Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Vorstand: Prof. Dr. Steffen Massberg

Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mithilfe des MitraClip-Verfahrens: Echokardiografische Langzeitergebnisse aus dem klinischen Alltag

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Jonas Simeon Korenke aus Göttingen 2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:
Prof. Dr. Martin Orban

Mitberichterstatter:
Prof. Dr. René Schramm, Ph.D

Prof. Dr. Nawid Khaladj

Dekan:
Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:
07.04.2022

Inhaltsverzeichnis

1	El	EINLEITUNG		
	1.1	Mitr	ALKLAPPENINSUFFIZIENZ	1
	1.	.1.1	Anatomische Grundlagen	1
	1.	.1.2	Definition, Epidemiologie und Ätiologie	1
		1.1.2	1 Primäre Mitralinsuffizienz	2
		1.1.2	2 Sekundäre Mitralinsuffizienz	2
	1.	.1.3	Hämodynamik und klinische Symptomatik	3
	1.	.1.4	Diagnostik	5
	1.	.1.5	Graduierung mittels echokardiografischer Parameter	5
	1.	.1.6	Prognose	6
	1.	.1.7	Klassische therapeutische Verfahren	7
		1.1.7	1 Therapie der primären Mitralinsuffizienz	8
		1.1.7	2 Therapie der sekundären Mitralinsuffizienz	9
	1.2	Das I	MITRACLIP-VERFAHREN ALS INTERVENTIONELLER THERAPIEANSATZ	12
	1.	.2.1	Durchführung des Eingriffs	12
	1.	.2.2	Vergleich zwischen MitraClip-Eingriff und Operation	14
	1.	.2.3	Vergleich zwischen MitraClip-Eingriff und optimaler medikamentöser Therapie	15
	1.	.2.4	Mittelfristige Ergebnisse in klinischen Beobachtungsstudien	17
	1.3	ZIELS	TZUNG	19
2	N	иетно	DEN	20
	2.1	PATIE	NTENAUSWAHL UND BEHANDLUNGSABLAUF	20
	2.2	Есно	KARDIOGRAFISCHE VERLAUFSBEURTEILUNG DER MITRALINSUFFIZIENZ	20
	2.	.2.1	Untersuchungsarten	21
	2.	.2.2	Darstellungsmethoden	21
	2.	.2.3	Echokardiografische Verlaufsparameter	22
		2.2.3	1 Ejektionsfraktion	22
		2.2.3	2 Linksventrikuläre Volumina und Diameter	23
		2.2.3	3 Größe des linken Vorhofs	23
		2.2.3	4 Druckgradient über der Mitralklappe	24
		2.2.3	5 Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)	24
		2.2.3	6 Transtrikuspidaler Druckgradient (RVTG)	25
	2.3	DATE	NERHEBUNG	25
	2.4	Stati	STISCHE AUSWERTUNG	26
3	El	RGEBI	IISSE	27
	3.1	Ause	ANGSDATEN	27
	2	.1.1	Klinische Parameter vor der Prozedur	27
	Э.			

	3.2	2 LANG	SZEITDATEN	29			
		3.2.1	Überleben	30			
		3.2.2	Klinische Parameter im Langzeitverlauf	31			
		3.2.3	Echokardiografische Parameter im Langzeitverlauf	32			
4		DISKUS	SION	35			
	4.1	L Zusa	MMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	35			
	4.2	2 Disku	ussion der M ethoden	35			
		4.2.1	Patientenauswahl und Behandlungsablauf	35			
		4.2.2	Datenerhebung	36			
	4.3	B Disku	USSION DER ERGEBNISSE	38			
		4.3.1	Ausgangsdaten	38			
		4.3.2	Langzeitdaten	41			
		4.3.2	.1 Überleben	41			
		4.3.2	2 Klinische Parameter	42			
		4.3.2	3 Echokardiografische Parameter	42			
		4.3.3	Limitationen & Ausblick	46			
5		ZUSAM	MENFASSUNG	47			
6		ANHAN	IG	49			
7		LITERAT	TURVERZEICHNIS	50			
8		VERÖFFENTLICHUNGEN59					
9		DANKSAGUNG60					
10)	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG61					
11		LEDENIC	TABLE FELLEDI TEVTMADVE NICHT	DECINIEDT			

Verzeichnis der Abkürzungen, Akronyme und fremdsprachiger Begriffe

ACB aortokoronarer Bypass

ACE engl. Angiotensin Converting Enzyme

Baseline Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangsdaten

B-Mode von engl. brightness (Helligkeit), Ultraschall-Modus

BNP engl. brain natriuretic peptide, Signalpeptid

Compliance Maß für Dehnbarkeit u.a. der Herzwand

COPD Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRT kardiale Resynchronisationstherapie

CW-Doppler engl. continous wave Doppler-Modus

EF, LVEF (linksventrikuläre) Ejektionsfraktion

engl. englisch

EROA engl. effective regurgitation orifice area, effektive Regurgitationsfläche

EuroSCORE engl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, Risikoscore

flail leaflet in Vorhof durchschlagendes Klappensegel

Follow-up Zeitpunkt/-raum der Nachuntersuchung/-beobachtung

ICD implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

IQR Interquartilsabstand

KI Konfidenzintervall

KHK koronare Herzerkrankung

LA linker Vorhof

LV linksventrikulär, linker Ventrikel

LV-EDD linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LV-EDV linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LV-ESD linksventrikulärer endsystolischer Diameter

LV-ESV linksventrikuläres endsystolisches Volumen

M-Mode von engl. *motion* (Bewegung), Ultraschall-Modus

MI Mitralklappeninsuffizienz

MK, MV Mitralklappe, engl. mitral valve

MK-Gradient mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe

MRT Magnetresonanztomographie

NT-proBNP aminoterminales proBNP, BNP-Vorstufe

NYHA New York Heart Association

PISA engl. proximal isovelocity surface area

PW-Doppler engl. pulsed wave Doppler-Modus

Remodeling myokardialer Umbauprozess, der eine Herzinsuffizienz bedingen kann,

bei Rückbildung als reverse remodeling bezeichnet

RF Regurgitationsfraktion

R Vol Regurgitationsvolumen

RVTG engl. right ventricular tricuspid pressure gradient, transtrikuspidaler

Druckgradient

SD engl. standard deviation, Standardabweichung

SPAP, PAPs engl. systolic pulmonary artery pressure, systolischer pulmonalarterieller

Druck

STS Score Risikoscore der amerikanischen Society of Thoracic Surgeons

TAPSE engl. tricuspid annular plane systolic excursion, systolische Bewegung

des lateralen Trikuspidalklappenrings

TTE / TEE transthorakale / transösophageale Echokardiografie

VC lat. Vena contracta

vs. versus, im Gegensatz zu

Z.n. Zustand nach

Gender-Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Doktorarbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

1.1.1 Anatomische Grundlagen

Die Mitralklappe ist eine der vier Klappen des Herzens. Sie befindet sich in der linken Herzhälfte und bildet mit der Trikuspidalklappe die Gruppe der Segelklappen, welche die Vorhöfe von den Herzkammern trennen. Zusammen mit den Taschenklappen (Aortenklappe und Pulmonalklappe) sorgen sie als "Ventile" dafür, dass sich das Blut im Herz jeweils nur in eine Richtung bewegen kann (im Lungenkreislauf: rechter Vorhof \rightarrow Trikuspidalklappe \rightarrow rechter Ventrikel \rightarrow Pulmonalklappe \rightarrow Pulmonalarterie, im Körperkreislauf: linker Vorhof \rightarrow Mitralklappe \rightarrow linker Ventrikel \rightarrow Aortenklappe \rightarrow Aorta). Die Bewegung der Klappen läuft passiv ab und wird durch die Veränderung der Druckverhältnisse während der Herzaktion ausgelöst.

Die Mitralklappe besteht aus einem vorderen (anterioren) und einem hinteren (posterioren) Segel, welche in je drei Segmente eingeteilt werden (von lateral nach medial: A1, A2, A3 und P1, P2, P3). Der äußere Rand der Segel ist am Mitralklappenring befestigt. Der freie innere Rand ist über den subvalvulären Apparat – bestehend aus Sehnenfäden (*Chordae tendineae*) und den beiden Papillarmuskeln – im linken Ventrikel verankert (siehe Abbildung 1a). Wenn die beteiligten Strukturen intakt sind und ihr Bewegungsablauf unbeeinträchtigt ist, verhindert dieser Aufbau einen Rückstrom des Blutes während der Kontraktion der linken Herzkammer in den linken Vorhof. Andernfalls kann eine Mitralklappeninsuffizienz auftreten.

1.1.2 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Bei der Mitralklappeninsuffizienz (auch als Mitralinsuffizienz, MI bezeichnet) handelt es sich um eine Undichtigkeit der Mitralklappe (MK), welche dazu führt, dass ein Teil des linksventrikulären Schlagvolumens zurück in den linken Vorhof strömt. Sie ist eines der häufigsten Klappenvitien der westlichen Welt ^{1, 2} und wird je nach Verlauf in akut und chronisch sowie nach Ätiologie in primär (degenerativ) und sekundär (funktionell) eingeteilt.

Die akut auftretende MI (zum Beispiel im Rahmen eines Papillarsehnenausrisses oder einer infektiösen Endokarditis) bedarf meist umgehend einer chirurgischen Therapie ³.

Bei der chronischen MI stehen je nach Ätiologie und klinischem Zustand des Patienten verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung (siehe Abschnitt 1.1.7).

1.1.2.1 Primäre Mitralinsuffizienz

Liegen der MI Veränderungen des Klappenapparats zugrunde, so spricht man von einer primären bzw. degenerativen MI. Ihre häufigste Ursache sind degenerative Veränderungen der Klappe, die entweder durch einen Mangel an fibroelastischem Gewebe (engl. fibroelastic deficiency) – häufig bei älteren Patienten – oder seltener durch einen Überschuss an myxomatösen Gewebe verursacht werden ⁴. Dies führt zu einem Mitralklappenprolaps, einer Vorwölbung der Klappe in den linken Vorhof (siehe Abbildung 1b). Kommt es zusätzlich zu einer Sehnenfadenruptur, zeigt sich das Bild des "durchschlagenden Segels" (eng. flail leaflet), bei dem ein Teil der Klappe während der Systole auf die Vorhofseite umschlägt (siehe Abbildung 1c). Ein vollständiger Klappenschluss ist dann nicht mehr gewährleistet.

Weitere Ursachen für eine primäre Mitralinsuffizienz sind durch das rheumatische Fieber oder eine infektiöse Endokarditis bedingte Läsionen der Klappe sowie angeborene Fehlbildungen ².

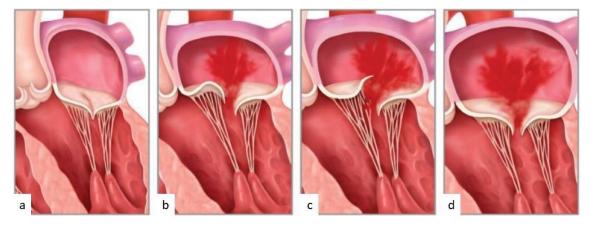


Abbildung 1: Ursachen der Mitralinsuffizienz (MI). (a) gesunde Mitralklappe, Sehnenfäden und Papillarmuskeln intakt, keine MI; (b) primäre MI bei Mitralklappenprolaps, Sehnenfäden verlängert; (c) primäre MI bei Sehnenfadenruptur, flail leaflet; (d) sekundäre MI bei Ventrikel-/Vorhofdilatation. Copyright © 2012 Abbott, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

1.1.2.2 Sekundäre Mitralinsuffizienz

Die sekundäre bzw. funktionelle MI wird durch eine Veränderung der Ventrikelgeometrie verursacht. Die Klappensegel selbst sind intakt. Hauptursachen sind die koronare Herzkrankheit (KHK) und ein stattgehabter Myokardinfarkt, die zu einer Beeinträchtigung der koordinierten Ventrikelfunktion sowie zu einer veränderten

Beweglichkeit der Mitralklappensegel führen können (ischämische Kardiomyopathie)^{5, 6}. Insbesondere die Verlagerung des hinteren Papillarmuskels nach apikal und posterior im Rahmen eines lokalen *Remodelings* scheint ein übermäßiges *tenting* (zeltförmiges Aufspannen der Klappensegel über der Klappenebene) und damit eine MI zu begünstigen (siehe Abbildung 2). Ebenso kann eine dilatative Kardiomyopathie durch ein Auseinanderziehen des Ventrikels (linksventrikuläre Dilatation) und des Mitralklappenrings zur einer mangelnden Koaptation der anterioren und posterioren Klappenanteile führen ⁷, wodurch eine sekundäre MI verursacht wird. Auch eine reduzierte Kontraktilität des Mitralklappenrings, wie sie unter anderem bei einer Verkalkung auftreten kann ⁸, trägt zur Entstehung dieser Form der MI bei ⁹.

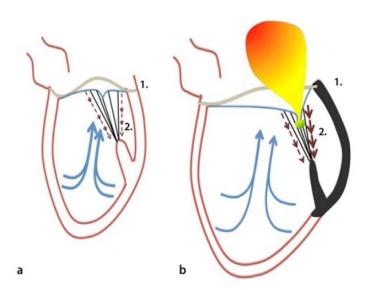


Abbildung 2: Ursachen der sekundären MI
(a) normaler Klappenschluss; (b) Pathomechanismus der sekundären MI mit
Dilatation des Klappenringes (1.), tenting
durch verstärkten Zug der Sehnenfäden (2.)
und Verlagerung des hinteren Papillarmuskels nach apikal und posterior.
Copyright © 2013 Springer-Verlag Berlin
Heidelberg, Abdruck mit freundlicher

Genehmigung. 10

1.1.3 Hämodynamik und klinische Symptomatik

Die MI hat verschiedene strukturelle und hämodynamische Auswirkungen. Zunächst kommt es durch die Insuffizienz zu einer Volumenbelastung des linken Vorhofs und Ventrikels, da ein relevantes Blutvolumen wiederholt von der Kammer in den Vorhof und zurück gepumpt wird (auch Pendelvolumen genannt). Langfristig führt dies zu einer exzentrischen Linksherzhypertrophie und verstärkt zum Beispiel bei der ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie die linksventrikuläre Dilatation.

Durch den Rückstrom von Blut aus dem linken Ventrikel während der Systole ergibt sich zudem eine Verringerung des Blutvolumens, das antegrad über den linksventrikulären Ausflusstrakt und die Aortenklappe in den Körperkreislauf gepumpt werden kann (Verringerung der Ejektionsfraktion, EF). Es kommt zur Abnahme des effektiven

Herzzeitvolumens (Vorwärtsversagen). Über eine Adaptation (Erhöhung der *Compliance* und des Schlagvolumen, Myokardhypertrophie) kann der linke Ventrikel im Rahmen der chronischen MI über lange Zeit eine ausreichende Auswurfleistung aufrechterhalten, so dass Symptome wie Leistungsabnahme und Müdigkeit häufig erst nach einem längeren Zeitraum auftreten ¹¹.

Zudem bedingt die MI einen Rückstau von Blut aus dem linken Atrium in den Lungenkreislauf, was als Rückwärtsversagen bezeichnet wird. Symptome wie Dyspnoe und Tachypnoe sind die Folge ¹². Eine Adaptation des linken Vorhofs (Erhöhung der *Compliance*) kann die Effekte des Rückwärtsversagens bei einem chronischen Verlauf abmildern ¹³.

Die Symptome der MI werden durch das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz beschrieben. Die gebräuchlichste Klassifikation der Herzinsuffizienz – die Einteilung nach den Kriterien der *New York Heart Association* (NYHA) – erfolgt anhand der Symptome und der körperlichen Belastbarkeit des Patienten. Die Einteilung erfolgt in vier Klassen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) 14

NYHA-Klasse	Definition		
ı	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.		
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.		
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.		
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerig.		

Deutsche Übersetzung von Hoppe et al. 15

Zu den Langzeitfolgen der MI gehören unter anderem der Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie) mit konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz ¹⁶, das Vorhofflimmern als Folge der linksatrialen Dilatation ¹⁷ sowie bei einer weiteren Progredienz des Krankheitsbildes die Gefahr einer Dekompensation der Herzinsuffizienz mit ausgeprägter Symptomatik

bis hin zum kardiogenen Schock. Ein Lungenödem kann im Rahmen von tachykardem Vorhofflimmern oder einer hypertensiven Entgleisung auftreten.

1.1.4 Diagnostik

Neben der anamnestischen Erhebung der beschriebenen unspezifischen Symptome werden verschiedene klinische, laborchemische und apparative Untersuchungen in die Diagnostik einbezogen.

Klinisch steht die Auskultation und Palpation von Herz (mögliche Befunde: Systolikum, lateralisierter Herzspitzenstoß bei Hypertrophie) und Lunge (Rasselgeräusche bei Lungenödem) im Mittelpunkt. Ergänzt werden diese Untersuchungen durch EKG (mögliche Befunde: Vorhofflimmern, Ischämiezeichen, P-mitrale bei Vergrößerung des linken Vorhofs, Hypertrophiezeichen) und die laborchemische Analyse verschiedener Blutwerte ^{10, 13, 18}, darunter das aminoterminale Signalpeptid NT-proBNP und BNP (engl. *brain natriuretic peptide*), die bei einer Dehnung der Vorhöfe freigesetzt werden und deren Erhöhung nicht nur einen diagnostischen, sondern auch einen prognostischen Wert hat ¹⁹. Darüber hinaus kann im Röntgen-Thorax gegebenenfalls eine Vergrößerung des linken Herzens sowie eine Lungenstauung nachweißbar sein ¹⁸.

Der wichtigste diagnostische Schritt ist die Durchführung einer Herzultraschalluntersuchung (Echokardiografie), die sowohl den Grad der Insuffizienz beschreibt (siehe Abschnitt 1.1.5), als auch deren Auswirkungen echokardiografisch quantifizieren kann (siehe Parameter in Abschnitt 2.2.3).

1.1.5 Graduierung mittels echokardiografischer Parameter

Die MI wird anhand der Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie in vier Grade eingeteilt (1 – leichtgradig, 2 – mittelgradig, 3 – mittel- bis hochgradig, 4 – hochgradig) ²⁰. Eine verlässliche Klassifizierung erfordert die Erfassung verschiedener echokardiografischer Parameter.

Beurteilt wird zunächst die Größe des Insuffizienzjets absolut und in Bezug auf die Größe des Vorhofs im Farbdopplerbild (Erläuterung der Darstellungsmethoden in Abschnitt 2.2.2). Da die Darstellung der Jetgröße von vielen technischen Parametern und der hämodynamischen Situation sowie der Exzentrizität und Lokalisation des Jets abhängig

ist, sollte sie lediglich zur Diagnose und nicht alleinig zur Bestimmung des Schweregrades einer MI eingesetzt werden ²¹.

