

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Effekt der Mitralklappeninsuffizienz-Behandlung mittels Carillon Mitral Contour System +/- MitraClip im Vergleich zur MitraClip-Monotherapie auf die Rest-Insuffizienz der Mitralklappe, den Schweregrad der Herzinsuffizienz und die linksventrikuläre Funktion

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Claudia Häusler
aus Mainz

Mainz, 2024

Tag der Promotion:

18. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Einheitenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Mitralklappeninsuffizienz	1
1.2 Epidemiologie und Prognose	1
1.3 Anatomie und Pathophysiologie	2
1.3.1 Der Mitralklappenannulus	3
1.3.2 Die Mitralklappensegel	4
1.3.3 Die Papillarmuskeln und Chordae tendinae	5
1.3.4 Kardiale Gefäßversorgung	5
1.3.5 Pathophysiologie	7
1.4 Ätiologie und Klassifikation	8
1.5 Symptome	10
1.6 Diagnostik	10
1.7 Therapie und Prognose	12
1.7.1 Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz	13
1.7.2 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz	14
1.8 Zielsetzung der Dissertation	18
2 Literaturdiskussion	20
3 Patienten, Material und Methoden	25
3.1 Studiendesign	25
3.2 Methodik der Erfassung der Basisdaten	26
3.3 Klinische Messwerte	27
3.3.1 Logistischer EuroSCORE I	27
3.3.2 NYHA-Klassifikation	28
3.3.3 6-Minuten-Gehtest	28
3.3.4 BNP	29

3.4	Methodik der echokardiographischen Auswertung	30
3.4.1	Technische Grundlagen	30
3.4.2	Grundlagen der echokardiographischen Datenanalyse	30
3.4.3	Echokardiographische Parameter zur Charakterisierung der linksventrikulären Funktion	31
3.4.4	Echokardiographische Parameter zur Erfassung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz	33
3.5	Material und Intervention	35
3.5.1	Das Carillon Mitral Contour System® (CMCS™)	35
3.5.2	Das Mitraclip™-System	39
3.6	Statistische Analyse	41
4	Ergebnisse	42
4.1	Patienten-Charakteristika und präinterventionelle Daten	42
4.1.1	Veränderung des Schweregrades der Herzinsuffizienz	48
4.1.2	Peri- und postinterventionelle Veränderung des BNP	51
4.1.3	Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke	53
4.2	Veränderung echokardiographischer Parameter	54
4.2.1	Veränderung der systolischen linksventrikulären Funktion	54
4.2.2	Veränderung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz	57
4.3	Peri- und postinterventionelle Komplikationen	62
4.4	Peri- und postinterventionelle Mortalität	64
5	Diskussion	66
5.1	Kernaussagen der Arbeit	66
5.2	Studiendesign und Patientenkollektiv	67
5.3	Klinische Veränderungen	68
5.4	Echokardiographische Veränderungen	70
5.4.1	Veränderung der linksventrikulären Funktion	70
5.4.2	Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz	71
5.5	Komplikationen und Mortalität	73
6	Zusammenfassung	75
6.1	Einleitung	75
6.2	Methoden	76
6.3	Ergebnisse	76

6.4	Schlussfolgerung	77
7	Literaturverzeichnis	78
8	Anhang	87
8.1	Publikation, veröffentlicht am 05.06.2020 in ESC Heart Failure	87
8.2	Publikation, veröffentlicht am 15.02.2023 in Frontiers in Cardiovascular Medicine	88
9	Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitor
ACB-OP	aortokoronare Bypass-Operation
ACS	acute coronary syndrome
AHA	American Heart Association
AMI	akuter Myokardinfarkt
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ASE	American Society of Echocardiography
ATS	American Thoracic Society
BNP	B-type natriuretic peptide
BSA	body surface area
CABG	coronary Artery bypass craft
CAD	coronary artery disease
CT	Computertomographie
CMCS	Carillon Mitral Contour System®
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	CRT mit Schrittmacherfunktion und Defibrillator
CRT-P	CRT mit Schrittmacherfunktion
CS	Coronarvenensinus
CW-Doppler	Kontinuierlicher Doppler
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf- forschung e.V.
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GDMT	Guideline-Directed Medical Therapy
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion
HSM	Herzschrittmacher
ICD	Implantierbarer Defibrillator
ICR	Interkostalraum

