</i>	61
Abbildung 17: <i>Beziehung zwischen EROA und LVEDV nach Grayburn [102]</i>	68

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: <i>NYHA-Stadien [42]</i>	19
Tabelle 2: <i>Patientencharakteristika</i>	25
Tabelle 3: <i>Vorangegangene Eingriffe</i>	26
Tabelle 4: <i>Echokardiografische Parameter</i>	27
Tabelle 5: <i>Intraprozedurale Daten</i>	28
Tabelle 6: <i>Intrahospitale Todesfälle</i>	30
Tabelle 7: <i>Periprozedurale Komplikationen und Endpunkte</i>	31
Tabelle 8: <i>Follow-up-Ergebnisse</i>	35
Tabelle 9: <i>Kardiale Interventionen und OPs nach MitraClip-Eingriff</i>	37
Tabelle 10: <i>Univariate Faktorenanalyse der Langzeitmortalität</i>	41
Tabelle 11: <i>Multivariate Cox-Regressionsanalyse für die Langzeitmortalität</i>	42
Tabelle 12: <i>Vergleich verschiedener MitraClip-Studien</i>	46
Tabelle 13: <i>Re-Interventionsdaten</i>	55

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	<i>angiotensin-converting enzyme</i> (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ACC	American College of Cardiology
ACCESS-EU	<i>ACCESS-Europe A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe</i>
ADP	<i>adenosin diphosphate</i> (Adenosindiphosphat)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AML	<i>anterior mitral leaflet</i> (vorderes Mitralsegel)
ASA	<i>acetylsalicylic acid</i> (Acetylsalicylsäure)
AT1	Angiotensin 1
BMI	Body-Mass-Index
CABG	<i>coronary artery bypass grafting</i> (Koronararterien-Bypass-Operation)
COAPT	<i>Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> (chronische obstruktive Lungenkrankheit)
CRT	<i>cardiac resynchronization therapy</i> (kardiale Resynchronisationstherapie)
CW-Doppler	Continuous-wave-Doppler
DRG	<i>diagnosis related group</i> (diagnosebezogene Fallgruppe)
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
EROA	<i>effective regurgitation orifice area</i> (effektive Rückflussöffnungsfläche)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
euroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EVAR	<i>endovascular aortic repair</i> (endovaskuläre Aortenreparatur)
EVEREST	<i>Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study</i>
FU	Follow-up
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRASP-IT	<i>Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation in Italy</i>

Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HR	<i>hazard ratio</i>
iASD	iatrogener atrialer Septumdefekt
ICD	<i>implantable cardioverter defibrillator</i> (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
KAU	Klinikum am Urban
KFH	Klinikum im Friedrichshain
KI	Konfidenzintervall
LAA	<i>left atrial appendage</i> (linker Vorhofanhang)
LV	linker Ventrikel
LVAD	<i>left ventricular assist device</i> (linksventrikuläres Assistenzsystem)
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	<i>major adverse cardiac and cerebrovascular events</i> (schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen)
MC	MitraClip
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MITRA-FR	<i>Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation</i>
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MRT	Magnetresonanztomografie
MPG	mittlerer Druckgradient
MOV	Multiorganversagen
MVARC	<i>Mitral Valve Academic Research Consortium</i>
MVOA	<i>mitral valve orifice area</i> (Mitralklappenöffnungsfläche)
NT-proBNP	<i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i> (N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OP	Operation
OR	<i>odds ratio</i>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i> (perkutane Koronarintervention)
PISA	<i>proximal isovelocity surface area</i> (proximale Konvergenzzone)
PML	<i>posterior mitral leaflet</i> (hinteres Mitralsegel)
QALY	<i>quality-adjusted life year</i> (qualitätskorrigiertes Lebensjahr)
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
sPAP	<i>systolic pulmonary artery pressure</i> (systolischer pulmonararterieller Blutdruck)
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TAVI	<i>transcatheter aortic valve implantation</i> (Transkatheter-Aortenklappenimplantation)
TEE	<i>transoesophageal echocardiography</i> (transösophageale Echokardiografie)
TEVAR	<i>thoracic endovascular aortic repair</i> (endovaskuläre Reparatur der Brustschlagader)
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TTE	transthorakale Echokardiografie
TRAMI	<i>transcatheter mitral valve interventions</i> (Transkatheter-Mitralklappeninterventionen)
Z. n.	Zustand nach