Eine genauere Beurteilung der MI lässt sich über die Bestimmung der proximalen Jetbreite (Vena contracta, engste Stelle des MI-Jets direkt basal der MK) erreichen, welche gut mit der Größe der EROA (engl. effective regurgitation orifice area, effektive Regurgitationsfläche) korreliert ^{22, 23}. Zur direkten EROA-Bestimmung wird die PISAbzw. Konvergenz-Methode (engl. proximal isovelocity surface area method oder flow convergence method) empfohlen, bei der mittels Farbdoppler im Vierkammerblick die Zone der Blutbeschleunigung vor der Insuffizienz ventrikelseitig vermessen wird und in Kombination mit der Bestimmung der maximalen Strömungsgeschwindigkeit des Insuffizienzjets sowie der Flusskurve im continous-wave-Modus (CW-Doppler) eine Berechnung der EROA sowie des Regurgitationsvolumens zulässt (siehe Abschnitt 2.2.2) 20. Wenn im Dopplermodus eine Veränderung des Blutflusses in den Pulmonalvenen registriert wird (diastolisch > systolisch oder gar eine systolische Umkehr der Flussrichtung), ist von einer mindestens mittelgradigen Insuffizienz auszugehen ^{20, 21}. Zur quantitativen Beurteilung eignen sich das Regurgitationsvolumen (R Vol), die Regurgitationsfraktion (RF) und die EROA. Bei Bedarf kommen zusätzliche Parameter zur genauen Graduierung zur Anwendung (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifizierung der Mitralinsuffizienz per Echokardiografie

	geringgradig	mittelgra	dig	hochgradig
spezifisch	schmaler zentraler Jet < 4cm² oder < 10% des LA	mehr als r	milde MI	großer zentraler MI-Jet (> 40% der LA-Fläche)
	Vena contracta < 0.3cm	ohne Krite	erien für	Vena contracta ≥ 0.7cm
	keine oder geringe Flusskonvergenz	hochgradi	ige MI	große Flusskonvergenz
				systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen
				flail leaflet oder rupturierte Papillarmuskel
unterstützend	MI-Dopplersignal geringer Dichte			dichtes, trianguläres Doppler-MI-Signal
	A-Wellen-dominanter Fluss über Mitralklappe			E-Wellen-dominanter Mitralklappeneinfluss
	normale LV-Größe			vergrößerter LA und LV
	systolisch prominenter Fluss in den Pulmonalvenen			
quantitative Variablen				
VC - cm	< 0.3	0.3-0.69		≥ 0.7
R Vol - ml/Schlag	< 30	30-44	45-59	≥ 60
RF - %	< 30	30-39	40-49	≥ 50
EROA - cm ²	< 0.2	0.2-0.29	0.3-0.39	≥ 0.4

LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, MI: Mitralinsuffizienz, VC: Vena contracta, R Vol: Regurgitationsvolumen, RF: Regurgitationsfraktion, EROA: effektive Regurgitationsfläche. Erklärung zu A-/E-Welle in Abschnitt 2.2.3.3. Die quantitativen Variablen werden insbesondere zu einer Unterscheidung zwischen mittelgradiger MI (Grad 2) und mittel- bis hochgradiger MI (Grad 3) herangezogen. Adaptiert nach Nickenig et al. ¹⁰. Copyright © 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

1.1.6 Prognose

Die Prognose der Mitralinsuffizienz ist von vielen Faktoren abhängig (siehe Tabelle 3). Daher sind allgemeine Aussagen in Bezug auf das Überleben schwierig zu treffen.

Handelt es sich um einen asymptomatischen Verlauf und liegen keine weiteren Risikofaktoren vor, ist die Prognose gut. Je nach Grad der MI und dem Vorliegen relevanter struktureller Veränderungen kann aber von Sterberaten um 10 %/Jahr und mehr ausgegangen werden ¹⁰.

Tabelle 3: prognostische Faktoren bei Mitralklappeninsuffizienz

Prognostische Faktoren

Alter

Komorbiditäten

klinische Symptomatik

bereits durchgeführte Behandlung

Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz

linksventrikuläre Pumpfunktion und Diameter

linksatriale Größe

pulmonale Hypertonie

Vorhofflimmern

neurohumorale Aktivierung

erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belastung

Adaptiert nach Nickenig et al. 10 . Copyright © 2013 Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

1.1.7 Klassische therapeutische Verfahren

Die Therapie der chronischen Mitralinsuffizienz kann medikamentös, operativ oder interventionell erfolgen. Die interventionelle Therapie mit Hilfe des MitraClip-Verfahrens wird in Abschnitt 1.2 vorgestellt. Welches Verfahren bei dem jeweiligen Patienten zur Anwendung kommt, entscheidet sich nach zugrundeliegender Ätiologie, MI-Grad, klinischer Symptomatik, Komorbiditäten und weiteren prognostischen Faktoren (siehe Tabelle 3). Sowohl die amerikanischen ²⁴ als auch die deutschen Therapieleitlinien ²⁵ differenzieren in erster Linie nach Ätiologie der MI, sodass auch im Folgenden die Behandlung von primärer und sekundärer MI getrennt betrachtet wird.

Unabhängig von der Ätiologie gilt, dass bei Patienten ohne Symptome und ohne OP-Indikation die Strategie des Zuwartens unter regelmäßigen Nachuntersuchungen (engl. *watchful-waiting*) als sichere Option angesehen wird, die unnötige und das Wohl des Patienten gefährdende Eingriffe vermeidet ²⁶. Liegt eine leichtgradige MI vor, genügt eine jährliche Kontrolle bestehend aus Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung. Eine echokardiografische Kontrolle wird alle drei bis fünf Jahre, bei mittelgradiger MI alle ein bis zwei Jahre und bei hochgradiger MI alle sechs bis zwölf Monate bzw. beim Auftreten von Symptomen empfohlen ²⁴.

1.1.7.1 Therapie der primären Mitralinsuffizienz

1.1.7.1.1 Operative Therapie

Goldstandard der Therapie der primären MI ist die Rekonstruktion unter Erhalt der nativen Klappe. Indiziert ist eine Operation zum einen bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger MI, bei denen mit einem schlechteren Behandlungsergebnis assoziierte Faktoren vorliegen. Dazu gehören: linksventrikuläre EF < 60 %, endsystolischer Diameter des linken Ventrikels (LV-ESD) > 45 mm, neu aufgetretenes Vorhofflimmern, systolischer Pulmonalarteriendruck (engl. systolic pulmonary artery pressure, SPAP) > 50 mmHg, Vorliegen eines flail leaflets oder Vorhofdilatation trotz Sinusrhythmus (siehe Abbildung 3) 10,25. Zum anderen besteht die Indikation zur Operation bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger MI. Weisen diese allerdings < 30 % auf, sollte operiert werden, eine nur wenn zudem eine Medikamentenrefraktärität besteht, ein gutes Ergebnis wahrscheinlich ist und keine gravierenden Komorbiditäten vorliegen. Andernfalls sollte die medikamentöse Therapie intensiviert und – soweit möglich und notwendig – um weitere Maßnahmen ergänzt werden (erweiterte Herzinsuffizienztherapie inklusive kardialer Resynchronisation [CRT], ventrikuläres Assistdevice, Herztransplantation) 25.

Die Operation sollte zeitnah erfolgen, da sich dies positiv auf das Überleben und die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen MK-Rekonstruktion auswirkt ²⁷. Alternativ kommt die Implantation einer mechanischen Klappe (bevorzugt bei Patienten < 65 Jahre ²⁸) oder einer Klappe aus biologischem Material in Frage. Neben der offenen OP kommen vermehrt auch minimal-invasive thorakoskopische Operationstechniken zum Einsatz.

1.1.7.1.2 Medikamentöse Therapie

Die Klappenschädigung lässt sich medikamentös nicht umkehren, lediglich ihre Auswirkungen lassen sich beeinflussen. Bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger, primärer MI und eingeschränkter Pumpfunktion, die die OP-Kriterien nicht erfüllen oder nicht zeitnah operiert werden können, kommen ACE-Hemmer / AT1-Blocker, Betarezeptorenblocker (β -Blocker), Aldosteron-Antagonisten und Diuretika gemäß den Herzinsuffizienz-Leitlinien zum Einsatz 24 . Bei asymptomatischen Patienten

mit hochgradiger MI und erhaltener Pumpfunktion (EF > 60 %) konnte bislang kein Vorteil durch eine medikamentöse Therapie nachgewiesen werden 29 .

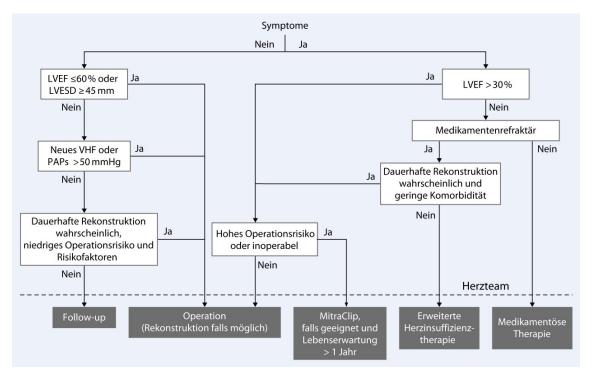


Abbildung 3: Therapie der hochgradigen primären MI. LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV-ESD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter, VHF: Vorhofflimmern, PAPs: systolischer pulmonalarterieller Druck, Risikofaktoren: LV-ESD \geq 40 mm und flail leaflet oder Volumen des linken Vorhofs \geq 60 ml/m² Körperoberfläche. Adaptiert nach Nickenig et al. 10 . Copyright © 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

1.1.7.2 Therapie der sekundären Mitralinsuffizienz

1.1.7.2.1 Medikamentöse Therapie

Bislang ist fraglich, ob die Reduktion der sekundären MI alleine einen prognoseverbessernden Effekt hat ²⁵. Im Vordergrund steht daher die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz. Das Ziel der Therapie ist eine Reduktion von Symptomen, eine Verhinderung der Hospitalisierung sowie eine Verbesserung der Überlebensrate ³⁰.

Zum Einsatz kommen bei einer eingeschränkten Pumpfunktion (EF < 40 %) prognoseverbessernde Medikamente wie β -Blocker, ACE-Hemmer / AT1-Blocker (gegebenenfalls Angiotensin-Neprilysin-Inhibitoren) und Aldosteron-Antagonisten. Für β -Blocker und ACE-Hemmer wurde in kleineren Studien auch eine Reduktion der MI belegt $^{31,\,32}$. Weitere Medikamente wie Diuretika und Herzglykoside werden zur Symptomkontrolle verwendet 33 .

Bei nur leicht eingeschränkter bzw. erhaltener Pumpfunktion (EF > 40 % bzw. > 50 %) sind bislang keine prognoseverbessernden Medikamente bekannt. Diuretika können bei einer Volumenüberladung Symptome lindern 33 .

1.1.7.2.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Führt die medikamentöse Therapie auch nach dreimonatiger Anwendung nicht zum gewünschten Erfolg (NYHA-Stadium weiterhin ≥ II) und liegt eine deutliche Einschränkung der Pumpfunktion (EF < 35 %), sowie eine QRS-Dauer > 120ms vor, kann eine kardiale Resynchronisationstherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz das Überleben verbessern und Symptome mildern ³⁴. Bei bestimmten Patientengruppen (mittel- bis hochgradige MI, hohes Operationsrisiko) konnte gezeigt werden, dass eine CRT-Therapie auch die MI reduzieren kann, was einen unabhängigen Prädiktor für ein besseres Überleben darstellte ³⁵.

1.1.7.2.3 Operative Therapie

Bislang konnte bei einer sekundären MI für ein operatives Vorgehen kein positiver Effekt auf das Überleben festgestellt werden 36. Das zurückhaltende Vorgehen im Vergleich zur primären MI ist auch durch eine größere Zahl an Komorbiditäten und das damit erhöhte OP-Risiko der Patienten bedingt ¹⁰. Bei der Indikationsstellung unterscheiden sich die amerikanischen und europäischen Leitlinien. Laut Leitlinie der American Heart Association und des American College of Cardiology sollte eine OP bei schwerer MI nur im Zusammenhang mit einer ohnehin indizierten Bypass- bzw. Aortenklappenoperation erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa C, Erklärung siehe Anhang 1) ²⁴. Bei Kombination von Bypass-OP und MI-Operation scheint zumindest ein Trend zu einem besseren Überleben zu bestehen ³⁷. Die europäischen Leitlinien sehen bei einer gleichzeitigen Bypass-OP eine MI-Operation als indiziert an, wenn die LVEF > 30 % beträgt (siehe Abbildung 4, Empfehlungsgrad I C). Darüber hinaus sollte der Eingriff auch bei symptomatischen Patienten mit schwerer sekundärer MI und LVEF < 30 % erwogen Revaskularisierung bei nachgewiesenen lebensfähigen werden, wenn eine myokardialen Anteilen möglich ist (Empfehlungsgrad IIa C) 25. Möglich ist eine OP auch bei Patienten mit schwerer MI, LVEF > 30 % und niedrigem OP-Risiko, die trotz optimaler medikamentöser Therapie (bei Bedarf inklusive CRT) an Symptomen leiden 25.

Wie bei der primären MI kommt bei der sekundären MI neben der klappenerhaltenden Rekonstruktion ein kompletter Klappenersatz zur Anwendung. In Bezug auf das Überleben konnte bislang keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren festgestellt werden. Die Leitlinien geben hier ebenfalls keine klaren Empfehlungen ab ²⁵. Ein Ersatz sollte durchgeführt werden, wenn echokardiografische Faktoren das erneute Auftreten der MI nach einer Rekonstruktion befürchten lassen. Im evidenzbasierten klinischen Unterstützungssytem *UpToDate* empfehlen die Autoren den Klappenersatz unter Erhalt des subvalvulären Apparats ³⁸, da es in einer randomisierten Studie hier seltener zu einem Wiederauftreten einer mittel- oder hochgradigen MI kam (innerhalb von zwei Jahren 3.8 % nach Klappenersatz vs. 58.5 % nach Rekonstruktion) ^{39, 40}.

Besteht keine Indikation zur Operation, werden analog zur primären MI-Therapie regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 1.1.7).

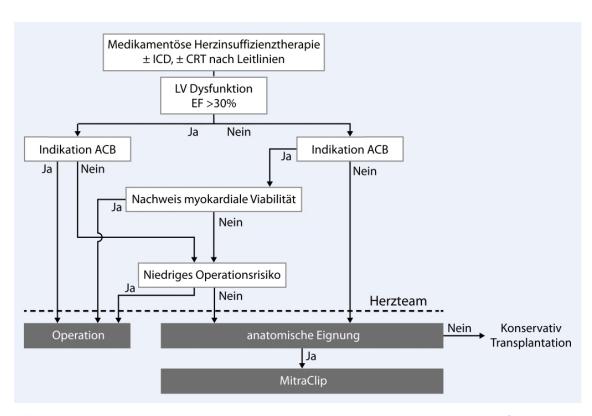


Abbildung 4: Therapie der hochgradigen sekundären MI. ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, CRT: kardiale Resynchronisationstherapie, LV: linker Ventrikel, EF: Ejektionsfraktion, ACB: aortokoronarer Bypass. Adaptiert nach Nickenig et al. ¹⁰. Copyright © 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

1.2 Das MitraClip-Verfahren als interventioneller Therapieansatz

Eine relativ junge Alternative zur Operation sind kathetergestützte Mitralklappen-Eingriffe. Das im klinischen Alltag mit Abstand am häufigsten verwendete Verfahren ist das MitraClip-System (Abbott, Abbott Park, Illinois, U.S.A.). Das Verfahren basiert auf der erstmals 1991 durchgeführten Alfieri-Nahttechnik, bei der die freien Ränder des anterioren und posterioren Klappensegels mittels zweier Einzelknopfnähte miteinander verbunden werden, sodass sich eine zweigeteilte Klappenöffnungsfläche bildet ⁴¹. Dieses Prinzip wurde mit der Entwicklung des MitraClips auf einen kathetergestützten Therapieansatz übertragen. Hierbei ist es keine Naht, die die beiden Klappensegel verbindet, sondern ein zweiarmiger Clip aus einer Kobalt-Chrom-Legierung, der mithilfe eines Führungskatheters (siehe Abbildung 5) über einen Zugang in der Leiste ins Herz eingebracht wird.



Abbildung 5: Das MitraClip-System mit MitraClip am Ende des Führungskatheters (links), zweigeteilte Öffnungsfläche der Mitralklappe während der Diastole bei Adaptation des anterioren und posterioren Klappensegels mittels MitraClip. Copyright © 2012 Abbott, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

1.2.1 Durchführung des Eingriffs

Der Eingriff wird im Herzkatheterlabor in Intubationsnarkose vorgenommen. Begleitend wird während der gesamten Prozedur eine transösophageale Echokardiografie zur Steuerung jedes einzelnen Schrittes durchgeführt. Zunächst wird das Vorhofseptum mit einem über die Leistenvene (*Vena femoralis*) bis in den rechten Vorhof vorgeschobenen Katheter mittels Nadel punktiert (siehe Abbildung 6a) und eine adäquate Antikoagulation sichergestellt. Anschließend wird der Clip mithilfe eines steuerbaren Führungskatheters in den linken Vorhof eingebracht und vor der Mitralklappe positioniert (6b). Die Arme des Clips werden geöffnet und der Clip über die Mitralklappe in den Ventrikel vorgeschoben sowie dann leicht zurückgezogen, wobei die

Klappensegel mit den beiden Clip-Armen eingefangen werden. Dies geschieht unter permanenter echokardiografischer und zeitweiser fluoroskopischer Kontrolle. Sobald der Clip optimal positioniert ist, wird er geschlossen und die Klappensegel unter Bildung einer doppelten Öffnungsfläche verbunden (6c und Abbildung 5). Mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) wird der verbleibende Insuffizienzgrad beurteilt und eine relevante Mitralstenose ausgeschlossen. Stellt sich das Ergebnis wie gewünscht dar, wird der Clip vom Katheter freigegeben (6d), dieser zurückgezogen und entfernt. Andernfalls kann eine Korrektur der Position des Clips durch ein erneutes Öffnen und wiederholtes Einfangen der Klappensegel an optimierter Position erfolgen. Bei Bedarf kann auch mehr als ein Clip zur Anwendung kommen, die Entscheidung hierüber liegt beim Interventionalisten und ist abhängig vom Grad der MI sowie der Größe der verbleibenden Klappenöffnungsfläche. Es folgen eine abschließende echokardiografische Kontrolle sowie der Wundverschluss in der Leiste.

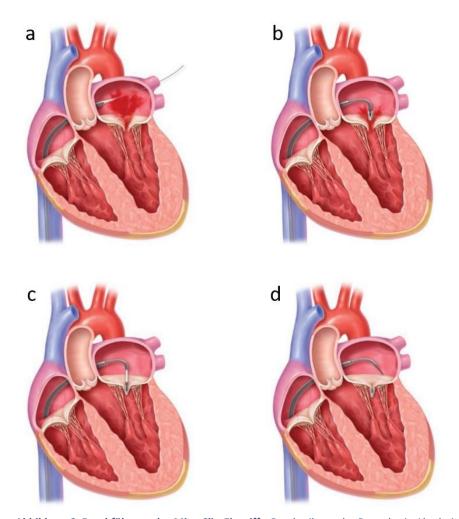


Abbildung 6: Durchführung des MitraClip-Eingriffs. Beschreibung der Prozedur in Abschnitt 1.2.1. Copyright © 2012 Abbott, Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

1.2.2 Vergleich zwischen MitraClip-Eingriff und Operation

Die erste randomisierte kontrollierte Studie, die das MitraClip-Verfahren mit der konventionellen Mitralklappen-Operation verglich, war die zwischen 2005 und 2008 durchgeführte EVEREST-II-Studie (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair STudy). In die Studie wurden 279 prinzipiell operable Patienten mit sowohl primärer als auch sekundärer MI und OP-Indikation eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf MitraClip bzw. OP randomisiert. In der Intention-To-Treat-Analyse der 1-Jahres-Daten (Zuordnung der Patienten zu der Behandlungsgruppe zu der sie zufällig zugeteilt wurden, auch wenn die tatsächliche Behandlung davon abwich) konnte die Sicherheit des MitraClip-Verfahrens nachgewiesen werden 42. Darüber hinaus wurde deutlich, dass das MitraClip-Verfahren im Vergleich zur konventionellen Operation den MI-Grad in einem vergleichbaren Maß verringerte (Patienten mit MI-Grad ≥ 3 nach MitraClip: 21 %, nach OP: 20 %), aber weniger perioperative Komplikationen auftraten (15 % vs. 48 % nach OP, meist > 2 Bluttransfusionen) und die Patienten nach einem Jahr weniger Symptome zeigten (NYHA-Klasse 3/4 nach MitraClip: 2 %, nach OP: 13 %). Das Überleben war bei beiden Verfahren vergleichbar gut (1-Jahres-Mortalität: jeweils 6 %). Allerdings mussten 20 % der Patienten der MitraClip-Gruppe im Verlauf des ersten Jahres nach dem Eingriff an der Mitralklappe operiert werden (darunter 17/37 Patienten, bei denen kein Clip gesetzt werden konnte, in der OP-Gruppe Reoperationsrate lediglich 2 %, p < 0.001).