KHK	Koronare Herzkrankheit
MPR	Multi-planar Reconstruction
LA	linkes Atrium (Vorhof)
LV	linker Ventrikel (Herzkammer)
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter)
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVSV _{eff}	effektives Vorwärtsschlagvolumen
LVSV _{tot}	totales Vorwärtsschlagvolumen
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MA	Mitralklappenanulus
MC	Mitraclip™
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MKP	Mitralklappenprolaps
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
M-TEER	Mitralklappen-Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	mitral valve
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
NYHA	New York Heart Association
PCI	Percutaneous coronary intervention
pHT	Pulmonale Hypertonie
PISA	Proximal isovelocity surface area
PMI	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
PW-Doppler	gepulster Doppler
RCX	Ramus circumflexus
RF	Regurgitationsfraktion
SGLT2	sodium glucose linked transporter 2
SMI	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
STS	Society of Thoracic Surgery
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TMVr	transcatheter mitral valve repair

TMVR	transcatheter mitral valve replacement
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VCM	Vena cordis magna
VC	Vena contracta
Vol _M	Regurgitationsvolumen
VTI	Velocity time integral (Geschwindigkeits-Zeit-Integral)
30dFU	30-Tage Follow-up
1YFU	1-Jahres Follow-up

Einheitenverzeichnis

cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
F	French
l	Liter
m	Meter
m ²	Quadratmeter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ng	Nanogramm
s	Sekunde
“	Zoll
%	Prozent

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie und Funktion der Herzklappen	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zonen der Mitralklappensegel	4
Abbildung 3: Zonen der Mitralklappensegel	4
Abbildung 4: Kardiale Gefäßversorgung	6
Abbildung 5: Anatomie der Ventilebene	7
Abbildung 6: Pathophysiologische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier-Klassifikation	8
Abbildung 7: Behandlungsschema der schweren SMI	14
Abbildung 8: Flussdiagramm der Patientenselektion und der Nachbeobachtungszeitpunkte	26
Abbildung 9: Echokardiographische Messungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion	31
Abbildung 10: Echokardiographische Bestimmung des effektiven Schlagvolumens	32
Abbildung 11: Echokardiographische Bestimmung der Vena contracta	34
Abbildung 12: Bestimmung des PISA-Radius mit der 2-D-PISA-Methode	34
Abbildung 13: Implantat des Carillon Mitral Contour Systems®	36
Abbildung 14: Anwendungskatheter des Carillon Mitral Contour Systems®	36
Abbildung 15: Handstück des Carillon Mitral Contour Systems®	37
Abbildung 16: Fluoroskopische Evaluation der Maße des Coronarvenensinus	37
Abbildung 17: Verankerung und Wirkprinzip des CMCS™	38
Abbildung 18: Koronarangiographie zur Evaluation einer möglichen Koronarkompression	39
Abbildung 19: Das MitraClip™-System	39
Abbildung 20: Echokardiographische Positionierung des MitraClip™	41
Abbildung 21: Dauermedikation der Gesamtpopulation	44
Abbildung 22: Präinterventionelle Einschätzung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifikation	45
Abbildung 23: Ätiologische Einteilung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz	46
Abbildung 24: Verteilung der präinterventionellen Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz	46
Abbildung 25: Verteilung der Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz	47
Abbildung 26: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Zeitverlauf	49
Abbildung 27: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Gruppenvergleich	51
Abbildung 28: Veränderung des BNP im Zeitverlauf	52
Abbildung 29: Veränderung der LVEF und des totalen Schlagvolumens	55
Abbildung 30: Veränderung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz im Zeitverlauf	59
Abbildung 31: Veränderung der Vena contracta im Zeitverlauf	59
Abbildung 32: Periinterventionelle Komplikationen	62
Abbildung 33: Überleben der Interventionsgruppen im Zeitverlauf	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genese und Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz	9
Tabelle 2: Logistischer EuroSCORE I	27
Tabelle 3: Einteilung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation)	28
Tabelle 4: Einflussfaktoren für den 6-Minuten-Gehtest	29
Tabelle 5: Echokardiographische Parameter zur Graduierung der chronischen Mitralklappeninsuffizienz	33
Tabelle 6: Basisdaten der Gesamtpopulation	43
Tabelle 7: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Zeitverlauf	48
Tabelle 8: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Gruppenvergleich	50
Tabelle 9: Veränderung des BNP im Zeitverlauf	52
Tabelle 10: Veränderung des BNP im Gruppenvergleich	52
Tabelle 11: Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest im Zeitverlauf	53
Tabelle 12: Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest im Gruppenvergleich	53
Tabelle 13: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung der systolischen, linksventrikulären Funktion im Zeitverlauf	54
Tabelle 14: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung der systolischen, linksventrikulären Funktion im Gruppenvergleich	56
Tabelle 15: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz im Zeitverlauf	58
Tabelle 16: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz im Gruppenvergleich	61
Tabelle 17: Verteilung der perinterventionellen Komplikationen	64
Tabelle 18: Peri- und postinterventionelle Mortalität	65