11 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Gerd Herold et al., “Mitralklappeninsuffizienz,” in *Innere Medizin 2015*, pp. 168–171.
- [2] B. Iung *et al.*, “A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease,” *Eur. Heart J.*, 2003, doi: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
- [3] V. T. Nkomo, J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott, and M. Enriquez-Sarano, “Burden of valvular heart diseases: a population-based study,” *Lancet*, 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)9208-8.
- [4] F. Bursi *et al.*, “Heart failure and death after myocardial infarction in the community: The emerging role of mitral regurgitation,” *Circulation*, 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000151097.30779.04.
- [5] J. K. Perloff and W. C. Roberts, “The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation.,” *Circulation*, 1972, doi: 10.1161/01.CIR.46.2.227.
- [6] K. P. McCarthy, L. Ring, and B. S. Rana, “Anatomy of the mitral valve: Understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation,” *European Journal of Echocardiography*. 2010, doi: 10.1093/ejehocardiography/jeq153.
- [7] I. E. RUSTED, C. H. SCHEIFLEY, and J. E. EDWARDS, “Studies of the mitral valve. I. Anatomic features of the normal mitral valve and associated structures.,” *Circulation*, 1952, doi: 10.1161/01.CIR.6.6.825.
- [8] N. RANGANATHAN, J. H. C. LAM, E. D. WIGLE, and M. D. SILVER, “Morphology of the Human Mitral Valve,” *Circulation*, 1970, doi: 10.1161/01.cir.41.3.459.
- [9] G. Nickenig *et al.*, “Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz,” *Kardiologie*, 2013, doi: 10.1007/s12181-013-0488-1.
- [10] M. Enriquez-Sarano, C. W. Akins, and A. Vahanian, “Mitral regurgitation,” *The Lancet*. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60692-9.
- [11] M. Chaput *et al.*, “Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation,” *Circulation*, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440.
- [12] A. Carpentier, “Cardiac valve surgery: The ‘French correction,’” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, doi: 10.1016/S0022-5223(19)39144-5.
- [13] A. J. C. Demosthenes G. Katritsis, Demosthenes Katritsis, Bernard J. Gersh, *Clinical Cardiology: Current Practice Guidelines*. 2013.
- [14] R. O. Bonow *et al.*, “2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to,” *Circulation*, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748.

- [15] H. Baumgartner *et al.*, “2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease,” *Eur. Heart J.*, 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- [16] M. De Bonis and S. F. Bolling, “Mitral valve surgery: Wait and see vs. early operation,” *European Heart Journal*. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs248.
- [17] D. H. Kang *et al.*, “Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation,” *Circulation*, 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.802314.
- [18] F. E. Calvo, J. Figueras, J. Cortadellas, and J. Soler-Soler, “Severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. Clinical and angiographic differences between patients with and without papillary muscle rupture,” *Eur. Heart J.*, 1997, doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015140.
- [19] B. Wan *et al.*, “A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.02.
- [20] T. Feldman *et al.*, “Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.077.
- [21] M. De Bonis, F. Maisano, G. La Canna, and O. Alfieri, “Treatment and management of mitral regurgitation,” *Nature Reviews Cardiology*. 2012, doi: 10.1038/nrcardio.2011.169.
- [22] C. W. Israel *et al.*, “Pocket-Leitlinie: Schrittmacher- und kardiale Resynchronisationstherapie (Version 2013),” *Eur. Heart J.*, 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs150.
- [23] O. A. Breithardt *et al.*, “Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, doi: 10.1016/S0735-1097(02)02937-6.
- [24] A. Mathias *et al.*, “Clinical Implications of Complete Left-Sided Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy: A MADIT-CRT Substudy,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.051.
- [25] S. Baldus *et al.*, “Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz Interventional therapy for AV valve disease—focus on mitral valve regurgitation,” *Der Kardiolog.*, 2018, doi: 10.1007/s12181-018-0232-y.
- [26] B. Pfannmüller and M. A. Borger, “Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte,” *Dtsch. Aerzteblatt Online*, 2018, doi: 10.3238/perskardio.2018.03.30.01.
- [27] H. C. Herrmann and F. Maisano, “Transcatheter therapy of mitral regurgitation,” *Circulation*. 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009881.
- [28] E. Alegria-Barrero and O. W. Franzen, “Mitral regurgitation - a multidisciplinary challenge,” *Eur. Cardiol. Rev.*, 2014, doi: 10.15420/ecr.2014.9.1.49.
- [29] N. C. Wunderlich and R. J. Siegel, “Peri-interventional echo assessment for the