Betrachtet man lediglich die Patienten mit durchgeführtem Eingriff (nur die, die entsprechend ihrer Randomisierung behandelt wurden, *As-treated*-Analyse) zeigt sich, dass ein Jahr nach dem Eingriff nur bei 4 % der operierten Patienten ein MI-Grad ≥ 3 vorlag, während dieser Anteil bei mit dem MitraClip-Verfahren behandelten Patienten bei 19 % lag. Bei den Patienten, die operiert wurden, zeigt sich somit deutlich häufiger eine anhaltende Reduzierung des MI-Grades ⁴².

In der *As-treated*-Analyse der 5-Jahres-Daten konnte gezeigt werden, dass die Behandlungserfolge über einen langen Zeitraum bestehen blieben 43 . Zwar war die Rate der Patienten mit einem Insuffizienzgrad 3 oder 4 auch nach fünf Jahren höher bei Patienten, die mit dem MitraClip-Verfahren behandelt worden waren (12.3 % vs. 1.8 % in der OP-Gruppe, p = 0.02 bei Einbezug aller behandelten Patienten, 19 % vs. 3 % bei ausschließlicher Betrachtung von Patienten mit Verlaufsechokardiografie nach 5

Jahren). Allerdings bestand weiterhin kein signifikanter Überlebensunterschied beim Vergleich der beiden Verfahren (nach MitraClip: 20.8 % vs. nach OP: 26.8 %, p = 0.36). Der primäre Endpunkt (Freiheit von Tod, MK-Operation und MI-Grad 3/4) blieb bei mit dem MitraClip-Verfahren behandelten Patienten deutlich seltener bestehen (44.2 % vs. 64.3 %, p = 0.01), maßgeblich aufgrund der notwendigen Reoperationen im ersten Jahr nach dem MitraClip-Eingriff. Bei Patienten mit ereignisfreiem ersten Jahr konnte im Verlauf kein signifikanter Unterschied mehr in der (Re-)Operationsrate festgestellt werden 43 .

Das MitraClip-Verfahren kann also als sicheres Therapieverfahren bezeichnet werden, welches auch eine über mehrere Jahre stabile Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz gewährleisten kann. Bei Patienten mit einer Indikation zur operativen Versorgung und einem geringen OP-Risiko bleibt die Operation jedoch das Verfahren der Wahl.

1.2.3 Vergleich zwischen MitraClip-Eingriff und optimaler medikamentöser Therapie

Viele Patienten kommen aufgrund ihres Alters und einer Vielzahl an Begleiterkrankungen jedoch nicht mehr für eine Operation in Betracht. In mehreren randomisierten Studien wird das MitraClip-Verfahren daher aktuell mit einer optimalen medikamentösen Therapie verglichen. In Europa befassen sich hiermit unter anderem die RESHAPE-HF2-Studie (*A RandomizEd Study of tHe MitrACliP DEvice in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation*) ⁴⁴ und die MITRA-FR-Studie (*Multicentre Randomized Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation*) ⁴⁵, in den Vereinigten Staaten von Amerika insbesondere die COAPT-Studie (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*) ⁴⁶.

Erste Ergebnisse der MITRA-FR-Studie, welche bei 304 Patienten mit sekundärer MI unter anderem die Hospitalisationsrate und die Überlebensrate im Zeitraum bis zwölf Monate nach MitraClip-Eingriff beschreibt, wurden mittlerweile publiziert ⁴⁷. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die an einer MI ≥ Grad 3 litten, eine EF zwischen 15 % und 40 % aufwiesen, trotz medikamentöser Therapie NYHA-Klasse ≥ II zugeordnet wurden und bei denen eine Mitralklappenoperation nicht in Betracht kam. Die Studie konnte nach einem Jahr keinen Vorteil eines zusätzlichen MitraClip-Eingriffs

nachweisen. Der kombinierte Endpunkt aus Tod und ungeplantem Krankenhausaufenthalt aufgrund der Herzinsuffizienz wurde in der Gruppe, die neben der medikamentösen Therapie eine MitraClip-Implantation erhielt, von 54.6 % der Patienten erreicht. In der Gruppe, die rein medikamentös behandelt wurde, war dies zu 51.3 % der Patienten der Fall (p = 0.53).

Die COAPT-Studie mit 614 Patienten untersucht ein ähnliches Patientenkollektiv im Zeitraum bis 24 Monate nach MitraClip-Eingriff und zeigte im Gegensatz dazu, dass Patienten, die zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie mit dem MitraClip-Verfahren behandelt wurden, im Untersuchungszeitraum deutlich seltener aufgrund ihrer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen wurden, als Patienten, die nur medikamentös behandelt wurden (jährliche Hospitalisationsrate: 35.8 % vs. 67.9 %, p < 0.001) 48 . Auch die Überlebensrate dieser Patienten war deutlich höher (2-Jahres-Überleben: 70.9 % vs. 53.9 %, p < 0.001). Der Anteil der Patienten, die 24 Monate nach dem Eingriff NYHA-Klasse I und II zugeordnet wurden, war bei den mit dem MitraClip-Verfahren therapierten Patienten signifikant größer (54.8 % vs. 33.3 %, p < 0.001), ebenso der Anteil der Patienten mit MI-Grad \leq 2 (99.1 % vs. 43.4 %, p < 0.001). Bei zehn Patienten (4 %) musste ein weiterer Eingriff erfolgen, in neun dieser Fälle handelte es sich um die Implantation eines weiteren MitraClips.

Die Mortalität nach einem Jahr fiel im Vergleich zur MITRA-FR-Studie geringer aus (19.1 % vs. 24.3 %). Auch der Anteil der Patienten mit MI-Grad \geq 3 nach zwölf Monaten lag mit circa 5 % deutlich unter den in der MITRA-FR-Studie beobachteten Werten von circa 17 % ⁴⁹.

französischen Forscher Dass die keinen signifikanten Unterschied des Behandlungsergebnisses zwischen den beiden Therapiegruppen feststellen konnten, während die amerikanischen Forscher genau dies taten, wird auf verschiedene Faktoren zurückgeführt. Eine plausible Erklärung betrifft Unterschiede echokardiografischen Ausgangsdaten der Patienten: die Patienten der MITRA-FR-Studie wiesen im Durschnitt ein größeres enddiastolischen Ventrikelvolumen auf, während die Regurgitationsfläche im Vergleich zu den Patienten der COAPT-Studie kleiner war 50,51. Die Patienten der COAPT-Studie litten also unter einer stärkeren MI, während sich die Ventrikeldilatation noch nicht soweit fortgeschritten zeigte wie bei den MITRA-FR- Patienten. Weitere Erklärungen betreffen Unterschiede in der Medikation, Patientenzahl und Länge des Nachbeobachtungszeitraums, aber auch Experten sind sich über die genauen Ursachen und Schlussfolgerungen uneins ⁵².

Ähnlich gute Überlebensergebnisse wie die COAPT-Studie hatte zuvor eine retrospektive italienische Studie ergeben, in der das Behandlungsergebnis von 60 Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie mit dem von 60 MitraClip-Patienten mittels Propensity-Score-Methode verglichen wurde. Dort konnte gezeigt werden, dass das Überleben nach einem Mitralklappen-Clipping signifikant besser war (1-Jahres-Überleben 89.7 % vs. 64.3 %, 2-Jahres-Überleben: 71.2 % vs. 51.7 %, 3-Jahres-Überleben: 61.4 % vs. 34.9 %) 53. Eingeschlossen wurden nur symptomatische Patienten mit hochgradiger, sekundärer Insuffizienz und hohem OP-Risiko. Eine amerikanische Studie, die auf die Daten von 239 Patienten des Hochrisikoarms der EVEREST-II-Studie und der REALISM (Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip System)-Studie 54,55 zugreifen konnte und ebenfalls eine per *Propensity-Score*-Verfahren zugeordnete Kontrollgruppe beinhaltete, ergab eine 1-Jahres-Überlebensrate von 77.6 % nach MitraClip und 68 % nach medikamentöser Behandlung 56. Eine zuvor veröffentlichte niederländische Studie stellte ebenfalls ein besseres Überleben der mit dem MitraClip-Verfahren behandelten Patienten fest (1-Jahres-Überleben: 85.8 % vs. 67.7%, 2-Jahres-Überleben: 75.5 % vs. 52.5 %, 3-Jahres-Überleben: 62.3 % vs. 45.8 %) ⁵⁷. Die Ergebnisse dieser drei Studien sind aufgrund des retrospektiven Charakters jedoch hinsichtlich ihrer Aussagekraft beschränkt.

1.2.4 Mittelfristige Ergebnisse in klinischen Beobachtungsstudien

Auch mehrere Beobachtungsstudien aus dem klinischen Behandlungsalltag ergaben, dass bei einem älteren und multimorbideren Patientenkollektiv mit mehrheitlich sekundärer MI ein Jahr nach der Behandlung mit dem MitraClip-Verfahren beachtliche klinische Verbesserungen auftreten können. In der ACCESS-EU-Studie 58 lag der Anteil der Patienten mit MI-Grad \leq 2 ein Jahr nach dem Eingriff bei 78.9 % (vor dem Eingriff: 2.3 %, p = 0.001) und der Anteil der Patienten in einem NYHA-Stadium \leq II bei 71.4 % (vor dem Eingriff: 15.5 %, p = 0.001). Die 1-Jahres-Mortalität betrug 17.3 %. Etwas mehr als 6 % der Patienten mussten im Laufe des Jahres an der Mitralklappe operiert werden. Ein-Jahres-Analysen des deutschen TRAMI-Registers (*TRAnscatheter MItral Valve*

Interventions, 749 Patienten) ⁵⁹ und des *TransCatheter-Valve-Treatment-Sentinel-Pilot*-Registers (TCVT-Register, 628 Patienten) ⁶⁰ kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Der Anteil der Patienten mit hochgradiger MI sank von 86.1 % auf 6 % (TCVT-Register), der Anteil der Patienten mit NYHA-Klasse ≥ 3 von 89 % (TRAMI-Register) bzw. 85.5 % (TCVT-Register) auf 36.7 % bzw. 25.8 %. Die 1-Jahres-Mortalität betrug 20.3 % bzw. 15.3 %, die Reoperationsrate lag mit 2.3 % bzw. 0.9 % leicht unter den ACCESS-EU-Werten und damit deutlich unter der in der EVEREST-II-Studie beobachteten Rate.

Die bislang verfügbaren Studienergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass bei einem ausgewählten Patientenkollektiv das MitraClip-Verfahren im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie zu einem längeren Überleben und einer deutlicheren Reduktion der Symptomatik beitragen kann.

Laut den kürzlich aktualisierten Leitlinien der *European Society of Cardiology* kann das MitraClip-Verfahren bei symptomatischen Patienten mit schwerer primärer MI erwogen werden, falls diese vom Herzteam als inoperabel bzw. mit hohem OP-Risiko eingestuft werden und eine geeignete Klappenmorphologie vorliegt (siehe Abbildung 3 auf Seite 9, Empfehlungsgrad IIb C, Erklärung siehe Anhang 1) ²⁵. Das MitraClip-Verfahren stellt hier für inoperable Patienten eine Alternative dar. Bei operablen Patienten mit einer primären MI ist das MitraClip-Verfahren der Operation allerdings unterlegen, wie eine Subgruppenanalyse der EVEREST-II-Studie ergab ^{42, 43}.

Auch in die Empfehlung zur Therapie der sekundären MI hat das MitraClip-Verfahren Eingang gefunden. Bei schwerer sekundärer MI kann die Therapie hier laut Leitlinie bei Hochrisikopatienten und persistierenden Symptomen trotz optimaler medikamentöser Therapie (inklusive CRT soweit indiziert) bei geeigneter Klappenmorphologie in Frage kommen (siehe Abbildung 4 auf Seite 11, Empfehlungsgrad IIb C).

1.3 Zielsetzung

Weltweit wurden mittlerweile mehr als 80.000 Patienten mit dem MitraClip-Verfahren behandelt. Es stellt für viele Patienten mit einem hohen Operationsrisiko eine erfolgsversprechende Therapieoption dar. Bisherige Studien konnten die Sicherheit und Durchführbarkeit des MitraClip-Verfahrens belegen. Klinische und echokardiografische Langzeitdaten von Patienten mit hohem Operationsrisiko – und damit dem im klinischen Kontext am häufigsten behandelten Patientenkollektiv – sind allerdings rar. Besonders für einen längerfristigen Zeitraum von mehr als 36 Monaten liegen kaum Daten vor.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, die Frage zu klären, ob die Patienten im Langzeitverlauf klinisch und echokardiografisch von einer Behandlung mit dem MitraClip-Verfahren profitieren. Zudem soll untersucht werden, inwiefern eine Stabilität des postinterventionell erreichten MI-Grades über einen längeren Zeitraum gegeben ist.

Dafür werden neben der NYHA-Klasse und dem Grad der Mitralinsuffizienz echokardiografische Verlaufsparameter und das Überleben der Patienten über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren dokumentiert und analysiert.

2 Methoden

2.1 Patientenauswahl und Behandlungsablauf

Dieser Arbeit wurden die Behandlungsdaten aller Patienten zugrunde gelegt, die zwischen August 2009 und April 2011 im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Hilfe des MitraClip-Verfahrens behandelt wurden. Die Patienten wurden von einem interdisziplinären Herzteam bestehend aus interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen als nicht-operabel oder als Patienten mit hohem Operationsrisiko eingestuft. Zudem musste mindestens ein MI-Grad 3 vorliegen. Ausschlusskriterien für eine Behandlung mit dem MitraClip-Verfahren waren eine aktive Endokarditis, eine hämodynamisch relevante Mitralstenose mit einer MK-Öffnungsfläche unter 3 cm², sowie eine ungeeignete Mitralklappenmorphologie. Die Patienten erhielten vor der Durchführung des Eingriffs eine leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie über eine Dauer von mindestens drei Monaten und wurden – soweit indiziert – mit einem CRT-Schrittmacher versorgt.

Nach der Entscheidung für eine Behandlung mit dem MitraClip-Verfahren wurde dieses nach dem im Jahr 2005 im Rahmen der EVEREST-I-Machbarkeitsstudie etablierten Verfahren durchgeführt (siehe Abschnitt 1.2.1) ⁶¹. Postinterventionell wurden die Patienten zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt.

Die Durchführung dieser retrospektiven Analyse wurde durch die Ethikkommission unseres Klinikums geprüft und genehmigt (Projekt Nr: 17-070).

2.2 Echokardiografische Verlaufsbeurteilung der Mitralinsuffizienz

Sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufsbeurteilung der Mitralinsuffizienz ist die Echokardiografie eine wesentliche Untersuchungsmethode. In der Untersuchung wird die zugrundeliegende Ätiologie, die Schwere der Insuffizienz und deren genaue Lokalisation erfasst ⁶², was für die Auswahl einer passenden Therapieoption notwendig ist. Auch eine Beurteilung der Globalfunktion des Herzens und langfristiger Auswirkungen auf die kardiale Struktur und Funktion ist unkompliziert und schnell möglich.

2.2.1 Untersuchungsarten

Heutzutage kann man mithilfe der transthorakalen Echokardiografie (TTE) einen Großteil der für die Diagnose und Therapieentscheidung relevanten Informationen erheben ⁶³. Erschweren Artefakte die klare Abbildung der relevanten Strukturen oder wird eine Endokarditis als Ursache der MI vermutet, kann eine transösophageale Echokardiografie (TEE) von Nöten sein ⁶⁴, die ein besseres Auflösungsvermögen besitzt. Dies beruht auf der unmittelbaren Nähe der in der Speiseröhre eingebrachten Ultraschallsonde zum angrenzenden linken Vorhof. Patienten, die dem Mitra-Clip-Verfahren zugeführt werden sollen, erhalten routinemäßig vor dem Eingriff eine TEE-Untersuchung. Hier wird auch die Möglichkeit einer chirurgischen Rekonstruktion geprüft. Die zusätzliche 3D-Darstellung der Insuffizienz im TEE erlaubt zudem eine genauere Lokalisierung der zugrundeliegenden Pathologie ⁶⁵. Für die Erhebung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten kamen sowohl TTE als auch TEE zur Anwendung.

2.2.2 Darstellungsmethoden

Zur Beurteilung der kardialen Strukturen und Funktion werden verschiedene Funktionsweisen heutiger Ultraschallgeräte kombiniert. Im *B-Mode* (von engl. *brightness*, Helligkeit) kommt ein klassisches zweidimensionales Schwarz-Weiß-Bild zustande. Im *M-Mode* (von engl. *motion*) wird die Bewegung eines strichförmigen Ausschnitts des Herzens in einem Diagramm gegen die Zeit dargestellt. Im Doppler-Modus wird die Bewegung von Blut über den Dopplereffekt registriert und als akustisches Signal ausgegeben. Unterscheiden kann man hier den *pulsed-wave-*Modus (PW-Doppler), bei dem die Geschwindigkeit an einem spezifischen Punkt gemessen wird, vom *continous-wave-*Modus (CW-Doppler), bei dem höhere Geschwindigkeiten entlang einer Achse gemessen werden können. Im Farbdopplerbild werden B-Bild und Dopplersignal zeitgleich erhoben, sodass durch eine Überlagerung des B-Bildes mit einer farbigen Darstellung der Flussgeschwindigkeiten die Strömung des Blutes sowie die umgebenden Strukturen dargestellt werden können ⁶². Die verschiedenen Methoden wurden einzeln oder in Kombination dazu genutzt unterschiedliche kardiale Größenund Funktionsparameter zu bestimmen.

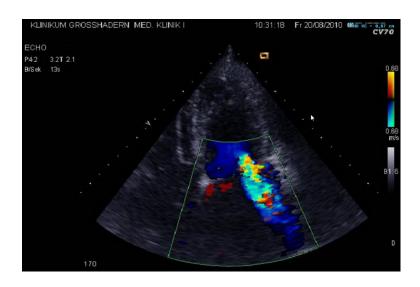


Abbildung 7: Darstellung der Mitralinsuffizienz im Farbdopplerbild (transthorakale Untersuchung)

2.2.3 Echokardiografische Verlaufsparameter

Die folgenden echokardiografischer Parameter dienen der Beurteilung von Zustand und Funktion des Herzens und wurden bei den Patienten vor dem Eingriff und im Langzeitverlauf erhoben. Die Veränderung der Parameter gibt Aufschluss über die Progredienz bzw. Regredienz der Erkrankung und damit über den Erfolg der angewandten Therapie.