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) bezeichnet eine Schlussunfähigkeit der das linke Atrium (LA) und den linken Ventrikel (LV) des Herzens separierenden Segelklappe. Sie kann graduiert werden mittels Dopplerechokardiographie von leichtgradig über mittel- bis hochgradig, wobei sich hieraus die Behandlungsempfehlung ableiten lässt. Die zu prüfenden Parameter werden im Folgenden genauer ausgeführt, wobei die Kombination der Messwerte und nicht einzelne Parameter eine Einteilung des Schweregrades erlauben (1).

1.2 Epidemiologie und Prognose

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt mit einer geschätzten Prävalenz von 1-2% in Europa das zweithäufigste, behandelte Vitium, nach der Aortenklappenstenose, dar (2-4). Sie betrifft Männer und Frauen etwa gleich häufig und gilt ebenso wie die Trikuspidalklappeninsuffizienz auf Grund ihres oftmals zu Beginn asymptomatischen Verlaufs als unterdiagnostiziert (3, 5). Verzeichnet wird ein altersassoziierter Anstieg der Prävalenz auf bis zu 13,2%, begleitet von einer Aggravation des Schweregrades, insbesondere in der Gruppe der über 75-Jährigen (6, 7).

In der „Global Burden of Death Study“ konnte eine Zunahme der Inzidenz der nicht-rheumatischen Mitralklappenregurgitation von 45,1% innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 27 Jahren (1990-2017) registriert werden, wobei die altersspezifische Inzidenzrate in der Gruppe, der über 70-Jährigen am höchsten war und einen Anstieg von 9,11% aufwies. In den industrialisierten Ländern war in diesem Zeitraum die Prävalenz der nicht-rheumatisch bedingten Vitien deutlich gestiegen, wohingegen weltweit betrachtet die Prävalenz der rheumatisch bedingten Herzklapperkrankungen konstant hoch geblieben war (8, 9). Eine 2020 in England durchgeführte prospektive, populationsbasierte Kohortenstudie beschrieb in der Altersgruppe der über 65-Jährigen eine Prävalenz einer moderaten bis schweren Mitralklappenregurgitation von 3,5% und eine deutliche Zunahme der Prävalenz in der Altersgruppe der über 75-Jährigen (3). Laut Herzbericht stieg für Herzklappenerkrankungen von 2011 bis 2019 sowohl die vollstationäre Hospitalisierungsrate (2019: 135/100.000 für Männer und 82/100.000 für Frauen), als auch die alters- und geschlechtsadaptierte Mortalitätsrate (2020: 20,2/100.000) in Deutschland an (10).