- MitraClip procedure,” *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2013, doi: 10.1093/ehjci/jet060.
- [30] FDA (Food and Drug Administration), “MitraClip® Clip Delivery System SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA.” [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009b.pdf.
- [31] A. Luk *et al.*, “Mitral repair with the Evalve MitraClip device: histopathologic findings in the porcine model,” *Cardiovasc. Pathol.*, 2009, doi: 10.1016/j.carpath.2008.07.001.
- [32] J. H. Rogers and O. Franzen, “Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation,” *European Heart Journal*. 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr101.
- [33] P. L. Whitlow *et al.*, “Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.067.
- [34] T. Feldman *et al.*, “Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation 5-Year Results of EVEREST II,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.
- [35] F. Maisano *et al.*, “Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, A prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the Mitraclip therapy in Europe,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.094.
- [36] M. Puls *et al.*, “One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: Results from the German transcatheter mitral valve interventions registry,” *Eur. Heart J.*, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv627.
- [37] R. A. Nishimura, A. Vahanian, M. F. Eleid, and M. J. Mack, “Mitral valve disease - Current management and future challenges,” *The Lancet*. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00558-4.
- [38] F. Roques, “The logistic EuroSCORE,” *Eur. Heart J.*, 2003, doi: 10.1016/s0195-668x(02)00799-6.
- [39] S. A. M. Nashef *et al.*, “Euroscore II,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 2012, doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
- [40] A. L. W. Shroyer *et al.*, “The society of thoracic surgeons: 30-Day operative mortality and morbidity risk models,” *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, doi: 10.1016/S0003-4975(03)00179-6.
- [41] The Criteria Committee of the New York Heart Association., *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 1994.
- [42] P. Ponikowski *et al.*, “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure,” *European Heart Journal*. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [43] P. Lancellotti *et al.*, “European association of echocardiography

- recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease),” *European Journal of Echocardiography*. 2010, doi: 10.1093/ejehocard/jeq031.
- [44] L. S. Saji Mike, “MitraClip in the United States,” *Card. Interv. Today*, no. July/August 2016, 2016.
- [45] G. W. Stone *et al.*, “Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions A Consensus Document from the Mitral Valve Academic Research Consortium,” *Journal of the American College of Cardiology*. 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.049.
- [46] DRG, “Fallpauschalen-Katalog,” 2017. .
- [47] M. Enriquez-Sarano *et al.*, “Mitral regurgitation.,” *Lancet (London, England)*, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60692-9.
- [48] L. Paolo Badano, S. Mihaila, D. Muraru, D. Vinereanu, and S. Iliceto, *Functional classification of secondary mitral valve regurgitation*. 2015, pp. 238–241.
- [49] T. Feldman and A. Young, “Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation,” *Journal of the American College of Cardiology*. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.039.
- [50] L. H. Ling *et al.*, “Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet,” *N. Engl. J. Med.*, 1996, doi: 10.1056/NEJM199611073351902.
- [51] A. Sannino *et al.*, “Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation: A systematic review and meta-analysis,” *JAMA Cardiol.*, 2017.
- [52] M. D. Diodato *et al.*, “Repair of ischemic mitral regurgitation does not increase mortality or improve long-term survival in patients undergoing coronary artery revascularization: A propensity analysis,” *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.03.022.
- [53] Y. Enomoto *et al.*, “Surgical treatment of ischemic mitral regurgitation might not influence ventricular remodeling,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005, doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.09.035.
- [54] G. W. Stone *et al.*, “Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure,” *N. Engl. J. Med.*, 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
- [55] L. Mauri *et al.*, “4-Year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.030.
- [56] J. F. Obadia *et al.*, “Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation,” *N. Engl. J. Med.*, 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
- [57] D. Kalbacher *et al.*, “Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry,” *Int. J. Cardiol.*, 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.023.