2.2.3.1 Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion (EF) beschreibt den Anteil des Blutvolumens, das während der Systole über den linksventrikulären Ausflusstrakt in den Körperkreislauf gepumpt wird. Sie wird als wichtiger Maßstab für die Ventrikelfunktion angesehen. Beim Vorliegen einer Mitralinsuffizienz bezieht die EF auch das Blutvolumen mit ein, welches retrograd in den linken Vorhof strömt, die sogenannte Regurgitationsfraktion (RF). Daher bleibt die EF fälschlicherweise lange stabil, obwohl das effektive Herzzeitvolumen abnimmt. Liegt bei Diagnosestellung bereits eine eingeschränkte EF vor (< 60 %), kann dies ein Hinweis für eine beginnende Dekompensation sein und ist ein Prädiktor für eine gesteigerte Mortalität im Verlauf ⁶⁶. Ein Abfall unter diesen Wert stellt bei der primären MI eine OP-Indikation dar (siehe Abschnitt 1.1.7.1).

Die Berechnung der EF erfolgte nach der modifizierten Simpson-Regel, bei der anhand von vier B-Bildern (apikaler 4-Kammer-Blick und 2-Kammer-Blick, jeweils endsystolisch und enddiastolisch) das intraventrikuläre endsystolische Volumen (ESV) und enddiastolische Volumen (EDV) berechnet werden kann (siehe Abbildung 8) ⁶⁷. Der Anteil der Differenz der beiden Volumina am EDV stellt die EF dar.

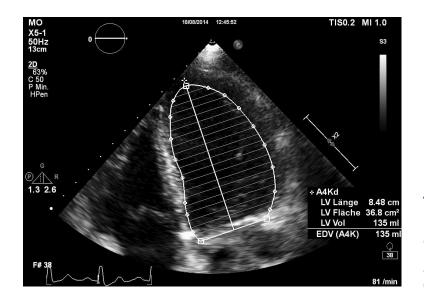


Abbildung 8:
Volumenbestimmung des linken
Ventrikels, hier exemplarisch
Berechnung des enddiastolischen
Volumens (EDV), welches zur
Berechnung der Ejektionsfraktion
(EF) benötigt wird.

2.2.3.2 Linksventrikuläre Volumina und Diameter

Linksventrikuläre Volumina werden nicht nur zur Berechnung der EF genutzt, sondern stellen – zusammen mit dem intraventrikulären Durchmesser – einfach zu bestimmende Verlaufsparameter dar ⁶⁷. Die durch die MI verursachte Volumenbelastung des linken Ventrikels kann zu einer Zunahme des LV-Volumens und des LV-Diameters führen, was ein Zeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung ist. Eine Abnahme im Therapieverlauf deutet auf einen längerfristigen Erfolg der Therapie hin.

Die Berechnung der Volumina erfolgte dabei wie oben angegeben nach der modifizierten Simpson-Regel. Die Bestimmung des endsystolischen (ESD) und enddiastolischen Ventrikeldurchmessers (EDD) erfolgte per M-Mode in der parasternalen Langachse direkt apikal des Schlusspunktes der Mitralklappensegel 62,67.

2.2.3.3 Größe des linken Vorhofs

Der linke Vorhof (LA) fungiert während der Systole als Reservoir für Blut aus den Pulmonalvenen, leitet dieses während der frühen Diastole passiv an den Ventrikel weiter (E-Welle im PW-Doppler) und leistet durch seine Kontraktion in der späten Diastole (A-Welle) einen wichtigen Beitrag zur Ventrikelfüllung ⁶⁸. Entsprechend zum Ventrikel führt die Volumenbelastung durch eine chronische MI auch zu einer Dilatation des linken Vorhofs, was dessen Funktion beeinträchtigen (u.a. E-Wellen-dominanter Mitralklappeneinstrom, siehe Tabelle 2 auf Seite 6) und zur Entstehung von Vorhofflimmern beitragen kann ¹⁷.

Die Größe des Vorhofs lässt sich entweder über seine Ausdehnung (anterior-posteriorer Durchmesser), seine Fläche (planimetrisch) oder sein Volumen (nach Simpson oder "area-length") quantifizieren ^{67, 69}. In dieser Arbeit erfolgte die Bestimmung planimetrisch.

2.2.3.4 Druckgradient über der Mitralklappe

Beim Druckgradienten über der Mitralklappe (MK-Gradient, engl. *MV gradient*) handelt es sich um einen Parameter, der beim Vorliegen einer Mitralstenose erhöht ist. Relevant ist dieser Wert, da bei bestimmten Therapieverfahren der MI (zum Beispiel dem MitraClip-Verfahren) die Klappenöffnungsfläche verringert wird. Es muss ausgeschlossen werden, dass es dabei zu einer klinisch relevanten Stenose kommt.

Der mittlere Druckgradient wurde mithilfe der Bernouli-Formel aus der im CW-Doppler gemessenen Flusskurve (siehe Abbildung 9) berechnet ⁷⁰.

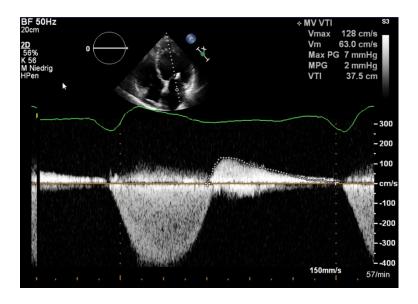


Abbildung 9: Bestimmung des Druckgradienten über der Mitralklappe (MK-Gradient)

2.2.3.5 Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Die *tricuspid annular plane systolic excursion* (engl., abgekürzt TAPSE) beschreibt die Bewegung des lateralen Anteils des Trikuspidalklappenrings während der Systole in Richtung der Herzspitze. Sie ist einfach zu bestimmen und ein geeigneter Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion, die durch eine sekundäre pulmonale Hypertonie bei chronischer MI beeinträchtigt werden kann ^{71, 72}.

Die direkte Bestimmung erfolgte per M-Mode im apikalen Vierkammerblick (siehe Abbildung 10) ⁷³.

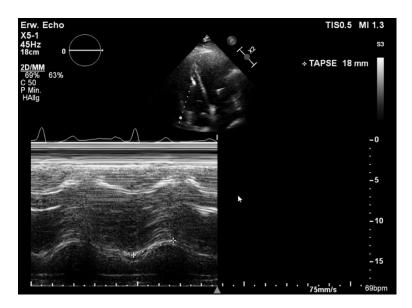


Abbildung 10: Bestimmung der Bewegung des lateralen Anteils des Trikuspidalklappenrings (TAPSE)

2.2.3.6 Transtrikuspidaler Druckgradient (RVTG)

Der transtrikuspidale Druckgradient (RVTG, von engl. right ventricular tricuspid pressure gradient) ist der systolische Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel und wird zur Abschätzung und Berechnung des systolischen Pulmonalarteriendrucks (engl. systolic pulmonary artery pressure, SPAP) benötigt. Dieser ist ein sensitiver (88 %) aber wenig spezifischer (56 %) Indikator für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie ⁷⁴, die sekundär in Folge einer Mitralinsuffizienz entstehen kann ⁷⁵.

Die Berechnung erfolgte beim Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz aus der im CW-Doppler erfassten maximalen Strömungsgeschwindigkeit anhand der vereinfachten Bernoulli-Formel ⁷⁶. Zur Errechnung des SPAP wird der Druck im rechten Vorhof zum RVTG hinzuaddiert.

2.3 Datenerhebung

Das Hauptziel dieser Arbeit ist der Vergleich des klinischen und echokardiografischen Zustands zwischen dem Zeitpunkt vor und mindestens drei Jahre nach dem MitraClip-Eingriff. Dazu wurden neben den beschriebenen Parametern (EF, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDD, LV-ESD, Größe des linken Vorhofs, Druckgradient über der Mitralklappe, RVTG und TAPSE) der Grad der MI (siehe Abschnitt 1.1.5) und die NYHA-Klasse (siehe Tabelle 1, Seite 4) erfasst.

Zusätzlich wurde der MI-Grad nach der MitraClip-Prozedur vor Entlassung aus unserer Klinik bestimmt, sowie das Überleben im Langzeitverlauf dokumentiert.

Die echokardiografischen Ausgangswerte sind der jeweils letzten vor der Intervention dokumentierten Echokardiografie-Untersuchung entnommen. Für die Beschreibung der klinischen Ausgangsdaten wurden die Behandlungsdaten zum Zeitpunkt der Einweisung in unsere Klinik zugrunde gelegt. Die Nachuntersuchungsdaten wurden im Zuge der routinemäßigen jährlichen Nachkontrollen in der Ambulanz des Klinikums Großhadern erhoben. Da nicht alle Patienten zur Nachkontrolle in unsere Klinik kamen, sind die echokardiografischen Daten nicht für jeden Patienten vollständig, sodass die Auswertung teilweise auf einer kleineren Patientenzahl beruht. In die Analyse flossen die jeweils zuletzt dokumentierten Werte der Patienten ein.

Zur Beschreibung des Operationsrisikos wurden verschiedene Punktesysteme zur Einschätzung des Letalitätsrisikos genutzt. Neben dem *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (logistischer EuroSCORE und EuroSCORE II) kam der Risikoscore der amerikanischen *Society of Thoracic Surgeons* (STS Risk Score) zur Anwendung ⁷⁷.

2.4 Statistische Auswertung

Quantitative Merkmale werden mithilfe des Mittelwertes ± Standardabweichung (SD) beschrieben, ordinalskalierte Merkmale mithilfe des Medians und Interquartilsabstands (IQR). Bei nominalskalierten Eigenschaften werden deren absolute Häufigkeit, sowie die relative Häufigkeit in Prozent angegeben.

Zum Vergleich von Häufigkeiten nutzten wir den exakten Fisher-Test. Verhältnisskalierte Parameter wurden mithilfe des t-Tests verglichen. Die Überlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Ein p-Wert < 0.05 wurde bei zweiseitigem Testen als statistisch signifikant angesehen. Die Berechnungen wurden mithilfe der Software MedCalc (Version 12.4.0, Ostende, Belgien) durchgeführt. Die Grafiken wurden mithilfe von Graphpad Prism (Version 7.04, La Jolla, USA) sowie Microsoft Excel 2013 (Redmond, Washington, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangsdaten

3.1.1 Klinische Parameter vor der Prozedur

Zwischen August 2009 und April 2011 wurden 39 Patienten im Klinikum Großhadern mit dem MitraClip-Verfahren behandelt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 73 Jahren. Von 39 Patienten waren 24 Patienten (62 %) männlich.

Bei den Patienten lagen multiple Komorbiditäten vor. Bei 20 der 39 Patienten (51 %) lag eine koronare Herzkrankheit (KHK) vor, zehn Patienten (26 %) hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten. Bei ebenso vielen Patienten war eine aortokoronare *Bypass*-Operation durchgeführt worden. Ein Vorhofflimmern lag bei 28 Patienten (72 %) vor, 29 Patienten (74 %) litten unter einer arteriellen Hypertonie.

Diese Multimorbidität spiegelt sich in dem mittelhohen Operationsrisiko (medianer EuroSCORE II: 5.5, IQR: 2.6–9.5, medianer STS Risk Score: 5.2, IQR: 3.3–11.6) wider. Details sowie weitere Basischarakteristika sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Sechs Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme Symptome vereinbar mit dem NYHA-Stadium II (15 %), 23 Patienten wurden dem NYHA-Stadium III (59 %) und zehn Patienten dem NYHA-Stadium IV (26 %) zugeordnet.

3.1.2 Echokardiografische Parameter vor der Prozedur

Bei 15 Patienten der 39 Patienten (38 %) wurde vor dem Eingriff eine Mitralinsuffizienz Grad 3, sowie bei 24 Patienten (62 %) eine Mitralinsuffizienz Grad 4 festgestellt. Die MI war bei je circa der Hälfte der Patienten sekundärer (46 %) bzw. primärer (54 %) Genese.

Die durchschnittliche EF der Patienten betrug vor der Intervention 46 %. Die durchschnittliche Größe von Ventrikel und Vorhof, sowie der mittlere Druckgradient über der Mitral- und Trikuspidalklappe und die TAPSE sind in Tabelle 5 (Seite 34) dargestellt.

Tabelle 4: Ausgangsdaten dieser Arbeit

Ausgangsdaton	n - 20
Ausgangsdaten Alter - Jahre	n = 39 73.3 ± 10.8 (39)
	` '
Patienten älter als 75 Jahre - % (n) Geschlecht - % (n)	46.2% (18/39)
Weiblich	20 50/ /15/20)
Männlich	38.5% (15/39)
	61.5% (24/39)
Komorbiditäten - % (n) Herzinsuffizienz	1000/ /20/20\
	100% (39/39)
Koronare Herzkrankheit	51.3% (20/39)
Z.n. Myokardinfarkt	25.6% (10/39)
Vorhofflimmern	71.8% (28/39)
Zerebrovaskuläre Erkankung	23.1% (9/39)
Arterielle Hypertonie	74.4% (29/39)
Diabetes	30.8% (12/39)
Niereninsuffizienz	74.4% (29/39)
Chronische Lungenerkrankung	25.6% (10/39)
Z.n. aortokoronarem Bypass	25.6% (10/39)
Z.n. perkutaner Koronarintervention	30.8% (12/39)
CRT-/ICD-Implantation - % (n)	10.00/ (5/00)
CRT	12.8% (5/39)
ICD	7.7% (3/39)
Risikoeinstufung	40.4 [0.4.04.7]
logistischer EuroSCORE, Median [IQR]	12.1 [8.1-24.7]
logistischer EuroSCORE ≥20% - % (n)	38.46% (15/39)
EuroSCORE II, Median [IQR]	5.5 [2.6-9.5]
STS Score, Median [IQR]	5.2 [3.3-11.6]
STS Score ≥12% - % (n)	23.1% (9/39)
LVEF - % (n)	7 70/ (2/20)
10%-20%	7.7% (3/39)
20%-30%	7.7% (3/39)
30%-40%	17.9% (7/39)
>40%	66.7% (26/39)
EF - Mittelwert ± SD (n)	45.6 ± 13.4 (39)
NYHA-Klasse - % (n)	45 40/ (0/00)
II 	15.4% (6/39)
III N	59.0% (23/39)
IV	25.6% (10/39)
MI-Grad - % (n)	20 50/ /45 /20\
3 (mittel- bis hochgradig)	38.5% (15/39)
4 (hochgradig)	61.5% (24/39)
LV-ESD - cm (n)	4.6 ± 1.3 (35)
Ätiologie der MI - % (n)	F2 00/ /24 /22\
primär (degenerativ)	53.8% (21/39)
sekundär (funktionell)	46.2% (18/39)

Dargestellt sind Häufigkeiten in Prozent bzw. absolute Patientenzahlen, sowie wo zutreffend Mittelwert ± Standardabweichung (SD) bzw. Median und Interquartilsabstand (IQR). CRT: Resynchronisationsschrittmacher, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS Score: Risikoscore der Society of Thoracic Surgeons (STS), LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA: New York Heart Association, MI: Mitralinsuffizienz, LV-ESD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter.

3.2 Langzeitdaten

Im Zuge der routinemäßigen Nachkontrollen wurden sämtliche Patienten im Jahr 2014 in die kardiologische Ambulanz unserer Klinik einbestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren 21 der 39 Patienten bereits verstorben (siehe Abbildung 11). Siebzehn der verbleibenden 18 Patienten wurden in die Auswertung der Langzeitergebnisse eingeschlossen (ein Patient wurde ausgeschlossen, da er im Zeitraum der Nachbeobachtung – im Folgenden mit engl. *Follow-Up* bezeichnet – an der Mitralklappe operiert worden war). Für 16 der 17 Patienten (94 %) liegen echokardiografische Verlaufsdaten vor, sodass ein Vergleich mit den zum Ausgangszeitpunkt erhobenen Werten (im Folgenden mit engl. *Baseline* bezeichnet) dieser Patienten möglich ist.

Für alle Patienten betrug die *Follow-Up-*Dauer mindestens 36 Monate (maximal 59 Monate). Im Median lag die Intervention zum *Follow-Up-*Zeitpunkt 50 Monate zurück (IQR: 45.5–56 Monate), die echokardiografischen Daten wurden im Median 49 Monate nach dem Eingriff erhoben (IQR: 42–56 Monate).

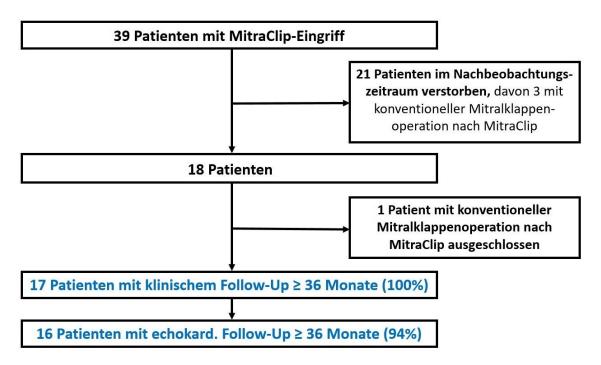


Abbildung 11: Patientenflussdiagramm

3.2.1 Überleben

Beim Kontaktversuch im Jahr 2014 waren 21 Patienten bereits verstorben. Das resultierende Überleben nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 12 dargestellt. Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 16 %, nach zwei bzw. drei Jahren waren 31 % bzw. 44 % der Patienten verstorben. Die errechnete 4-Jahres-Mortalität nach Kaplan-Meier betrug 49 %.

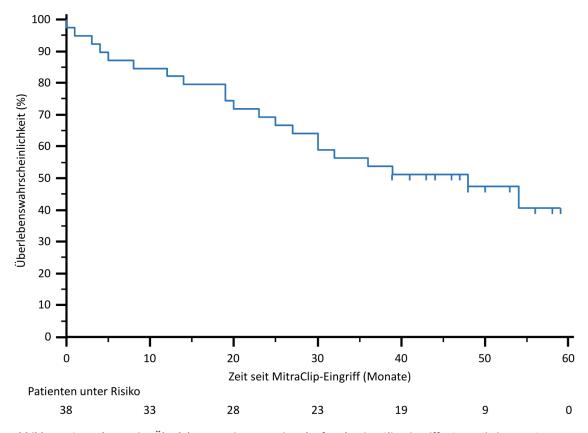


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebensrate im Langzeitverlauf nach MitraClip-Eingriff. Die vertikalen Zensierungen markieren die Länge des Zeitraums seit MitraClip-Eingriff der überlebenden Patienten. Die Anzahl der Patienten unter Risiko ist korrespondierend zur Überlebenszeit angegeben.

3.2.2 Klinische Parameter im Langzeitverlauf

Zehn der 17 überlebenden Patienten (59 %) zeigten beim *Follow-Up* Symptome der NYHA-Klasse I oder II. Sechs Patienten (35 %) wurden als NYHA-Klasse III klassifiziert, ein weiterer Patient wurde der NYHA-Klasse IV zugeordnet (siehe Tabelle 5, Seite 34 und Abbildung 13).

Der Anteil der Patienten mit NYHA-Klasse I oder II war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sowohl absolut (10 vs. 6 Patienten) als auch relativ (59 % vs. 15 %) höher als vor der Therapie mit dem MitraClip-Verfahren.

Der Unterschied in der Verteilung der NYHA-Klassen zwischen *Baseline* und *Follow-Up* ist statistisch signifikant (p = 0.0047).

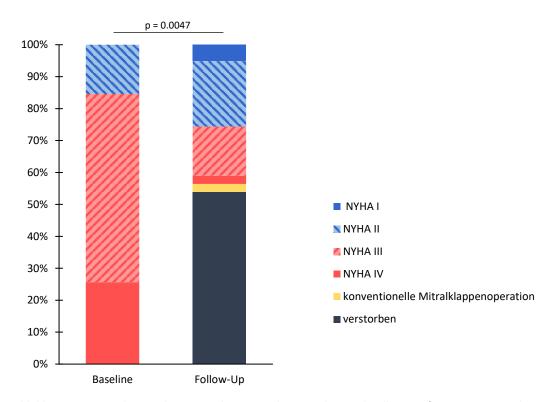


Abbildung 13: Veränderung der NYHA-Klasse zwischen Baseline und Follow-Up (≥ 36 Monate nach MitraClip-Eingriff). Von den 39 Patienten verstarben 21 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum, ein Patient wurde an der Mitralklappe operiert und daher aus der Untersuchung ausgeschlossen. NYHA: Herzinsuffizienz-Klassifikation nach New York Heart Association.