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft und dem damit verbunden demographischen Wandel ist von einer weiteren Zunahme der Patientenzahlen mit einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz in den nächsten Jahrzehnten auszugehen. Die

Erkrankung gewinnt damit sowohl im Gesundheitswesen als auch in der Volkswirtschaft an Bedeutung und impliziert eine notwendige Weiterentwicklung von adäquaten Therapien (6).

1.3 Anatomie und Pathophysiologie

Die Mitralklappe oder auch linke Atrioventrikularklappe (lat. Valva atrioventricularis sinistra) separiert das linke Atrium (LA) und den linken Ventrikel (LV) voneinander (Abbildung 1). Sie ist eine bikuspidale Segelklappe, bestehend aus einem anterioren (Cuspis anterior) und einem posterioren Segel (Cuspis posterior), die über den Mitralklappenannulus (MA) fixiert sind. Da das Aussehen der beiden großen Segel ähnlich der Form der bischöflichen „Mitra“, dem Bischofshut ist, resultierte hieraus die Bezeichnung Mitralklappe (11, 12). Zwei im linken Ventrikel entspringende Papillarmuskeln inserieren über Sehnenfäden (Chordae tendinae) an den beiden Klappensegeln und ermöglichen den vollständigen systolischen Schluss der Mitralklappe.