- [58] F. Praz *et al.*, “Mitral regurgitation in heart failure: Time for a rethink,” *Eur. Heart J.*, 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz222.
- [59] S. D. Solomon *et al.*, “Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients,” *Circulation*, 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423.
- [60] M. Puls *et al.*, “One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: Results from the German transcatheter mitral valve interventions registry,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 8, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv627.
- [61] P. Sorajja *et al.*, “Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.015.
- [62] N. M. Van Mieghem *et al.*, “Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation,” *Journal of the American College of Cardiology*. 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.030.
- [63] L. Paranskaya *et al.*, “Residual mitral valve regurgitation after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip® system is a risk factor for adverse one-year outcome,” *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2013, doi: 10.1002/ccd.24586.
- [64] D. Reichart *et al.*, “The impact of residual mitral regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral regurgitation,” *Eur. J. Heart Fail.*, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1774.
- [65] I. Bozdog-Turan *et al.*, “Percutaneous mitral repair with the MitraClip system in patients with mild-to-moderate and severe heart failure: A single-centre experience,” *Cardiovasc. Ther.*, 2014, doi: 10.1111/1755-5922.12058.
- [66] L. Paranskaya *et al.*, “Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip® system: Perioperative and 1-year follow-up results using standard or multiple clipping strategy,” *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2013, doi: 10.1002/ccd.24538.
- [67] M. Huntgeburth, J. Müller-Ehmsen, C. Brase, S. Baldus, and V. Rudolph, “Thrombus formation at the mitraclip system during percutaneous mitral valve repair,” *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2014, doi: 10.1016/j.jcin.2014.03.010.
- [68] P. Barros da Silva *et al.*, “Stroke after MitraClip: Systematic Review and Meta-Analysis,” *EuroIntervention*, 2019, doi: 10.4244/EIJ-D-19-00602.
- [69] E. J. Velazquez *et al.*, “The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison,” *Am. Heart J.*, 2015, doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.004.
- [70] B. Iung *et al.*, “Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years,” *Eur. J. Heart Fail.*, 2019, doi: 10.1002/ejhf.1616.
- [71] S. Kar *et al.*, “Five-year outcomes of transcatheter reduction of significant mitral regurgitation in high-surgical-risk patients,” *Heart*, 2019, doi: 10.1136/heartjnl-2017-312605.
- [72] M. Adamo *et al.*, “Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Insights from the multicenter GRASP-IT registry,” *Am.*