3.2.3 Echokardiografische Parameter im Langzeitverlauf

Durch den Eingriff konnte bei 35 Patienten (90 %) eine unmittelbare Verbesserung des Insuffizienzgrades auf ≤ 2 erreicht werden (siehe Abbildung 14). Bei drei der vier Patienten, bei denen keine derartige Verbesserung beobachtet wurde, war kein Clip gesetzt worden (entweder konnten die Klappensegel nicht auf den Clip-Armen eingefangen werden oder ein Belassen des Clips hätte zu einer relevanten Mitralklappenstenose geführt).

Bei 13 der 16 Patienten (81 %) konnte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ein MI-Grad \leq 2 nachgewiesen werden. Die übrigen drei Patienten (19 %) wiesen einen MI-Grad 3 auf. Vor der Intervention war noch bei sämtlichen Patienten ein MI-Grad \geq 3 diagnostiziert worden (siehe Tabelle 5, Seite 34 und Abbildung 14). Der Unterschied zu den Ausgangswerten ist signifikant (p < 0.0001).

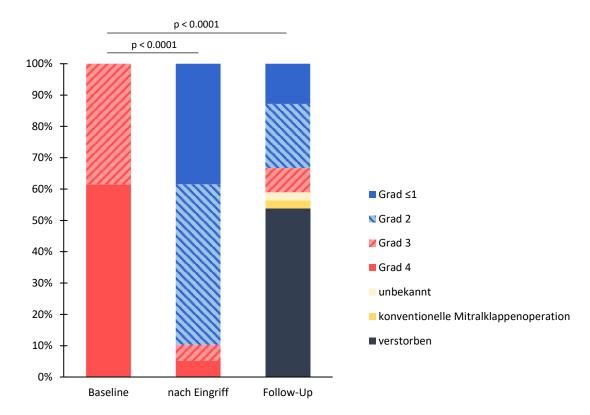


Abbildung 14: Grad der Mitralklappeninsuffizienz vor dem Eingriff (links), direkt nach dem Eingriff (mittig) und in der Langzeitauswertung (rechts). Von den 39 Patienten verstarben 21 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum, für einen weiteren Patienten liegen keine echokardiografischen Follow-Up-Daten vor. Ein Patient wurde an der Mitralklappe operiert und daher aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Analyse der weiteren echokardiografischen Parameter (Auswertung mittels t-Test bei gepaarten Stichproben, siehe Tabelle 5) ergab eine durchschnittliche EF von gerundet $48 \pm 11 \%$, welche somit im Bereich der durchschnittlichen EF vor dem MitraClip-Eingriff ($48 \pm 10 \%$) liegt (siehe Abbildung 15).

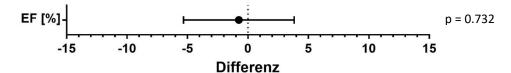


Abbildung 15: Veränderung der durchschnittlichen Ejektionsfraktion (EF) in Prozentpunkten zwischen Baseline und Follow-Up. Dargestellt ist die Differenz zwischen den errechneten Mittelwerten, sowie das korrespondierenden Konfidenzintervall.

Die Größe des linken Ventrikels nahm tendenziell ab, allerdings in einem nichtsignifikanten Maß. Das enddiastolische Volumen sank im Durchschnitt um 48 Milliliter (-31%, 95 %-Konfidenzintervall (KI): -107 ml bis +10 ml, p = 0.090), das endsystolische Volumen sank um 37 ml (-42%, 95 %-KI: -81 ml bis +6 ml, p = 0.079, siehe Abbildung 16). Der enddiastolische Diameter verringerte sich durchschnittlich um 4 mm (95 %-KI: -8.8 mm bis +0.8 mm, p = 0.096) von 56 mm auf 52 mm (siehe Abbildung 17 und Tabelle 5).

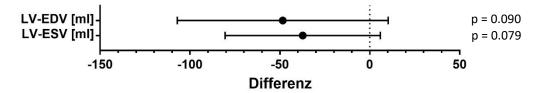


Abbildung 16: Veränderung des durchschnittlichen linksventrikulären Volumens zwischen Baseline und Follow-Up. Dargestellt ist die Differenz zwischen den errechneten Mittelwerten, sowie das korrespondierenden Konfidenzintervall. LV-EDV: linksventrikuläres endsiastolisches Volumen. LV-ESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen.

Ein signifikanter Unterschied ergab sich beim Vergleich der Vorhoffläche (*Baseline*: 33 \pm 12 cm² vs. *Follow-Up*: 40 \pm 17 cm²), welche sich über den Beobachtungszeitraum im Schnitt um 7.7 cm² vergrößerte (95 %-KI: +2 cm² bis +14 cm², p = 0.02, siehe Abbildung 17 und Tabelle 5).

Beim Vergleich des mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe wurde ein tendenzieller Anstieg um 3 mmHg beobachtet (2 ± 2 mmHg vs. 5 ± 2 mmHg, p=0.1), beim Vergleich von LV-ESD, RVTG und TAPSE konnte kein relevanter Unterschied zwischen den Ausgangs- und Langzeitwerten festgestellt werden.

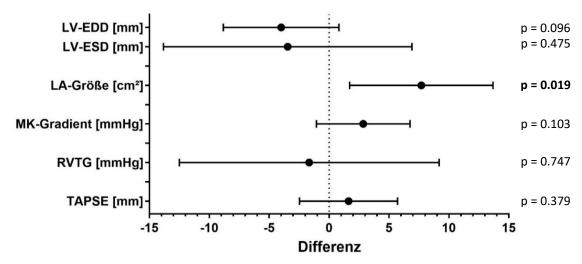


Abbildung 17: Veränderung weiterer echokardiografischer Parameter zwischen Baseline- und Follow-Up-Untersuchung. Dargestellt ist die Differenz zwischen den errechneten Mittelwerten, sowie das korrespondierenden Konfidenzintervall. LV-EDD: linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LV-ESD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter, LA-Größe: Größe des linken Vorhofs, MK-Gradient: mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe, RVTG: right ventricular tricuspid pressure gradient, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Tabelle 5: Echokardiografische Ausgangs- und Langzeitdaten dieser Arbeit

	Baseline	n	Follow-Up	n	р
klin./echokard. Follow-Up-Dauer			50 Mon.° / 49 N	lon.°	
Überlebensrate			51% (nach 48 M	lon.)	
NYHA-Klasse*		39		17	0.0047
T.	0% (0/39)	15%	12% (2/17)	59%	
II .	15% (6/39)	1370	47% (8/17)	33/0	
III	59% (23/39)	85%	35% (6/17)	41%	
IV	26% (10/39)	8370	6% (1/17)	41/0	
MI*		39		16	p<0.0001
Grad ≤1	0% (0/39)	0%	31% (5/16)	81%	
Grad 2	0% (0/39)	070	50% (8/16)	01/0	
Grad 3	38% (15/39)	100%	19% (3/16)	19%	
Grad 4	62% (24/39)	100%	0% (0/16)	1370	
echokardiografische Parameter					
EF - %	48 ± 10	16	48 ± 11	16	0.732
LV-EDV - ml	152 ± 66	7	103 ± 41	7	0.090
LV-ESV - ml	88 ± 53	7	51 ± 24	7	0.079
LV-EDD - mm	56 ± 10	13	52 ± 7	13	0.096
LV-ESD - mm	44 ± 13	11	41 ± 12	11	0.475
LA-Größe - cm²	33 ± 12	8	40 ± 17	8	0.019
MK-Gradient - mmHg	2 ± 2	4	5 ± 2	4	0.103
RVTG - mmHg	47 ± 17	14	45 ± 19	14	0.747
TAPSE - mm	17 ± 3	8	19 ± 3	8	0.379

Dargestellt sind Häufigkeiten in Prozent (absolute Patientenzahlen in Klammern) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung. In die Berechnung der echokardiografischen Parameter wurden nur Daten von Patienten einbezogen, wenn sowohl Ausgangs- als auch Follow-Up-Wert dieses Patienten verfügbar waren (gepaarte Daten). *In die Auflistung von NYHA-Klasse und MI-Grad wurden auch ungepaarte Daten einbezogen. NYHA: New York Heart Association, MI: Mitralinsuffizienz, EF: Ejektionsfraktion, LV-EDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LV-ESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen, weitere Abkürzungen siehe oben.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zwischen August 2009 und April 2011 wurden im Klinikum Großhadern 39 Patienten mit dem MitraClip-Verfahren behandelt. Bei 35 Patienten (90 %) führte die Behandlung zu einer unmittelbaren Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf ≤ Grad 2. Die beobachtete Mortalität nach 12, 24 bzw. 36 Monaten lag bei 16 %, 31 % bzw. 44 %. Die Auswertung der Langzeitdaten (≥ 36 Monate nach dem Eingriff, mediane *Follow-Up*-Dauer: 49 Monate) zeigte bei den noch lebenden Patienten eine klinische Verbesserung und eine gute Stabilität der erreichten Minimierung der Mitralklappeninsuffizienz. Der Großteil dieser Patienten wies einen MI-Grad ≤ 2 auf (13/16 Patienten, 81 %) und war klinisch einer NYHA-Klasse ≤ II zuzuordnen (10/17 Patienten, 59 %).

In der Auswertung der echokardiografisch bestimmten Größenverhältnisse konnte eine tendenzielle aber nicht signifikante Verkleinerung des linken Ventrikels (LV-EDV: -32%, p = 0.090; LV-ESV: -42%, p = 0.079) sowie eine signifikante Vergrößerung der Fläche des linken Vorhofs (+24%, p = 0.02) beobachtet werden.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Patientenauswahl und Behandlungsablauf

Die Anzahl der in diese Auswertung einfließenden Patienten ergab sich aus der Festlegung der Länge des Nachbeobachtungszeitraums auf mindestens 36 Monate, da für diesen langen Nachbeobachtungszeitraum bislang kaum Daten in der Literatur vorliegen. Durch die hohe Mortalität im Verlauf ergab sich eine deutliche Abnahme der Stichprobengröße, was die statistische Aussagekraft der beobachteten Veränderungen schmälert.

Die Auswahl der Patienten wurde von einem interdisziplinär besetzten Herz-Team vorgenommen. Anders als in der EVEREST-II-Zulassungsstudie ⁴² kam bei den in dieser Arbeit betrachteten Patienten eine operative Rekonstruktion der Mitralklappe meist aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos nicht in Frage. Daher sind die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt mit den Ergebnissen der EVEREST-II-Studie vergleichbar und stellen daher ein Novum dar.

Die Durchführung des Eingriffs verlief nach dem in der EVEREST-I-Studie etablierten Verfahren ⁶¹. Bei drei der 39 Patienten (8 %) konnte kein Clip gesetzt werden, da dies technisch nicht gelang oder ein Belassen des Clips eine Klappenstenose zur Folge gehabt hätte. In den kürzlich publizierten 2-Jahres-Ergebnissen der COAPT-Studie lag der Anteil der Patienten, bei dem eine MitraClip-Implantation nicht gelang, bei 2 % (6/293 Patienten) und damit deutlich unter dem in dieser Arbeit beobachteten Anteil ⁴⁸. Dieses bessere Ergebnis kann sowohl auf eine verbesserte Patientenauswahl, als auch auf die größere Erfahrung der Interventionalisten zurückgeführt werden. Jedoch schloss die COAPT-Studie nur Patienten mit einer sekundären MI ein, wohingegen in dieser Arbeit etwa die Hälfte der Patienten an einer primären MI litt.

Das MitraClip-Verfahren wurde im März 2008 für den klinischen Einsatz in Europa zugelassen. Es handelt sich bei den Patienten dieser Arbeit um die ersten 39 Personen, die im Klinikum Großhadern mithilfe des MitraClip-Verfahrens behandelt wurden. Mehrere Studien haben den Einfluss der Lernkurve während der ersten 75 MitraClip-Eingriffe analysiert und konnten unter anderem eine verkürzte Eingriffszeit mit weniger Komplikationen registrieren ^{78, 79}. Ein Einfluss auf das Überleben konnte nicht nachgewiesen werden. *Schillinger et al.* berichteten aber im 6-Monats-*Follow-Up* von einer verbesserten MI-Reduktion der später behandelten Patienten im Vergleich zu den ersten behandelten Patienten. Daten für eine längerfristige Lernkurve liegen nicht vor.

4.2.2 Datenerhebung

Die Auswahl der echokardiografischen Verlaufsparameter orientierte sich an deren klinischer Relevanz. Nicht alle Parameter sind Bestandteil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bzw. als Bestandteil dieser einzeln dokumentiert. Zudem wurden bei der echokardiografischen Beurteilung der MI quantitative Werte wie Größe der *Vena contracta*, Regurgitationsvolumen, Regurgitationsfraktion und EROA nicht bei allen Patienten erhoben, so dass sie für eine genauere Auswertung nicht zu Verfügung standen.

Die überwiegend retrospektive Form der Datenerhebung hat Einfluss auf die Quantität und Qualität der erhobenen Werte. Wie in vergleichbaren Studien wurden der Erhebung der echokardiografischen Daten dieser Arbeit die Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie zugrunde gelegt ²⁰, auf denen auch die Leitlinien der

Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie basieren ⁸⁰. Dennoch konnten nicht für jeden Patienten alle Werte vollständig ermittelt werden, was den geringeren Stichprobenumfang bei einigen Parametern in der *Follow-Up-*Untersuchung erklärt (siehe Tabelle 5, Seite 34). Prospektive Studien, die eine Erhebung der echokardiografischen Daten in einem Zentrallabor vornehmen (wie zum Beispiel die EVEREST-II-Studie), profitieren von qualitativ und quantitativ besseren Daten.

Der Einschluss von Patienten über einen Zeitraum von 20 Monaten (August 2009 bis April 2011) und die unterschiedliche Überlebenszeit der Patienten bedingen, dass die *Follow-Up-*Dauer stark variiert (36–59 Monate). Zur Interpretation der Ergebnisse muss für diesen Zeitraum eine unidirektionale Veränderung der Parameter (kontinuierliche Verbesserung bzw. kontinuierliche Verschlechterung) gegeben sein. *Giaimo et al.* untersuchten, wie sich bei Patienten mit sekundärer MI (hier CRT-Non-Responder) verschiedene echokardiografische Parameter (LV-EDV, LV-ESV, EF, MI) und die NYHA-Klasse in den 24 Monaten nach MitraClip-Implantation veränderten ⁸¹. Es zeigte sich, dass bis zwölf Monate nach dem Eingriff eine Verbesserung messbar ist, sich der Zustand ab diesem Zeitpunkt aber langsam verschlechterte. Eine fortschreitende Verschlechterung durch den natürlichen Alterungsprozess sowie eine Progression der Grunderkrankung kann für alle gemessenen Parameter im Untersuchungszeitraum von drei bis fünf Jahre nach Mitralklappen-Clipping angenommen werden.

In die Auswertung des *Follow-Up*s flossen lediglich die Daten der 17 überlebenden Patienten ein, obwohl auch einige bereits verstorbene Patienten eine *Follow-Up-*Dauer > 36 Monate aufwiesen. Der Ausschluss dieser Patienten ergab sich aus der Tatsache, dass nur die aktuellsten Werte in die Analyse einflossen und ein Einschluss von beispielsweise präfinal erhobenen Daten verstorbener Patienten die Auswertung *ad absurdum* geführt hätte. Ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, da er im Nachbeobachtungszeitraum an der Mitralklappe operiert worden war, sodass ein Einschluss eine Verfälschung der Ergebnisse ergeben hätte.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Bislang liegen kaum Daten vor, welche die langfristige Entwicklung echokardiographisch erhobener Parameter nach der Behandlung mit dem MitraClip-Verfahren beschreiben. Lediglich die Ergebnisse der EVEREST-II-Zulassungsstudie ^{43,82} mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu fünf Jahren wurden publiziert und dienen als hauptsächlicher Vergleich zu den hier vorgestellten Ergebnissen, obwohl die EVEREST-II-Studie operable Patienten miteinschloss. Diese Arbeit bietet damit einen wichtigen Erkenntnisgewinn über den Langzeitverlauf der echokardiografischen Parameter nach MitraClip-Eingriff in einem alltäglichen Patientenkollektiv.

4.3.1 Ausgangsdaten

Die in dieser Arbeit betrachteten Patienten entstammen dem klinischen Behandlungsalltag und unterscheiden sich deutlich von den Patienten, welche im Rahmen der EVEREST-II-Studie mit dem MitraClip-Verfahren behandelt wurden (siehe Tabelle 6, Seite 40). Diese waren im Schnitt sechs Jahre jünger (67.3 Jahre in EVEREST-II-Studie vs. 73.3 Jahre in dieser Arbeit), hatten weniger Komorbiditäten (insbesondere seltener Vorhofflimmern: 34 % vs. 72 %, Diabetes und COPD) und der Anteil der Patienten mit einem hohen OP-Risiko war geringer (STS Mortality Score ≥ 12 %: 6 % vs. 23 % der Patienten). Auch zeigten die Patienten dieser Arbeit vor MitraClip-Implantation eine ausgeprägtere Symptomatik (NYHA-Stadium III: 59 %, NYHA-Klasse IV: 26 %) als die EVEREST-II-Patienten, welche größtenteils den NYHA-Klassen II (40 %) bzw. III (45 %) zugeordnet wurden. Unsere Patienten entsprechen damit eher dem Patientenkollektiv, welches in Register-Studien wie zum Beispiel der ACCESS-EU betrachtet wurde ⁵⁸ und sind von der Symptomatik her mit Patienten des Hochrisiko-Arms der EVEREST-II-Studie (EVEREST-II-HR) ⁸³ vergleichbar.

Die Diskrepanz zum EVEREST-II-Patientenkollektiv wird bei Betrachtung des Schwergrades der MI und der Ejektionsfraktion deutlich. Patienten der EVEREST-II-Studie hatten vor dem Eingriff meist einen MI-Grad 3 (71 % der Patienten) und eine durchschnittliche EF von 60 %, wohingegen der größte Anteil der Patienten dieser Arbeit einen Insuffizienzgrad 4 (62 %) aufwies und die linksventrikuläre Pumpfunktion im Durchschnitt bei 46 % lag. Dies spiegelt sich auch in den größeren endsystolischen Ventrikelabmessungen wider (LV-ESD: 4.6 cm vs. 3.7 cm in EVEREST-II).

Auch in der Verteilung der MI-Ätiologie gibt es Unterschiede. Während in der EVEREST-II-Studie die MI meist auf einem primären Ursprung beruhte (73.4 %), war die Verteilung bei unseren Patienten etwa ausgeglichen (sekundäre MI: 54 %). Neuere Studien zeigen, dass MitraClip-Patienten mit sekundärer MI ein deutlich schlechteres Überleben aufweisen, als Patienten mit primärer MI. Dies ist auf die meist ungünstigere Ausgangssituation, sowie eine weniger effektive MI-Reduktion zurückzuführen ^{84,85}. Insgesamt betrachtet waren die Patienten der EVEREST-II-Studie vor dem Eingriff deutlich jünger, gesünder und weniger symptomatisch. Auch die Pumpfunktion war besser, der MI-Grad niedriger und der Anteil der Patienten mit sekundärer MI geringer. Die grundsätzliche Operabilität der EVEREST-II-Patienten unterstreicht den Unterschied zu unserem Patientenkollektiv.