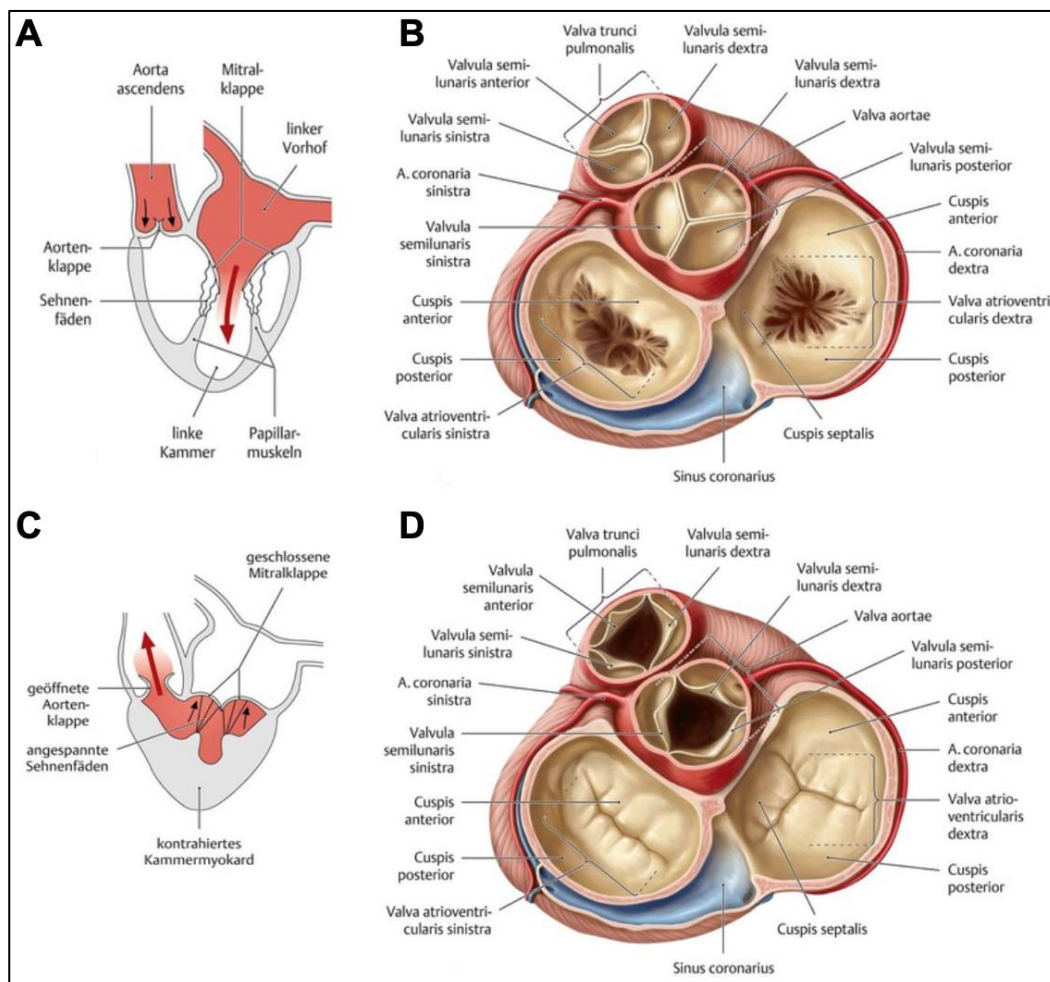


Abbildung 1: Anatomie und Funktion der Herzklappen

Dargestellt sind der Blutfluss (A) und der Blick auf die Ventilebene (B) in der Ventrikeldiastole und die Richtung des Blutflusses (C), sowie der Blick auf die Ventilebene (D) in der Ventrikelsystole (11). Die Mitralklappe öffnet in der frühen Diastole und reguliert so den Blutfluss aus dem LA in den LV und damit die Füllung des linken Ventrikels. Nach dem spätdiastolischen Schluss der Klappe wird nun in der Systole die Regurgitation (retrograder Blutfluss) in den linken Vorhof verhindert (11, 13).

1.3.1 Der Mitralklappenannulus

Der Mitralklappenannulus (MA) ist ein nierenförmiger, in den anatomischen Studien auch als D-förmig bezeichneter Bereich zwischen dem linken Atrium und dem linken Ventrikel, an dem die Mitralklappensegel inserieren. Anatomisch ist die Bezeichnung „Ring“ inkorrekt, da ein klar definierter, kontinuierlicher fibröser Ring nicht existiert und er wäre treffender als „atrioventrikuläre Kreuzung“ zu bezeichnen, trotzdem wird in dieser Arbeit literaturkonform weiterhin die Bezeichnung MA geführt. Er setzt sich aus fettig-fibrösem Bindegewebe mit einem variablen Anteil an Kollagenfasern zusammen (14, 15).

Histologisch betrachtet liegt der anatomische MA etwa 1-2mm inferolateral der Insertionslinie der Mitralklappensegel. Diesem Umstand entsprechend wäre die zuvor lange Zeit beschriebene sattelartige Form des Anulus obsolet, da sich diese fälschlicherweise auf die Insertionslinie und nicht auf den eigentlich anatomisch korrekten Anulus bezog (14, 16).

Die gerade, anteriore Wand des Ringes grenzt nach ventral an die Aortenklappe, sodass fibröses Bindegewebe in diesem Bereich von der Aortenklappe bis in das anteriore Segel der Mitralklappe reicht. Seitlich der Verbindungsstelle bilden sich Teile des Herzskeletts mit dem Trigonum fibrosum sinistrum und dextrum, wobei letzteres das His-Bündel enthält (12). Gegenüberliegend findet sich die konvexe Seite des posterioren Anulus, welche tendenziell anfälliger für die Folgen einer ventrikulären Dilatation oder auch einer Kalzifikation ist, da dieser Abschnitt überwiegend myokardiales Gewebe des linken Ventrikels und keine fibröse Kontinuität enthält (15). Während des Herzzyklus vollführt der Anulus drei unterschiedliche Bewegungen: die Kontraktion, die Übersetzungsbewegung und die Faltung. Die „sphinkterartige“ Kontraktion erfolgt im Wesentlichen mittels des beweglicheren posterioren Anulus, der wie die Insertionslinie während der Systole der Kontraktionsbewegung der ventrikulären, helikalen Myokardfasern folgt. Hierdurch kommt es zu einer deutlichen Reduktion des Anulus-Diameters und damit zu einer vollständigen Koaptation der Mitralklappe. Während der diastolischen Übergangsbewegung bewegt sich der MA entgegen dem linksventrikulären Apex in Richtung des LA und unterstützt damit die linksventrikuläre Füllung. In der Systole kommt es zu einer entgegengesetzten Bewegung des Anulus in Richtung des Apex und damit zu einem Blutfluss vom linken Ventrikel in die Aorta. Zeitgleich fällt der linksatriale Druck, wodurch es zu einem Einstrom aus den Pulmonalvenen in den linken Vorhof kommt. Schließlich verhindert die anuläre Faltung in der Systole mittels Betonung der sattelartigen Konfiguration des MA eine Verformung der Segel entlang der Insertionslinie und verringert den systolischen Druck auf diese (14).