- Heart J.*, 2019, doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.015.
- [73] C. Grasso *et al.*, “Incidence, Timing, Causes and Predictors of Early and Late Re-Hospitalization in Patients Who Underwent Percutaneous Mitral Valve Repair With the MitraClip System,” *Am. J. Cardiol.*, 2018, doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.047.
- [74] D. Glower *et al.*, “EVEREST II randomized clinical trial: Predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure,” *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012, doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.047.
- [75] M. Argenziano *et al.*, “Surgical Revision After Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip Device,” *Ann. Thorac. Surg.*, 2010, doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.063.
- [76] G. Takayuki *et al.*, “Surgical revision of failed percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Lessons learned,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2019, doi: 10.1093/icvts/ivy361.
- [77] A. Alozie *et al.*, “Surgical revision after percutaneous mitral valve repair by edge-to-edge device: When the strategy fails in the highest risk surgical population,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 2014, doi: 10.1093/ejcts/ezt535.
- [78] T. Gyoten, S. Schenk, O. Grimmig, S. Just, D. Fritzsche, and D. Messroghli, “Outcome of medical therapy, repeat intervention, and mitral valve surgery after failed MitraClip therapy,” *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2020, doi: 10.1007/s11748-020-01530-z.
- [79] A. Sugiura *et al.*, “Prognostic Impact of Redo Transcatheter Mitral Valve Repair for Recurrent Mitral Regurgitation,” *Am. J. Cardiol.*, 2020, doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.025.
- [80] R. V. *et al.*, “Aetiology of mitral regurgitation differentially affects 2-year adverse outcomes after MitraClip therapy in high-risk patients,” *Eur. J. Heart Fail.*, 2013.
- [81] A. Alozie *et al.*, “Clinical outcomes of conventional surgery versus MitraClip® therapy for moderate to severe symptomatic mitral valve regurgitation in the elderly population: An institutional experience,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2017, doi: 10.1186/s12872-017-0523-4.
- [82] R. Schueler *et al.*, “Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the mitraclip system: A note of caution,” *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2015, doi: 10.1016/j.jcin.2014.10.024.
- [83] P. C. Block, “The transseptal conundrum,” *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015, doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.001.
- [84] K. Toyama *et al.*, “Iatrogenic Atrial Septal Defect After Percutaneous Mitral Valve Repair With the MitraClip System,” *Am. J. Cardiol.*, 2018, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.11.006.
- [85] S. Chandraprakasam and R. Satpathy, “When to close iatrogenic atrial septal defect after percutaneous edge to edge repair of mitral valve regurgitation,” *Cardiovasc. Revascularization Med.*, 2016, doi: 10.1016/j.carrev.2016.04.005.

- [86] T. Smith *et al.*, “Prevalence and echocardiographic features of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve repair with the mitralclip system,” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2012, doi: 10.1002/ccd.23485.
- [87] E. A. Hart *et al.*, “Haemodynamic and functional consequences of the iatrogenic atrial septal defect following Mitraclip therapy,” *Netherlands Heart Journal*. 2017, doi: 10.1007/s12471-016-0928-1.
- [88] M. A. Losi *et al.*, “Iatrogenic atrial septal defect (iASD) after MitraClip system delivery: The key role of PaO₂/FiO₂ ratio in guiding post-procedural iASD closure,” *Int. J. Cardiol.*, 2015, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.026.
- [89] C. S. Kwok *et al.*, “Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Anemia in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention,” *American Journal of Cardiology*. 2016, doi: 10.1016/j.amjcard.2016.05.059.
- [90] R. J. Nuis *et al.*, “Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short-and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation,” *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2013, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000409.
- [91] H. B.P., D. R., B. B., W. O., and M. P., “Usefulness of periprocedural bleeding to predict outcome after transcatheter aortic valve implantation,” *American Journal of Cardiology*. 2012.
- [92] H. Kaneko, M. Neuss, M. Okamoto, J. Weissenborn, and C. Butter, “Impact of Preprocedural Anemia on Outcomes of Patients With Mitral Regurgitation Who Underwent MitraClip Implantation,” *Am. J. Cardiol.*, 2018, doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.028.
- [93] K. Hellhammer *et al.*, “Percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system in patients with anemia,” *Int. J. Cardiol.*, 2015, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.081.
- [94] D. J. LaPar *et al.*, “Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery?,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018, doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.109.
- [95] K. Damman *et al.*, “Current Evidence on Treatment of Patients With Chronic Systolic Heart Failure and Renal Insufficiency,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.031.
- [96] R. Schueler *et al.*, “Predictors for short-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve interventions: Analysis of 778 prospective patients from the German TRAMI registry focusing on baseline renal function,” *EuroIntervention*, vol. 12, no. 4, 2016, doi: 10.4244/EIJY15M09_07.
- [97] N.-F. L. Armijo G, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Arzamendi D, Fernández-Vázquez F, Jimenez-Quevedo P, Freixa X, Pascual I, Serrador AM, Mesa D, Alonso-Briales JH, Goicolea J, Hernández-Antolin R, Fernández-Peregrina E, Cid Alvarez AB, Andracka L, Cruz-, “Acute Kidney Injury After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Repair,” *J Am Coll Cardiol.*, doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.582.