Tabelle 6: Ausgangsdaten dieser Arbeit im Vergleich mit den Ausgangsdaten weiterer Studien (EVEREST II ⁴², ACCESS-EU ⁵⁸, EVEREST II HR ⁸³ – jeweils nur MitraClip-Patienten)

Ausgangsdaten	eigene Arbeit	EVEREST II	ACCESS-EU	EVEREST II HR
Alban, Jakan	n = 39	n = 184	n = 567	n = 78
Alter - Jahre	73.3 ± 10.8 (39)	67.3 ± 12.8 (184)	73.7 ± 9.6 (567)	76.7 ± 9.8 (78)
Patienten älter als 75 Jahre - % (n)	46.2% (18/39)	29.9% (55/184)	45.1 % (256/567)	61.5% (48/78)
Geschlecht - % (n)	20 50/ /15 /20\	27 50/ /50/104\	26 20/ /205 /567)	27 20/ /20 /70\
Weiblich	38.5% (15/39)	37.5% (69/184)	36.2% (205/567)	37.2% (29/78)
Männlich	61.5% (24/39)	62.5% (115/184)	63.8% (362/567)	62.8% (49/78)
Komorbiditäten - % (n) Herzinsuffizienz	1000/ /20/20\	00 00/ /167/104\	70 10/ /207/566)	100 00/ /79/79\
Koronare Herzkrankheit	100% (39/39) 51.3% (20/39)	90.8% (167/184)	70.1% (397/566)	100.0% (78/78)
Z.n. Myokardinfarkt	` · · · ·	47.0% (86/183)	62.7% (354/565)	84.2% (64/76) 55.8% (43/77)
Vorhofflimmern	25.6% (10/39) 71.8% (28/39)	21.9% (40/183)	32.0% (175/547) 67.7% (356/526)	61.6% (45/73)
	` ' '	33.9% (59/174)	, , ,	, , ,
Zerebrovaskuläre Erkankung	23.1% (9/39)	7.6% (14/184)	12.9% (73/566)	17.9% (14/78)
Arterielle Hypertonie	74.4% (29/39)	72.3% (133/184)	76.1% (429/564)	89.7% (70/78)
Diabetes	30.8% (12/39)	7.6% (14/184)	29.6% (168/567)	41.0% (32/78)
Niereninsuffizienz	74.4% (29/39)	3.3% (6/184)	41.6% (236/567)	23.1% (18/78)
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	n/a	6.0% (11/183)	5.1% (29/565)	9.1% (7/77)
Z.n. kardiogenem Schock	n/a	n/a	4.9% (27/554)	n/a
Chronische Lungenerkrankung	25.6% (10/39)	14.8% (27/183)	19.0% (107/562)	34.7% (27/78)
Z.n. aortokoronarem Bypass	25.6% (10/39)	20.7% (38/184)	28.9% (164/567)	55.1% (43/78)
Z.n. perkutaner Koronarintervention	30.8% (12/39)	24.0% (44/183)	38.2% (213/558)	38.5% (30/78)
Schrittmacher-/CRT-/ICD-Implantation - % (n)	10.00/ (0.00)	,	10 70/ (50 (550)	,
CRT	12.8% (5/39)	n/a	10.7% (59/552)	n/a
ICD	7.7% (3/39)	7.2% (13/181)	16.7% (92/552)	13.0% (10/77)
Herzschrittmacher	n/a	4.4% (8/181)	12.7% (70/552)	22.1% (17/77)
Risikoeinstufung				
logistischer EuroSCORE, Median [IQR]	12.1 [8.1-24.7]	-	23.0 ± 18.3 (567)*	-
logistischer EuroSCORE ≥20% - % (n)	38.46% (15/39)	-	44.6% (253/567)	-
EuroSCORE II, Median [IQR]	5.5 [2.6-9.5]	-	-	-
STS Score, Median [IQR]	5.2 [3.3-11.6]	5.0 ± 4.0 (184)*	-	14.2 ± 8.2 (78)*
STS Score ≥12% - % (n)	23.1% (9/39)	6.0% (11)	-	61.5% (48)
LVEF - % (n)				
10%-20%	7.7% (3/39)	-	11.0% (62/562)	-
20%-30%	7.7% (3/39)	-	23.3% (131/562)	-
30%-40%	17.9% (7/39)	-	18.3% (103/562)	-
>40%	66.7% (26/39)	-	47.3% (266/562)	-
EF - Mittelwert ± SD (n)	45.6 ± 13.4 (39)	60.0 ± 10.1 (182)	-	54.4 ± 13.7 (78)
NYHA-Klasse - % (n)	0.00/ (0./00)	0.00/ /47/404)	4 20/ (7/540)	0.00/ (0./70)
l "	0.0% (0/39)	9.2% (17/184)	1.3% (7/549)	0.0% (0/78)
II	15.4% (6/39)	39.7% (73/184)	13.8% (76/549)	10.3% (8/78)
III N	59.0% (23/39)	44.6% (82/184)	70.0% (384/549)	60.3% (47/78)
IV	25.6% (10/39)	6.5% (12/184)	14.9% (82/549)	29.5% (23/78)
MI-Grad - % (n)	0.00/ (0.100)	4 20/ (2/224)	2 20/ (42 (567)	4 20/ /4 /70)
2 (mittelgradig)	0.0% (0/39)	4.3% (8/184)	2.3% (13/567)	1.3% (1/78)
3 (mittel- bis hochgradig)	38.5% (15/39)	70.7% (130/184)	40.6% (230/567)	76.9% (60/78)
4 (hochgradig)	61.5% (24/39)	25.0% (46/184)	57.1 % (324/567)	21.8% (17/78)
LV-ESD - cm (n)	4.6 ± 1.3 (35)	3.7 ± 0.9 (181)	4.6 ± 1.5 (322)	3.9 ± 1.1 (78)
Ätiologie der MI - % (n)	! ! !	(
primär (degenerativ)	53.8% (21/39)	73.4% (135/184)	22.9% (117/510)	41.0% (32/78)
sekundär (funktionell)	46.2% (18/39)	26.6% (49/184)	77.1% (393/510)	59.0% (46/78)

Dargestellt sind Häufigkeiten in Prozent bzw. absolute Patientenzahlen, sowie wo zutreffend Mittelwert ± Standardabweichung (SD) bzw. Median und Interquartilsabstand (IQR). *Berechnung von Mittelwert ± SD, daher nicht vergleichbar mit eigenen Ergebnissen, n/a: keine Daten verfügbar. CRT: Resynchronisationsschrittmacher, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS Score: Risikoscore der Society of Thoracic Surgeons (STS), LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA: New York Heart Association, MI: Mitralinsuffizienz, LV-ESD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter.

4.3.2 Langzeitdaten

4.3.2.1 Überleben

Die Sterblichkeit im Zeitraum bis zu einem Jahr ist in der Literatur ausführlich dokumentiert (siehe Tabelle 7). Die beobachtete Mortalität der Patienten dieser Arbeit nach zwölf Monaten (16 %, 6/39 Patienten) ist ähnlich hoch wie in anderen Registern wie zum Beispiel ACCESS-EU (17.3 %) ⁵⁸, TRAMI (19.7 %) ⁸⁶ und TCVT (Kaplan-Meier-Schätzer: 15.3 %) ⁶⁰, die den Einsatz des MitraClip-Systems im klinischen Alltag – das heißt bei Patienten mit meist hohem OP-Risiko – dokumentieren.

Tabelle 7: Mortalität der Patienten dieser Arbeit im Vergleich zu weiteren Studien

Mortalität	Studie		30d	1 y	2 y	3у	4y	5у
eigene Arbeit		n = 39	3 %	16 %	31 %	44 %	49 %*	-
Feldman et al., 2011,	EVEREST II	n = 184	1 %	6 %	-	13 %*	17.4 %	21 %
2012, 2015 ^{42, 43, 87} ; Mauri								
et al., 2013 82								
Kar et al., 2011, 2014 88, 89;	EVEREST II	n = 78	8 %	24 %	38 %	-	-	56 %
Whitlow et al., 2012 83	HR							
Maisano et al., 2013 ⁵⁸	ACCESS-	n = 567	3.4 %	17.3 %	-	-	-	-
	EU							
Kalbacher et al., 2018 86	TRAMI	n = 799	-	19.7 %*	31.9 %*	42.8 %*	53.1 %*	-
Nickenig et al., 2014 60	TCVT	n = 628	2.9 %**	15.3 %*	-	-	-	-
Stone et al., 2018 48	COAPT	n = 302	2.3 %	19.1 %*	29.1 %*	-	-	-
Obadia et al., 2018 47	MITRA-FR	n = 152	3.3 %	24.3 %	-	-	-	-
Swaans et al., 2014 57		n = 139	-	14.2 %	24.5 %	37.7 %	-	-
Tigges et al., 2016 90		m = 362	-	-	41 %*	57 %*	64 %*	-
		f = 230	-	-	37 %*	45 %*	54 %*	-

Die Daten beziehen sich – falls nicht anders angegeben – auf die Zeitpunkte 30 Tage (30d) und ein bis fünf Jahre (1y – 5y) nach dem Eingriff. Nicht für alle Zeitpunkte wurden Daten publiziert. * nach Kaplan-Meier, **In-Hospital-Mortalität.

Mehrere Studien beleuchten das Überleben nach Mitralklappen-Clipping im Langzeitverlauf. Eine niederländische Studie mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv (Swaans et al., 139 Patienten) beobachtete eine Sterblichkeit von 14.3 % nach einem Jahr, 25.5 % nach zwei Jahren und 37.7 % nach drei Jahren 57, was unter der in dieser Arbeit ermittelten Mortalität liegt (2 bzw. 3 Jahren: 31 % bzw. 44 %). Eine Auswertung mehrerer Hamburger Kliniken ergab eine etwas höhere 3-Jahres-Mortalität (Frauen: 45 %, Männer: 58 % nach Kaplan-Meier, Tigges et al.) 90. Die Langzeitergebnisse des TRAMI-Registers ergaben eine 4-Jahres-Mortalität von 53 %, was den in dieser Arbeit ermittelten Werten nahekommt. In der neueren COAPT-Studie, in die nur Patienten mit sekundärer MI eingeschlossen wurden, lag die Sterblichkeit ein bzw. zwei Jahre nach MitraClip-Eingriff bei 19 % bzw. 29 % und damit ebenso im Bereich unserer Ergebnisse.

In der EVEREST-II-Zulassungsstudie wurde das Überleben im Zeitraum bis fünf Jahre nach dem MitraClip-Eingriff erfasst. Wie zu erwarten, lag die Sterblichkeit mit 6.1 % nach einem Jahr ⁴² bzw. 13 % nach drei Jahren (nach Kaplan-Meier)⁸⁷ und 17.4 % nach vier Jahren ⁸² deutlich unter der bei unseren Patienten beobachteten Mortalität, was auf das deutlich gesündere Patientenkollektiv zurückzuführen ist. Die Auswertung des Hochrisikoarms der EVEREST-II-Studie ergab eine höhere Mortalität (1 Jahr: 24 %, 2 Jahre: 38 %) ^{83, 88} als bei unseren Patienten (1 Jahr: 16 %, 2 Jahre: 31 %).

Insgesamt ist die Mortalität von 44 % drei Jahre nach dem Eingriff ähnlich hoch wie in anderen Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven.

4.3.2.2 Klinische Parameter

Sowohl klinisch als auch echokardiografisch gesehen, befanden sich die überlebenden Patienten zum *Follow-Up-*Zeitpunkt überwiegend in einem guten Zustand.

Neunundfünfzig Prozent der Patienten zeigten lediglich Symptome der NYHA-Klassen I oder II (Baseline: 15 %, siehe Tabelle 8). Im Vergleich dazu zeigten Patienten der EVEREST-II-Studie im 4-Jahres-Follow-Up weniger Symptome (NYHA I/II: 94.3 %), waren allerdings auch präinterventionell weniger symptomatisch (Baseline NYHA I/II: 48.9 %). Die Patienten des Hochrisikoarms mit eher vergleichbaren Ausgangswerten zeigten auch nach fünf Jahren verhältnismäßig wenig Symptome (NYHA I/II: 83 %), wiesen aber präinterventionell eine bessere kardiale Funktion auf (durchschnittliche EF: 54 % vs. 48 % bei unseren Patienten, 77 % der Patienten MI-Grad 3 vs. 62 % unserer Patienten MI-Grad 4).

4.3.2.3 Echokardiografische Parameter

Einundachtzig Prozent der Patienten dieser Arbeit wiesen im *Follow-Up* einen MI-Grad ≤ 2 auf (*Baseline*: 0 %). Die MI-Reduktion ist somit auch auf lange Sicht stabil und vergleichbar mit den in der EVEREST-II-Studie erzielten Ergebnissen (nach 4 Jahren MI-Grad ≤ 2 : 79.4 %, *Baseline*: 4.3 %; Patienten des Hochrisikoarms nach 5 Jahren MI-Grad ≤ 2 : 75 %, Baseline: 1.3 %, siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Echokardiografische Langzeitergebnisse dieser Arbeit im Vergleich mit den Ergebnissen der EVEREST-II-Studie 43, 82, 9½ und dem Hochrisikoarm der Studie EVEREST II HR 54, 88, 89 (Jeweils nur MitraClip-Patienten)