1.3.2 Die Mitralklappensegel

Die bikuspidale Mitralklappe besitzt zwei Klappensegel, das anteriore oder aortale Segel (lat. Valva atrioventricularis anterior oder Cuspis anterior) und das posteriore oder murale Segel (lat. Valva atrioventricularis posterior oder Cuspis posterior), welche über die anterolaterale und posteromediale Kommissur miteinander verbunden sind. Sie bestehen aus einem durchgehenden fibrösen Bindegewebsstrang, der dem MA entspringt (12). Das aortale Segel ist kuppelförmig und nimmt circa ein Drittel des Umfangs des Anulus ein, wobei die Flächen der beiden Segelklappen gleich groß sind (12). Es hängt wie ein Vorhang zwischen dem linksventrikulären Ein- und Ausflusstrakt und ist fibrös verbunden mit der linkskoronaren (lat. Valva semilunaris sinistra) und der Hälfte der akoronaren Tasche (lat. Valva semilunaris posterior) der Aortenklappe (11, 17). Der Bereich des anterioren Segels, an dem diese fibröse Verbindung bis in die Herzklappe hineinreicht, wird als „clear Zone“ bezeichnet, da das fibröse Bindegewebe dort dünn und beweglich ist (Abbildung 2, 3).

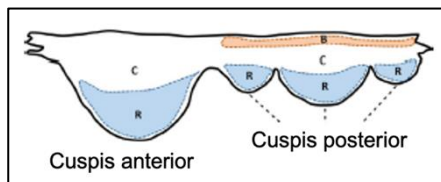


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zonen der Mitralklappensegel

Sagittalschnitt des Cuspis anterior und des Cuspis posterior mit schematischer Aufteilung der verschiedenen Zonen: basal Zone (B), clear Zone (C), rough Zone (R) (17).

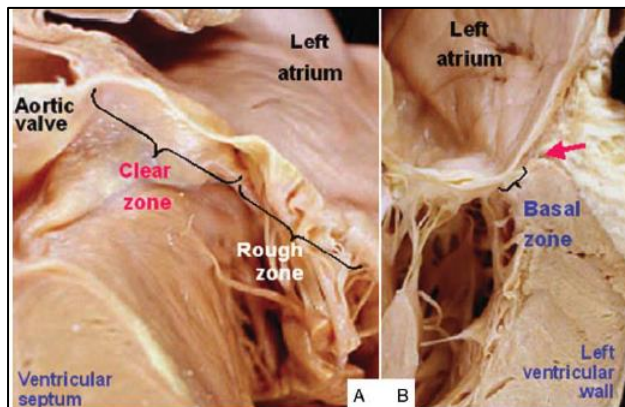


Abbildung 3: Zonen der Mitralklappensegel

Bild A: Das aortale Mitralklappensegel mit der „clear Zone“ und der „rough Zone“.

Bild B: Das murale Segel mit der „basal Zone“ auf Höhe des His-Bündels (roter Pfeil) (17).

Die „rough Zone“ beschreibt dagegen das deutlich dickere fibröse, freie Ende der Klappe an dem die Chordae tendinae entspringen (18). Das aortale Segel kann in drei Segmente (A1-A3) unterteilt werden, wobei das A1-Segment an die anterolaterale und das A3-Segment an die posteromediale Kommissur grenzt.