- [98] M. Spieker *et al.*, “Effect of Acute Kidney Injury After Percutaneous Mitral Valve Repair on Outcome,” *Am. J. Cardiol.*, 2018, doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.358.
- [99] M. Neuss, T. Schau, A. Isotani, M. Pilz, M. Schöpp, and C. Butter, “Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After MitraClip Implantation Deteriorates Long-Term Outcome in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failure,” *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2017, doi: 10.1016/j.jcin.2016.12.280.
- [100] T. Feldman and M. Guerrero, “Assessing the Balance Between Less Mitral Regurgitation and More Residual Transmitral Pressure Gradient After MitraClip,” *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017, doi: 10.1016/j.jcin.2016.12.273.
- [101] G. W. Stone *et al.*, “Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: Part 1: Clinical trial design principles,” *European Heart Journal*. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv281.
- [102] P. A. Grayburn, A. Sannino, and M. Packer, “Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials,” *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.006.
- [103] P. Pibarot, V. Delgado, and J. J. Bax, “MITRA-FR vs. COAPT: Lessons from two trials with diametrically opposed results,” *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2019, doi: 10.1093/ehjci/jez073.
- [104] M. Kitamura *et al.*, “Predictive impact of previous coronary artery bypass grafting on mortality after MitraClip implantation for ischemic functional mitral regurgitation,” *Int. J. Cardiol.*, 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.045.
- [105] F. Braunschweig, M. R. Cowie, and A. Auricchio, “What are the costs of heart failure?,” *Europace*, 2011, doi: 10.1093/europace/eur081.
- [106] A. W. Asgar *et al.*, “Clinical outcomes and economic impact of transcatheter mitral leaflet repair in heart failure patients,” *J. Med. Econ.*, 2017, doi: 10.1080/13696998.2016.1227828.
- [107] S. Mealing, T. Feldman, J. Eaton, M. Singh, and D. A. Scott, “EVEREST II high risk study based UK cost-effectiveness analysis of MitraClip® in patients with severe mitral regurgitation ineligible for conventional repair/replacement surgery,” *J. Med. Econ.*, 2013, doi: 10.3111/13696998.2013.834823.
- [108] T. Gasior, M. Gavazzoni, M. Taramasso, M. Zuber, and F. Maisano, “Direct Percutaneous Mitral Annuloplasty in Patients With Functional Mitral Regurgitation: When and How,” *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019, doi: 10.3389/fcvm.2019.00152.

12 CURRICULUM VITAE

13 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Hüseyin Ince für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die Förderung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Stephan Kische für seine außerordentliche Betreuung und seinen großen Einsatz in diesem Projekt bedanken.

Bei Prof. Dr. Giuseppe D'Ancona möchte ich mich herzlich für die zahlreichen wertvollen Anregungen sowie für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Freund Orrin für die Motivation und Unterstützung danken, auf die ich immer zählen konnte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester Dijan, meiner Tante Dr. med. Mualla Duman-Smeryczanski und Prof. Michael Smeryczanski, die mich während des gesamten Studiums und während der Dissertation bedingungslos unterstützt und gefördert haben und ohne deren Unterstützung diese Doktorarbeit nie möglich gewesen wäre.

14 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe und dabei keine anderen als die in der Arbeit genannten Hilfsmittel benutzt habe. Ich erkläre weiterhin, dass die vorgelegte Arbeit zuvor weder an dieser noch an einer anderen Hochschule eingereicht wurde und dass ich mich nicht anderweitig zur Promotion angemeldet habe.

Rostock, April 2021

Neris Albayrak