rd. Follow-Up-Dauer Baseline n Follow-Up n Follow-Up n Rollow-Up n Follow-Up n Rollow-Up n N N N N N N N N N N N N N	Langzeitdaten	eigene Arbeit				EVEREST II				EVEREST II HR			
echokard. Pollow-Up-Dauer 50 Mon. ' / 49 Mon.' 51% (nach 48 Mon.) 48 Mon. 48 Mon. 4-Klasse* 0% (0/39) 12% (lach 48 Mon.) 13 2.0.047 184 Mon. 48 Mon. 4-Klasse* 0% (0/39) 12% (1/17) 59% 0.0047 184 Mon. 180 40.3% 4-Klasse* 0% (0/39) 15% (6/39) 15% (1/17) 41% 48.9% 66.7% (70) 94.3% 15% (6/39) 15% (6/39) 15% (6/39) 35% (6/17) 41% 46.6% (8/184) 5.1% (6) 5.7% 26% (10/39) 6% (1/17) 41% 46.6% (8/184) 5.1% (5/184) 5.7% (6) 5.7% ad 2 26% (10/39) 33% (15/39) 33% (15/16) 81% 43.8% (8/184) 4.3% 42.3% (41/97) 94.3% ad 2 26% (10/39) 0% (0/14) 19% 4.3% (8/184) 4.3% 42.3% (41/97) 94.3% 94.3% (41/97) 94.3% ad 2 26% (24/39) 10% 19% (3/16) 19% 10.0% (10/184) 4.3% 42.3% (41/97) 20.6% <		Baseline				Baseline	L	Follow-Up	L	Baseline	_	Follow-Up	С
Package Pack	klin./echokard. Follow-Up-Dauer			50 Mon.° / 49 Mon.°				48 Mon.				60 Mon.	
4-Klasse** 0% (0/39) 15% 12% (2/17) 59% 17/184) 48.9% 66.7% (70) 94.3% 15% (6/39) 15% (6/39) 15% (6/39) 15% (6/17) 47% (8/17) 59% 9.2% (17/184) 48.9% 66.7% (70) 94.3% 15% (6/39) 15% (6/39) 15% 12% (1/17) 41% 9.2% (17/184) 48.9% 66.7% (70) 94.3% 164 59% (23/39) 85% 10/39) 35% (11/17) 41% 6.5% (12/184) 5.7% (6) 9.2% (17) 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3% 94.3	Überlebensrate		Ξ,	51% (nach 48 Mon.)				82.6% (nach 48 Mo	n.)			44% (nach 60 Mon.)	on.)
obs. (0/39) 15% (2/17) 59% 12% (17/184) 48.9% 66.7% (70) 94.3% 15% (6/39) 15% (6/39) 15% (8/17) 47% (8/17) 41% 9.2% (17/184) 48.9% 66.7% (70) 94.3% 15% (23/39) 85% (13/17) 41% 44.6% (82/184) 51.1% 5.7% (6) 5.7% ad 2 26% (10/39) 31% (5/16) 81% 16 6.5% (12/184) 51.1% 5.7% (6) 5.7% ad 2 26% (10/39) 9% 31% (5/16) 81% 44.6% (82/184) 41.3% 42.3% (41/97) 94.3% ad 3 38% (15/39) 9% 31% (5/16) 19% 70.7% (130/184) 4.3% 27.6% (5) 97.6% ad 4 62% (24/39) 100% 19% (3/16) 19% 70.7% (130/184) 4.3% 44.197 79.4% ad 4 62% (12/17) 19% 30.04/184 1.3% 47.194 95.7% 20.6% (20/97) 20.6% (20/97) 20.6% ad 4 62% (12/14) 10.09 15.7% (130/184) 95.7% <th>NYHA-Klasse*</th> <th></th> <th>39</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>184</th> <th></th> <th>105</th> <th></th> <th>78</th> <th></th> <th>24</th>	NYHA-Klasse*		39				184		105		78		24
15% (6/39) 1.7% (8/17) 2.7% 39.7% (73/184) 51.1% 27.6% (29) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59) 27.5% (59	_		150%		8		70 00		70C VO	0.0% (0/78)	7007	25.0% (6)	2000
59% (23/39) 85% (6/17) 41% (8/2184) 51.1% 5.7% (6) 5.7% (7) 26% (10/39) 35% (6/17) 41% 6.5% (12/184) 51.1% 5.7% (6) 5.7% 3d 2 30% (0/39) 31% (5/16) 81% 4.6% (82/184) 51.1% 50.0% (0) 97 3d 2 0% (0/39) 0% 50% (8/16) 81% 4.3% (8/184) 4.3% 42.3% (41/97) 79.4% 3d 3 15/39 0% 19% (8/16) 19% 70.7% (130/184) 4.3% 42.3% (41/97) 79.4% 3d 4 62% (24/39) 0% 19% (3/16) 19% 70.7% (130/184) 4.3% 42.3% (41/97) 79.4% 44 44 10.0% 19% (3/16) 19% 70.7% (130/184) 95.7% 20.6% (20/97) 20.6% 50 - m 48 ± 10 16 48 ± 11 16 0.732 60.0 ± 10.1* 98 54.46 ± 24.2* 94 50 - m 56 ± 10 13 52 ± 7 13 0.096 55.1 ± 5.9 94 52.5 ± 6.	=		0/61		Q		40.7%		34.3%	10.3% (8/78)	80	58.3% (14)	0.00 0.00
26% (10/39) 20% (10/39) 6% (1/17) 10% 6.5% (12/184) 11% 6.5% (12/184) 11% 6.5% (12/184) 11% 6.5% (12/184) 11% 6.5% (12/184) 11% 6.5% (12/184) 11% 6.5% (12/184) 11% 6.5% (12/184) 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11% 11%	Ξ	_	25%		*		21 1%	5.7% (6)	7%	60.3% (47/78)	%Ua	16.7% (4)	17%
184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184 184	2		0/0		Q		07:70	0) %0'0	6/1.0	29.5% (23/78)	8	0.0% (0)	0//1
≤1 0% (0/39) 0% 31% (5/16) 81% 0.0% (0/184) 4.3% 42.3% (41/97) 79.4% 2 0% (0/39) 0% (0/39) 0% (8/16) 81% 4.3% (8/184) 4.3% 42.3% (41/97) 79.4% 3 38% (15/39) 100% 19% (8/16) 19% 70.7% (130/184) 95.7% 20.6% (20/97) 20.6% ridiografische Parameter 48 ± 10 16 48 ± 11 16 0.732 60.0 ± 10.1* 182 57.6 ± 9.9* 10.6% - ml 48 ± 10 16 48 ± 11 16 0.732 60.0 ± 10.1* 182 57.6 ± 9.9* 10.6% - ml 88 ± 53 7 51 ± 24 7 0.090 155.76 ± 33.67 94 125.9 ± 3.42 94 - mm 44 ± 13 11 41 ± 12 13 0.096 55.1 ± 5.9 94 52.5 ± 6.5 94 Re- cm² 33 ± 12 8 40 ± 17 8 0.019 - - - - - -	*⊠		39	``	.6 p<0.000		184		97		78		24
2 0% (0/39) 50% (8/16) 4.3% (8/184) 37.1% (36/97) 3 38% (15/39) 100% 19% (3/16) 19% 70.7% (130/184) 95.7% 20.6% (20/97) 20.6% rdiografische Parameter 48±10 16 48±11 16 0.732 60.0 ± 10.1* 182 57.6±9.9* 102.6% - ml 48±10 16 48±11 16 0.732 60.0 ± 10.1* 182 57.6±9.9* 102.6% - ml 88±53 7 51±24 7 0.090 155.76±33.67 94 125.9±33.42 94 - ml 88±53 7 51±24 7 0.090 155.76±33.67 94 52.5±6.5 94 - mm 56±10 13 52±7 13 0.096 55.1±5.9 94 52.5±6.5 94 38-cm² 33±12 8 40±17 8 0.019 - - - - - 47±17 14 45±19 14 0.747 -	Grad ≤1		%		%		4.3%	42.3% (41/97)	79.4%	1.3% (1/78) 1.	1.3%	50% (12/24)	75%
38% (15/39) 100% 19% (3/16) 19% 70.7% (130/184) 95.7% 20.6% (20/97) 20.6% ridiografische Parameter 48 ± 10 16 48 ± 11 16 0.732 60.0 ± 10.1* 182 57.6 ± 9.9* 102 - ml 152 ± 66 7 103 ± 41 7 0.090 155.76 ± 33.67 94 125.9 ± 33.42 94 - ml 88 ± 53 7 51 ± 24 7 0.090 155.76 ± 33.67 94 125.9 ± 33.42 94 - ml 88 ± 53 7 51 ± 24 7 0.096 55.1 ± 5.9 94 52.5 ± 6.5 94 - mm 44 ± 13 11 41 ± 12 11 0.475 35.8 ± 8.3 94 55.5 ± 6.5 94 Re- cm² 33 ± 12 8 40 ± 17 8 0.019	Grad 2		2		•			37.1% (36/97)				25% (6/24)	
4 62% (24/39) 0% (0/16) 25.0% (46/184) 7 7 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 100 1	Grad 3		%001		%	_	95.7%	20.6% (20/97)	20.6%		98.7%	25% (6/24)	25%
ricdiografische Parameter 48 ± 10 16 48 ± 11 16 0.732 60.0 ± 10.1* 182 57.6 ± 9.9* 102 - ml 152 ± 66 7 103 ± 41 7 0.090 155.76 ± 33.67 94 125.9 ± 33.42 94 125.9 ± 33.42 94 125.9 ± 33.42 94 125.9 ± 33.42 94 125.9 ± 33.42 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.5 94 52.5 ± 6.	Grad 4				3			() () () () ()		21.8% (17/78)	2	0% (0/24)	
-ml 48±10 16 48±11 16 0.732 60.0±10.1* 182 57.6±9.9* 102 -ml 152±66 7 103±41 7 0.090 155.76±33.67 94 125.9±33.42 94 -ml 88±53 7 51±24 7 0.096 55.1±5.9 94 54.46±24.2* 94 -mm 56±10 13 52±7 13 0.096 55.1±5.9 94 52.5±6.5 94 -mm 44±13 11 41±12 11 0.475 35.8±8.3 94 55.5±6.5 94 Re-cm² 33±12 8 40±17 8 0.019	echokardiografische Parameter												
152±66 7 103±41 7 0.090 155.76±33.67 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±33.42 94 125.9±32.43 94 125.9±33.42 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94 125.9±6.5 94	EF - %	48 ± 10	16			$60.0 \pm 10.1*$	182	$57.6 \pm 9.9*$	102	54*	n/a	51.5 ± 13.6 *	24
88±53 7 51±24 7 0.079 61.3±20.1* 98 54.46±24.2* 94 n 56±10 13 52±7 13 0.096 55.1±5.9 94 52.5±6.5 94 n 44±13 11 41±12 11 0.475 35.8±8.3 94 52.5±6.5 94 m² 33±12 8 40±17 8 0.019 - - t-mmHg 2±2 4 0.103 1.82±0.78* 179 3.06±1.39* 96 47±17 14 45±19 14 0.747 - - -	LV-EDV - ml	152 ± 66	7	103 ± 41 7	0.090	155.76 ± 33.67	94	125.9 ± 33.42	94	172 ± 52	n/a	138 ± 51	n/a
n 56±10 13 52±7 13 0.096 55.1±5.9 94 52.5±6.5 94 n 44±13 11 41±12 11 0.475 35.8±8.3 94 52.5±6.5 94 m² 33±12 8 40±17 8 0.019 - - - t-mmHg 2±2 4 5±2 4 0.103 1.82±0.78* 179 3.06±1.39* 96 fg 47±17 14 45±19 14 0.747 - - -	LV-ESV - ml	88 ± 53	7	51 ± 24 7	0.079	61.3 ± 20.1 *	86	$54.46 \pm 24.2*$	94	81 ± 40	n/a	71 ± 39	n/a
m² 44±13 11 41±12 11 0.475 35.8±8.3 94 35.6±9.2 94 m² 33±12 8 40±17 8 0.019 - - - - t-mmHg 2±2 4 5±2 4 0.103 1.82±0.78* 179 3.06±1.39* 96 Ig 47±17 14 45±19 14 0.747 - - -	LV-EDD - mm	56 ± 10	13			55.1 ± 5.9	94	52.5 ± 6.5	94	26±7*	78	55 ± 8*	24
m ² 33±12 8 40±17 8 0.019	LV-ESD - mm	44 ± 13	11			35.8 ± 8.3	94	35.6 ± 9.2	94	$39 \pm 11*$	78	$42 \pm 10^*$	24
t-mmHg 2±2 4 5±2 4 0.103 1.82±0.78* 179 3.06±1.39* 47±17 14 45±19 14 0.747 -	LA-Größe - cm²	33 ± 12	∞			ı		ı		ı		ı	
48 47±17 14 45±19 14	MK-Gradient - mmHg	2±2	4			$1.82 \pm 0.78*$	179	$3.06 \pm 1.39*$	96	,		$3.8 \pm 2*$	24
	RVTG - mmHg	47 ± 17	14			ı		1		1		ı	
1/±3 8 19±3 8	TAPSE - mm	17±3	∞	19±3 8	0.379	•		-				-	

Dargestellt sind Häufigkeiten in Prozent (absolute Patientenzahlen) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung. Wenn nicht anders angegeben, wurden nur Daten von Patienten einbezogen, für die sowohl Ausgangs- als auch Follow-Up-Wert verfügbar waren (gepaarte Daten). "jeweils mediane Dauer. * In die Darstellung von NYHA-Klasse, MI-Grad und mit Stern markierte Werte wurden auch ungepaarte Daten einbezogen. NYHA: New York Heart Association, MI: Mitralinsuffizienz, EF: Ejektionsfraktion, LV-EDV: Iinksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LV-ESV: Iinksventrikuläres endsystolisches Volumen LV-EDD: linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, LV-ESD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter, LA-Größe: Größe des linken Vorhofs, MK-Gradient: mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe, RVTG: right ventricular tricuspid pressure gradient, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

Die ermittelte Ejektionsfraktion lag nach dem mehrjährigen Follow-Up-Zeitraum im Bereich der präinterventionell ermittelten Werten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen der EVEREST-II-Studie, die im 5-Jahres-Follow-Up nur eine leichte Abnahme (von 61.5 % auf 56.4 %) im Vergleich zu den Ausgangswerten feststellte 43. Viele zeitgleich und gegenläufig verlaufende Prozesse haben einen Einfluss auf die postinterventionelle Veränderung der EF (Zunahme durch Erholung linksventrikulären Funktion, Abnahme durch Reduktion der Regurgitationsfraktion und Fortschreiten des Krankheitsprozesses/Alterung). Entgegen einer möglichen ersten Annahme steigt die EF beispielsweise nach einem therapeutischen Eingriff bei Vorliegen einer ventrikulären Dysfunktion nicht an, sondern fällt zunächst ab, da die Regurgitationsfraktion durch die Reduzierung der MI deutlich verringert wird ^{13, 92}. Die sogenannte forward-EF hingegen, welche lediglich das über den linksventrikulären Ausflusstrakt und die Aortenklappe gepumpte Blutvolumen berücksichtigt, steigt an und führt zu einer Besserung der Symptomatik.

Auch die tendenzielle (nicht-signifikante) Verringerung der linksventrikulären Dimensionen deckt sich mit den Beobachtungen anderer Studien 82, 89, 93 (siehe Tabelle 8). Dieser Vorgang wird als reverse remodeling bezeichnet und beschreibt die Umkehr der im Rahmen der Volumenbelastung entstehenden Erweiterung der linken Herzkammer. Das reverse remodeling ist ein Surrogatmarker für den Therapieerfolg bei Herzinsuffizienz-Patienten 94. Giannini et al. konnten in einer Studie mit 35 MitraClip-Patienten mit sekundärer MI sowohl ein links- als auch rechtsventrikuläres reverse remodeling sechs Monate nach dem Eingriff nachweisen 72. Neben der Abnahme der linksventrikulären Dimensionen wurden eine Abnahme des SPAP und eine Zunahme der TAPSE festgestellt. Dies ist Ausdruck der durch die MI-Reduktion bedingten hämodynamischen Veränderungen und zeigt eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion an. Auch in dieser Arbeit wurden entsprechende Veränderungen der linksventrikulären Größenverhältnisse, RVTG und TAPSE registriert, allerdings erreichten sie keine statistische Signifikanz. Dies kann unter anderem auf die limitierte Stichprobengröße und den deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraum zurückgeführt werden, während dem ein Teil der positiven Veränderungen durch ein Fortschreiten des Krankheitsprozesses (insbesondere bei Patienten mit sekundärer MI) und die zunehmende Alterung der Patienten verloren gehen kann. Eine italienische Studie,

welche regelmäßig klinische und echokardiografische Werte von MitraClip-Patienten mit sekundärer MI und CRT bis 24 Monate nach dem Eingriff erhob, zeigte entsprechend auf, dass der Zustand der Patienten ein Jahr nach der Prozedur am besten ist und sich dann langsam verschlechtert ⁸¹.

Eine Beobachtung dieser Studie war die Zunahme der Größe des linken Vorhofs. Dieser schien im Gegensatz zum linken Ventrikel und entgegen der Erwartung nicht von der verringerten Volumenbelastung zu profitieren. Zu derselben Schlussfolgerung kamen auch Radunski et al. bei der Messung der Ventrikel- und Vorhofdimensionen bei zwölf MitraClip-Patienten mittels MRT 95. Bei diesem als diskordantes reverse remodeling bezeichneten Prozess weist nur entweder der linke Vorhof oder der linke Ventrikel eine Volumenreduktion auf. Die Mechanismen, die diesem Vorgang zu Grunde liegen, sind bislang kaum bekannt. Da aber chronisches Vorhofflimmern eine Myokardfibrose begünstigen 96 und selbst zu einer Dilatation des linken Vorhofs führen kann, trug möglicherweise der hohe Anteil von Patienten mit Vorhofflimmern in dieser Arbeit (72 %) dazu bei, dass eine Reduktion der Vorhoffläche unterblieb. Auch die durch die MI bedingte chronische Vorhofdilatation selbst kann eine Fibrose begünstigen und eine potenziell irrreversible Dilatation bedingen 95. In Kombination mit einem Fortschreiten des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit sekundärer MI, auf welches beispielsweise die Ergebnisse von Giaimo et al. ab einem Zeitpunkt von zwölf Monaten nach dem MitraClip-Eingriff hinweisen 81, erscheint die beobachtete Vorhofdilatation plausibel. Auch nicht auszuschließen sind Messungenauigkeiten, da die Bestimmung der Fläche des linken Vorhofs von einer symmetrischen Vorhofkonfiguration ausgeht, die bei einer Erweiterung nicht zwangsläufig gegeben ist ⁶⁷. Die mittlerweile empfohlene Bestimmung des linksatrialen Volumens sowie der Einsatz der 3D-Echokardiografie können in Zukunft die Inter- und Intraobserver-Variabilität verringern 97.

Der tendenzielle Anstieg des mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe erklärt sich durch die Begrenzung der Klappenöffnungsfläche durch den eingebrachten MitraClip. Entsprechende Veränderungen wurden auch in großen Register-Studien (zum Beispiel dem TCVT-Register ⁶⁰) gefunden. *Neuss et al.* zeigten in einer Studie, dass ein echokardiografisch gemessener MK-Gradient von > 4.4 mmHg nach MitraClip-Implantation mit einem schlechteren Behandlungsergebnis vergesellschaftet ist ⁹⁸. Da

jedoch auch ein höherer MI-Grad einen Prädiktor für ein kürzeres Überleben darstellt ⁸⁵, ist eine Abwägung zwischen MI-Reduktion und Akzeptanz eines erhöhten MK-Gradienten zu treffen. Die Autoren der retrospektiven Analyse zeigten, dass ein Inkaufnehmen einer Mitralstenose zur Erreichung eines MI-Grades 1 nicht sinnvoll erscheint, da das Behandlungsergebnis in dieser Gruppe schlechter war, als in der Gruppe mit einer MI Grad 2 ohne erhöhten MK-Gradient. Eine neuere Studie konnte dies zwar für Patienten mit einer primären MI belegen, für Patienten mit funktioneller MI schien dies jedoch nicht zu gelten ⁹⁹. Beide Studien beziehen sich hierbei auf den MK-Gradient direkt nach MitraClip-Implantation, ein Vergleich mit den in dieser Arbeit beschriebenen Langzeitwerten ist daher nur eingeschränkt möglich.

4.3.3 Limitationen & Ausblick

Diese Arbeit ist eine der wenigen Veröffentlichungen von echokardiografischen Langzeitergebnissen aus dem klinischen Behandlungsalltag nach einer Behandlung mit dem MitraClip-Verfahren. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich viele Patienten selbst Jahre nach dem MitraClip-Eingriff in einem guten klinischen Zustand befanden. Die echokardiografische Situation stellte sich entsprechend gut dar.

Eine Stärke der Studie ist die Vollständigkeit des *Follow-Up*s für einen Zeitraum von > 36 Monaten. Eine Einschränkung stellt die Erhebung der echokardiografischen und klinischen Daten durch unterschiedliche Untersucher sowie die aufgrund der hohen Sterblichkeit im *Follow-Up-*Zeitraum recht kleine Stichprobengröße dar. Aufgrund der alleinigen Betrachtung überlebender Patienten besteht ein *Survival-*Bias. Darüber hinaus fehlt eine direkte Vergleichsgruppe.

Da die Anzahl der MitraClip-Eingriffe selbst an einem großen Zentrum wie dem Klinikum Großhadern limitiert ist, bleibt es wichtig die langfristigen Ergebnisse der krankenhaus- übergreifenden Studien (REALISM 55 – 66 Patienten, COAPT – 610 Patienten 46 , MITRA-FR – 288 Patienten 45 und RESHAPE 44 – 420 Patienten) abzuwarten, um die beobachteten Veränderungen und Ergebnisse dieser Arbeit evaluieren zu können.

5 Zusammenfassung

Die chronische Mitralklappeninsuffizienz ist eines der häufigsten Klappenvitien der westlichen Welt und kann eine Herzinsuffizienz mit ausgeprägter Symptomatik und letalem Verlauf zur Folge haben. Die primäre (degenerative) Mitralklappeninsuffizienz wird von der sekundären (funktionellen) Mitralinsuffizienz unterschieden. Das wichtigste diagnostische Verfahren ist die Echokardiografie, die eine Gradeinteilung von 1 (leichtgradig) bis 4 (hochgradig) erlaubt und zudem eine Einschätzung der kardialen Funktion ermöglicht.

Da eine operative Therapie bei den meist betagten und multimorbiden Patienten risikobehaftet ist und die medikamentöse Therapie häufig nicht ausreicht, stellt das interventionelle MitraClip-Verfahren einen erfolgsversprechenden Therapieansatz für dieses Patientenkollektiv dar. Bei diesem Verfahren wird mittels eines Clips eine Verbindung zwischen dem vorderen und hinteren Mitralklappensegel geschaffen, wodurch eine zweigeteilte Klappenöffnungsfläche entsteht. In der Zulassungsstudie Endovascular Valve Edge-to-edge REpair Study II (EVEREST-II), die das Verfahren mit einer Mitralklappenoperation verglich, konnte die Sicherheit des Verfahrens nachgewiesen werden. Auch klinische Studien, die den interventionellen Ansatz einer medikamentösen Therapie gegenüberstellen, zeigen teils deutliche klinische Verbesserungen, sodass das Verfahren Eingang in die aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien gefunden hat.

Echokardiografische Langzeitdaten aus dem klinischen Behandlungsalltag sind jedoch bislang kaum veröffentlicht. In dieser Arbeit wird untersucht, inwiefern Patienten aus der klinischen Praxis im Langzeitverlauf klinisch und echokardiografisch von einem Mitralklappen-Clipping profitieren.

Dieser retrospektiven Arbeit wurden die Behandlungsdaten sämtlicher zwischen August 2009 und April 2011 im Klinikum Großhadern mit dem MitraClip-Verfahren behandelter Patienten zugrunde gelegt. Neben der NYHA-Klasse und dem Grad der Mitralinsuffizienz wurden die Ejektionsfraktion, die linksventrikulären Größenverhältnisse (jeweils endsystolische und enddiastolische Volumina und Diameter), die Fläche des linken Vorhofs, die Druckgradienten über der Mitral- und Trikuspidalklappe sowie die systolische Bewegung des lateralen Trikuspidalklappenrings direkt vor dem Eingriff und im Langzeitverlauf dokumentiert.

Zum Zeitpunkt des Eingriffes waren die Patienten im Durchschnitt 73 Jahre alt, litten häufig an einer Vielzahl von Vorerkrankungen und zeigten sich klinisch deutlich durch die Herzinsuffizienz beeinträchtigt (NYHA-Klasse III: 59 % der Patienten, NYHA-Klasse IV: 26 %). Die Ejektionsfraktion zeigte sich im Mittel mit 46 % leicht eingeschränkt. Bei allen Patienten lag eine zumindest mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz vor (Grad 3: 38 %, Grad 4: 62 %). Diese war zu jeweils etwa der Hälfte primärer bzw. sekundärer Genese.

In die Langzeitauswertung wurden alle überlebenden Patienten eingeschlossen, deren *Follow-Up*-Dauer mindestens 36 Monate betrug.

Bei der Kontaktaufnahme im Jahr 2014 waren 21 der 39 Patienten bereits verstorben. Die beobachtete Ein-, Zwei- beziehungsweise Drei-Jahres-Mortalität lag bei 16 %, 31 % beziehungsweise 44 % (4-Jahres-Mortalität nach Kaplan-Meier: 49 %). Bei der *Follow-Up*-Untersuchung (im Mittel 50 Monate nach dem Eingriff) zeigten sich die übrigen Patienten sowohl klinisch als auch echokardiografisch in einem überwiegend guten Zustand. Zehn der 17 Patienten (59 %) zeigten Symptome vereinbar mit NYHA-Klasse \leq II (im Gegensatz zu 15 % vor dem Eingriff), 81 % der Patienten (13/16 Patienten) wiesen zudem einen Mitralinsuffizienzgrad \leq 2 auf (0 % vor dem Eingriff). Die Reduktion der Klappeninsuffizienz durch das Clipping blieb bei diesen Patienten auch über den langen *Follow-Up*-Zeitraum hinweg bestehen.