Dem gegenüber befindet sich das murale Segel, das sichelförmig die übrige Öffnungsfläche ausfüllt, wobei es an Zweidrittel der Insertionslinie befestigt ist, aber weniger weit in die Öffnungsfläche der Mitralklappe ragt. Sein freies Ende weist zwei kleine Spalten auf, die eine

Unterteilung in ein laterales (P1), ein in der Größe variierendes mittleres (P2) und ein mediales (P3) Segment erlauben, wobei die Segmente korrespondierend zu den Segmenten des anterioren Segels angeordnet sind. Das posteriore Segel besitzt neben der „rough Zone“ und der „clear Zone“ zusätzlich eine „basal Zone“, mit der es am Anulus auf Höhe des His-Bündels anhaftet und an der die tertiären Sehnenfäden inserieren (17, 18).

Während die Mitralklappe geschlossen ist entsteht eine bogenförmige Kontaktlinie zwischen beiden Segeln, wobei ihre beiden Enden der anterolateralen und posteromedialen Kommissur entsprechen. An diesen Kommissuren sind das aortale und murale Segel miteinander verbunden ohne direkten Kontakt zur Insertionslinie (12, 17).

1.3.3 Die Papillarmuskeln und Chordae tendinae

Den zuvor genannten beiden Kommissuren ist ein anterolateraler (lat. M. papillaris anterior ventriculi sinistri) und ein posteromedialer Papillarmuskel (lat. M. papillaris posterior ventriculi sinistri) zugeordnet, an deren Kopf die Sehnenfäden (lat. Chordae tendinae) entspringen, die sich fächerförmig aufteilen und teils an der freien und teils an der wandnahen Fläche der beiden Klappensegel inserieren. Nach Insertionsort und Größe können drei Arten von Sehnenfäden unterschieden werden. Die filigransten, sogenannten marginalen Chordae tendinae inserieren an den freien Rändern der Segel und sichern so während der Systole den Schluss der Mitralklappe und bewirken damit die Verhinderung einer Regurgitation. Dagegen haben die dickeren, dehnbareren, basalen Sehnenfäden ihren Ansatz am freien Rand und an der stabileren „rough Zone“ der Klappensegel. Ihr Aufgabe besteht darin größere Volumenbelastungen aufzufangen und umzuverteilen und damit die marginalen Sehnenfäden zu schützen. Die nach ihrer zweiten Aufzweigung bezeichneten, tertiären Sehnenfäden haben ihren Insertionsort an der linksventrikulären Wand und ziehen von dort zur basalen Zone des muralen Segels (17, 18). Eine makroskopische sichtbare Besonderheit stellen die beiden deutlich differenzierbaren sehr dicken, langen, basalen Chordae tendinae dar, die jeweils von der Spitze einer der Papillarmuskeln zum aortalen Segel ziehen und der größten Spannung ausgesetzt sind (19).

1.3.4 Kardiale Gefäßversorgung

Die arterielle Gefäßversorgung des Herzens (lat. Vasa privata) erfolgt über die rechte und linke Herzkranzarterie (Aa. coronariae dextra und sinistra), wobei diese funktionelle Endarterien bilden, da sie üblicherweise keine Verbindung zueinander aufweisen (Abbildung 4,5). Sie entspringen oberhalb der Aortenklappe aus dem Sinus aortae der Aorta. Die meist etwas größere A. coronaria sinistra (LCA) teilt sich nach ihrem Hauptstamm in den Ramus circumflexus (RCX), der im Sulcus coronarius an der Grenze zwischen dem linken Vorhof und dem linken

Ventrikel links um das Herz zur Herzhinterwand verläuft, sowie den Ramus interventricularis anterior (20). Dieser zieht in seinem gleichnamigen Sulcus ventral an der Grenze zwischen den beiden Herzkammern zur Herzspitze. Beide Äste bilden wiederum einige weitere Abzweigungen in ihrem Verlauf und die A. coronaria sinistra versorgt damit den linken Vorhof, den größten Teil des linken Ventrikels und die vorderen Zweidrittel des Septum interventriculare. In 70% der Fälle besteht wie soeben beschrieben ein ausgeglichener Versorgungstyp, bei dem die Herzhinterwand zu gleichen Teilen von der linken und der rechten Herzkranzarterie versorgt werden. Ein Rechts- beziehungsweise Linksversorgungstyp tritt seltener auf und weist einen entsprechend der Bezeichnung bestehenden höheren Versorgungsanteil von der rechten oder der linken Koronararterie auf (20).