In der Auswertung der echokardiografisch bestimmten Größenverhältnisse konnte eine tendenzielle Verkleinerung des linken Ventrikels im Sinne eines *reverse remodelings* beobachtet werden (enddiastolisches Volumen: –32 %, endsystolisches Volumen: –42 %, p < 0.1). Zudem zeigte sich eine Vergrößerung der Fläche des linken Vorhofs (+24 %, p = 0.019), die möglicherweise auf strukturelle Veränderungen im Rahmen des häufig bestehenden Vorhofflimmerns (bei 72 % der Patienten) zurückführen ist. Die Ejektionsfraktion blieb über den Beobachtungszeitraum stabil.

Die Langzeitergebnisse der laufenden prospektiven französischen und amerikanischen Therapiestudien mit einer größeren Patientenzahl bleiben abzuwarten, um die Ergebnisse dieser Arbeit validieren und einordnen zu können.

6 Anhang

Anhang 1: Empfehlungs- und Evidenzgrade (nach ESC/EACTS Leitlinie) 25

Empfehlungs- grad	Definition	Vorgeschlagene Formulierung
Grad I	Nachweis und/oder allgemeine Übereinstimmung, dass eine bestimmte Behandlung oder ein bestimmtes Verfahren von Nutzen, effektiv ist.	Wird empfohlen / ist indiziert
Grad II	Widersprüchliche Beweise und/oder abweichende Meinungen über die Nützlichkeit/ Wirksamkeit der jeweiligen Behandlung oder des jeweiligen Verfahrens.	
Grad IIa	Die Gewichtung der Beweise/Meinungen spricht für die Nützlichkeit/Wirksamkeit.	Sollte in Betracht gezogen werden
Grad IIb	Die Nützlichkeit/Wirksamkeit ist durch Beweise/Meinungen weniger gut belegt.	Kann in Betracht gezogen werden
Grad III	Nachweis oder allgemeine Übereinstimmung, dass die gegebene Behandlung oder das Verfahren nicht nützlich/effektiv ist und in einigen Fällen schädlich sein kann.	Ist nicht zu empfehlen

Evidenzgrad	Definition
Α	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen.
В	Daten stammen aus einer einzigen randomisierten klinischen Studie oder einer großen nicht-randomisierten Studie.
С	Konsens der Meinungen der Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien, Registern.

7 Literaturverzeichnis

- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368(9540):1005-11.
- 2. lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24(13):1231-43.
- Stout KK, Verrier ED. Acute valvular regurgitation. Circulation 2009;119(25):3232-41.
- 4. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2007;19(2):90-6.
- 5. Izumi S, Miyatake K, Beppu S, Park YD, Nagata S, Kinoshita N, Sakakibara H, Nimura Y. Mechanism of mitral regurgitation in patients with myocardial infarction: a study using real-time two-dimensional Doppler flow imaging and echocardiography. Circulation 1987;**76**(4):777-85.
- 6. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. Circulation 2005;**112**(5):745-58.
- 7. Gaasch WH. Pathophysiology of chronic mitral regurgitation. In: Otto CM, ed. *UpToDate*. UpToDate. Waltham, MA, UpToDate Inc. http://www.uptodate.com (Accessed on January 06, 2018); 2015.
- 8. Osterberger LE, Goldstein S, Khaja F, Lakier JB. Functional mitral stenosis in patients with massive mitral annular calcification. Circulation 1981;**64**(3):472-6.
- 9. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. Circulation 2000;**102**(12):1400-6.
- Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Der Kardiologe 2013;7(2):76-90.
- 11. Gaasch WH, Meyer TE. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. Circulation 2008;**118**(22):2298-303.
- 12. Hurni C. [Difficulties in diagnosis and treatment of heart failure]. Ther Umsch 2015;**72**(1):33-7.
- 13. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet 2009;**373**(9672):1382-94.
- 14. New York Heart Association. *Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis*. 6th ed. Boston,: Little; 1964.
- 15. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E, Vorstand der Deutschen Gesellschaft fur Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e V. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. Z Kardiol 2005;94(8):488-509.
- 16. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of Pulmonary Hypertension in Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1997;29(1):153-159.

- 17. Jovin A, Oprea DA, Jovin IS, Hashim SW, Clancy JF. Atrial fibrillation and mitral valve repair. Pacing Clin Electrophysiol 2008;**31**(8):1057-63.
- 18. Herold G. Innere Medizin. Gerd Herold, Köln; 2016.
- 19. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC, Jr., Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. Circulation 2005;**11**(18):2391-7.
- 20. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ, American Society of E. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003;16(7):777-802.
- 21. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL, European Association of E. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr 2010;11(4):307-32.
- 22. Heinle SK, Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Grayburn PA. Comparison of vena contracta width by multiplane transesophageal echocardiography with quantitative Doppler assessment of mitral regurgitation. Am J Cardiol 1998;**81**(2):175-9.
- 23. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. Circulation 1997;**95**(3):636-42.
- 24. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(22):e57-185.
- 25. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38(36):2739-2791.
- 26. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. Circulation 2006;**113**(18):2238-44.
- 27. Goldstone AB, Patrick WL, Cohen JE, Aribeana CN, Popat R, Woo YJ. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg 2015;4(3):220-9.
- 28. van der Merwe J, Casselman F. Mitral Valve Replacement-Current and Future Perspectives. Open J Cardiovasc Surg 2017;**9**:1179065217719023.
- 29. Gaasch WH. Management of chronic primary mitral regurgitation. In: Otto CM, ed. *UpToDate*. UpToDate. Waltham, MA, UpToDate Inc. http://www.uptodate.com (Accessed on February 05, 2018); 2018.
- 30. Hasenfuß G, Anker S, Bauersachs J, Böhm M, Hoppe UC, Pieske B, von Scheidt W, Wachter R. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Der Kardiologe 2013;7(2):105-114.

- 31. Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. Br Heart J 1994;**72**(1):63-8.
- 32. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, Mortara A, Pinna GD, Cobelli F. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. Am Heart J 2000;139(4):596-608.
- 33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37(27):2129-200.
- 34. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Guidelines ESCCfP. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2010;31(21):2677-87.
- 35. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJ, van Rijnsoever EP, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. Circulation 2011;**124**(8):912-9.
- 36. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005;45(3):381-7.
- 37. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. Circulation 2012;125(21):2639-48
- 38. Gaasch WH. Management and prognosis of chronic secondary mitral regurgitation. In: Otto CM, ed. *UpToDate*. UpToDate. Waltham, MA, UpToDate Inc. http://www.uptodate.com (Accessed on June 12, 2018); 2017.
- 39. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, Hung JW, Voisine P, Dagenais F, Gillinov AM, Thourani V, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Demers P, Atluri P, Rose EA, O'Sullivan K, Williams DL, Bagiella E, Michler RE, Weisel RD, Miller MA, Geller NL, Taddei-Peters WC, Smith PK, Moquete E, Overbey JR, Kron IL, O'Gara PT, Acker MA, Ctsn. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016;374(4):344-53.
- 40. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL, Ctsn. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med 2014;370(1):23-32.

- 41. Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The evolution from surgery to percutaneous mitral valve interventions: the role of the edge-to-edge technique. J Am Coll Cardiol 2011;58(21):2174-82.
- 42. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, Investigators El. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med 2011;**364**(15):1395-406.
- 43. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L, Investigators EI. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol 2015;66(25):2844-2854.
- 44. University Medical Center Goettingen, Institut fuer anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien GmbH. A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444338 (14 Nov 2018; date last accessed).
- 45. Hospices Civils de Lyon. *Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation*. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920698 (14 Nov 2018; date last accessed).
- 46. Abbott Medical Devices. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation (The COAPT Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626079 (14 Nov 2018; date last accessed).
- 47. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, Investigators M-F. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2018.
- 48. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, Investigators C. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med 2018.
- 49. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, Investigators M-F. Supplement to: Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation; Abbildung S3. In: N Engl J Med; 2018.
- 50. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, Investigators C. *Presentation TCT 2018: COAPT: A Randomized Trial of Transcatheter Mitral Valve Leaflet Approximation in Patients With Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation*. https://www.tctmd.com/slide/coapt-randomized-trial-transcatheter-mitral-valve-leaflet-approximation-patients-heart (11 Dez 2018; date last accessed).

- 51. Orban M, Hausleiter J. Transcatheter treatment of functional mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT Patient selection is most important. Int J Cardiol 2019;**288**:57-58.
- 52. Wood S. COAPT: MitraClip Reduces Repeat Hospitalizations, Mortality in Functional MR Patients With Severe HF. https://www.tctmd.com/news/coapt-mitraclip-reduces-repeat-hospitalizations-mortality-functional-mr-patients-severe-hf (10 Dez 2018; date last accessed).
- 53. Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, Guarracino F, Faggioni M, Giordano P, Spontoni P, Pieroni A, Petronio AS. Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation. Am J Cardiol 2016;117(2):271-7.
- 54. Abbott Medical Devices. *EVEREST II Pivotal Study High Risk Registry (HRR)*. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940120 (14 Nov 2018; date last accessed).
- 55. Abbott Medical Devices. *Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip® System (REALISM)*. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931956 (14 Nov 2018; date last accessed).
- 56. Velazquez EJ, Samad Z, Al-Khalidi HR, Sangli C, Grayburn PA, Massaro JM, Stevens SR, Feldman TE, Krucoff MW. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison. Am Heart J 2015;**170**(5):1050-1059 e3.
- 57. Swaans MJ, Bakker AL, Alipour A, Post MC, Kelder JC, de Kroon TL, Eefting FD, Rensing BJ, Van der Heyden JA. Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. JACC Cardiovasc Interv 2014;**7**(8):875-81.
- 58. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. J Am Coll Cardiol 2013;62(12):1052-61.
- 59. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekeredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. 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;37(8):703-12.
- 60. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Luscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Buttner HJ, Ettori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C, Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the ERPotESoC. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. J Am Coll Cardiol 2014;64(9):875-84.
- 61. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. J Am Coll Cardiol 2005;46(11):2134-40.
- 62. Solomon SD. Essential echocardiography. Totowa, N.J.: Humana Press; 2007.

- 63. Monin JL, Dehant P, Roiron C, Monchi M, Tabet JY, Clerc P, Fernandez G, Houel R, Garot J, Chauvel C, Gueret P. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. J Am Coll Cardiol 2005;46(2):302-9.
- 64. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, Mohr-Kahaly S, Gerharz CD, Iversen S, Oelert H, Meyer J. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. Eur Heart J 1988;9(1):43-53.
- 65. Ben Zekry S, Nagueh SF, Little SH, Quinones MA, McCulloch ML, Karanbir S, Herrera EL, Lawrie GM, Zoghbi WA. Comparative accuracy of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in identifying mitral valve pathology in patients undergoing mitral valve repair: initial observations. J Am Soc Echocardiogr 2011;24(10):1079-85.
- 66. Tribouilloy C, Rusinaru D, Grigioni F, Michelena HI, Vanoverschelde JL, Avierinos JF, Barbieri A, Pislaru SV, Russo A, Pasquet A, Theron A, Szymanski C, Levy F, Enriquez-Sarano M, Mitral Regurgitation International Database I. Long-term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter analysis. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7(2):363-70.
- 67. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28(1):1-39 e14.
- 68. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. Heart 2011;**97**(23):1982-9.
- 69. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez De Diego JJ, Hagendorff A, Henri C, Hristova K, Lopez T, Magne J, De La Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt JU, Zamorano JL, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15(6):680-90.
- 70. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, American Society of E, European Association of E. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr 2009;**22**(1):1-23; quiz 101-2.
- 71. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1984;107(3):526-531.
- 72. Giannini C, Petronio AS, De Carlo M, Guarracino F, Conte L, Fiorelli F, Pieroni A, Di Bello V. Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;**15**(1):95-103.
- 73. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.

- 74. Taleb M, Khuder S, Tinkel J, Khouri SJ. The diagnostic accuracy of Doppler echocardiography in assessment of pulmonary artery systolic pressure: a meta-analysis. Echocardiography 2013;**30**(3):258-65.
- 75. Alexopoulos D, Lazzam C, Borrico S, Fiedler L, Ambrose JA. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1989; **14**(2):319-322.
- 76. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, Frenneaux MP. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. Int J Cardiol Heart Vasc 2016;12:45-51.
- 77. Böthig D, Breymann T. Risiko-Scores in der Herzchirurgie. In. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010, p 27-48.
- 78. Eleid MF, Reeder GS, Malouf JF, Lennon RJ, Pislaru SV, Nkomo VT, Rihal CS. The Learning Curve for Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip. J Interv Cardiol 2016;**29**(5):539-545.
- 79. Schillinger W, Athanasiou T, Weicken N, Berg L, Tichelbacker T, Puls M, Hunlich M, Wachter R, Helms HJ, Seipelt R, Schondube FA, Hasenfuss G. Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. Eur J Heart Fail 2011;13(12):1331-9.
- 80. Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. Clinical Research in Cardiology Supplements 2009;4(S1):3-51.
- 81. Giaimo VL, Zappulla P, Cirasa A, Tempio D, Sanfilippo M, Rapisarda G, Trovato D, Grazia AD, Liotta C, Grasso C, Capodanno D, Tamburino C, Calvi V. Long-term clinical and echocardiographic outcomes of Mitraclip therapy in patients nonresponders to cardiac resynchronization. Pacing Clin Electrophysiol 2018;**41**(1):65-72.
- 82. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T, Investigators EI. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2013;62(4):317-28.
- 83. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S, Investigators El. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edgeto-Edge Repair) High Risk Study. J Am Coll Cardiol 2012;59(2):130-9.
- 84. Braun D, Lesevic H, Orban M, Michalk F, Barthel P, Hoppe K, Sonne C, Pache J, Mehilli J, Kastrati A, Hausleiter J, Massberg S. Percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation. Catheter Cardiovasc Interv 2014;84(1):137-46.
- 85. Orban M, Orban M, Lesevic H, Braun D, Deseive S, Sonne C, Hutterer L, Grebmer C, Khandoga A, Pache J, Mehilli J, Schunkert H, Kastrati A, Hagl C, Bauer A, Massberg S, Boekstegers P, Nabauer M, Ott I, Hausleiter J. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. J Interv Cardiol 2017;30(3):226-233.

- 86. Kalbacher D, Schafer U, RS VB, Eggebrecht H, Sievert H, Nickenig G, Butter C, May AE, Bekeredjian R, Ouarrak T, Kuck KH, Plicht B, Zahn R, Baldus S, Ince H, Schillinger W, Boekstegers P, Senges J, Lubos E. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. Int J Cardiol 2018.
- 87. Feldman T, Foster E, Qureshi M, Whisenant B, Williams J, Glower D, Mauri L. TCT-788 The EVEREST II Randomized Controlled Trial (RCT): Three Year Outcomes. J Am Coll Cardiol 2012;**60**(17):B229-B230.
- 88. Kar S, Foster E, Glower D, Feldman T. Mitraclip Therapy Demonstrates Continued Clinical Benefit and Favorable Left Ventricular Remodeling at Two Years in High Risk Surgical Patients with Significant Mitral Regurgitation: Analysis of the Everest Ii High Risk Registry. J Am Coll Cardiol 2011;57(14):E1308.
- 89. Kar S, Whitlow P, Pedersen W, Lim S, Smalling R, Bajwa T, Reisman M, Foster E, Mauri L, Feldman T. Effectiveness of Transcatheter Reduction of Significant Mitral Regurgitation in High Surgical Risk Patients with Mitraclip: Final 5 Year Results of the Everest Ii High Risk Registry. J Am Coll Cardiol 2014;63(12):A1683.
- 90. Tigges E, Kalbacher D, Thomas C, Appelbaum S, Deuschl F, Schofer N, Schluter M, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Reichenspurner H, Blankenberg S, Schafer U, Lubos E. Transcatheter Mitral Valve Repair in Surgical High-Risk Patients: Gender-Specific Acute and Long-Term Outcomes. Biomed Res Int 2016;**2016**:3934842.
- 91. Abbott Medical Devices. *Pivotal Study of a Percutaneous Mitral Valve Repair System*. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209274 (14 Nov 2018; date last accessed).
- 92. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM, Daly RC, Mullany CJ, Enriquez-Sarano M, Orszulak TA. Recovery of left ventricular function after surgical correction of mitral regurgitation caused by leaflet prolapse. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;**137**(5):1071-6.
- 93. Scandura S, Ussia GP, Capranzano P, Caggegi A, Sarkar K, Cammalleri V, Mangiafico S, Chiaranda M, Imme S, Di Pasqua F, Pistritto AM, Millan G, Tamburino C. Left cardiac chambers reverse remodeling after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. J Am Soc Echocardiogr 2012;**25**(10):1099-105.
- 94. Pieske B. Reverse remodeling in heart failure ? fact or fiction? Eur Heart J Suppl 2004;**6**:D66-D78.
- 95. Radunski UK, Franzen O, Barmeyer A, Lange M, Lund G, Rudolph V, Schluter M, Adam G, Reichenspurner H, Blankenberg S, Baldus S, Muellerleile K. Cardiac remodeling following percutaneous mitral valve repair initial results assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. Rofo 2014;186(10):951-8.
- 96. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol 2015;66(8):943-59.
- 97. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. J Am Coll Cardiol 2013;61(1):77-84.
- 98. Neuss M, Schau T, Isotani A, Pilz M, Schopp M, Butter C. 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;10(9):931-939.

99. Patzelt J, Zhang W, Sauter R, Mezger M, Nording H, Ulrich M, Becker A, Patzelt T, Rudolph V, Eitel I, Saad M, Bamberg F, Schlensak C, Gawaz M, Boekstegers P, Schreieck J, Seizer P, Langer HF. Elevated Mitral Valve Pressure Gradient Is Predictive of Long-Term Outcome After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation (MR), But Not in Functional MR. J Am Heart Assoc 2019;8(13):e011366.

8 Veröffentlichungen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bei nationalen und internationalen Kongressen präsentiert:

Orban M, Lesevic H, Orban M, Sonne C, Braun D, Khandoga A, Deseive S, Korenke J, Schunkert H, Massberg S, Kastrati A, Hausleiter J, Ott I Echocardiographic Long-Term Stability of Mitral Regurgitation in Real World Patients Undergoing Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair.

Jahrestagung der DGK 2016, Mannheim, Deutschland.

Orban M, Orban M, Braun D, <u>Korenke J</u>, Thaler R, Tittus J, Mehilli J, Hagl C, Näbauer M, Massberg S, Boekstegers P, Hausleiter J.

Echocardiographic long-term stability of mitral regurgitation in real-world patients undergoing percutaneous edge-to-edge mitral valve repair.

Abstracts of EuroPCR 2015, Interventions for structural heart disease (Euro15A-POS265).

9 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Martin Orban für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung bei der Erhebung der Daten sowie der Anfertigung dieser Arbeit.

Auch meiner Frau danke ich für die kontinuierliche Unterstützung beim Überspringen jeder neuen Hürde. Tim Urban danke ich für seine anschaulichen und motivierenden Erklärungen zum Thema Prokrastination, welche mir beim Fertigstellen dieser Arbeit geholfen haben.

Schließlich möchte ich von Herzen meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich während der Anfertigung dieser Arbeit finanziell und mental unterstützt und begleitet haben.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

"Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mithilfe des MitraClip-Verfahrens: Echokardiografische Langzeitergebnisse aus dem klinischen Alltag"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Frankfurt am Main, den 11.04.2022

Jonas Korenke