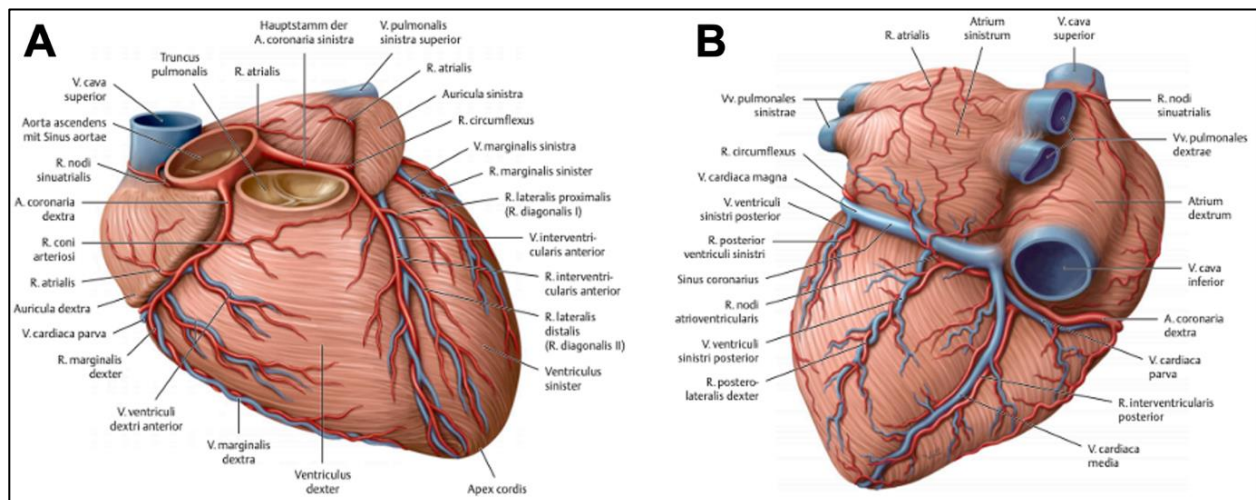


Abbildung 4: Kardiale Gefäßversorgung
Ansicht von ventral (A) und dorsokaudal (B) (20).

Die häufig kleinere Arteria coronaria dextra (RCA) fließt in ihrem Sulcus coronarius rechts um das Herz herum zur Hinterwand und bildet dort den R. interventricularis posterior. Auch sie besitzt einige weitere Aufzweigungen und versorgt damit den rechten Vorhof, den größten Teil des rechten Ventrikels, das dorsale Drittel des Septum interventriculare und den relevanten Anteil des Erregungsbildungs- und -leitungssystems (Sinusknoten, AV-Knoten, His-Bündel) (20).

Der venöse Blutabfluss erfolgt über die meist zu den Koronararterien parallel verlaufenden Koronarvenen (Vv. cardiaca), die an der Herzhinterwand in den Sinus coronarius (CS) münden, der das gesammelte Blut schließlich in den rechten Vorhof abgibt. Die Vena cardiaca magna geht am lateralen Übergang von der kardialen Seitenwand zu Hinterwand über in den Coronarvenensinus, sodass beide zusammengenommen semizirkulär dem posterolateralen Mitralklappenanulus anliegen (21, 22). Diese anatomische Besonderheit wird im Rahmen der kathetergestützten, indirekten Mitralklappen-Anuloplastie, die in Abschnitt 3.5.1 detailliert erläutert wird, genutzt. Einige kleinere Venen (lat. Vv. cardiaca minimae oder Vv. Thebesii) münden auch direkt in den rechten Vorhof (20).

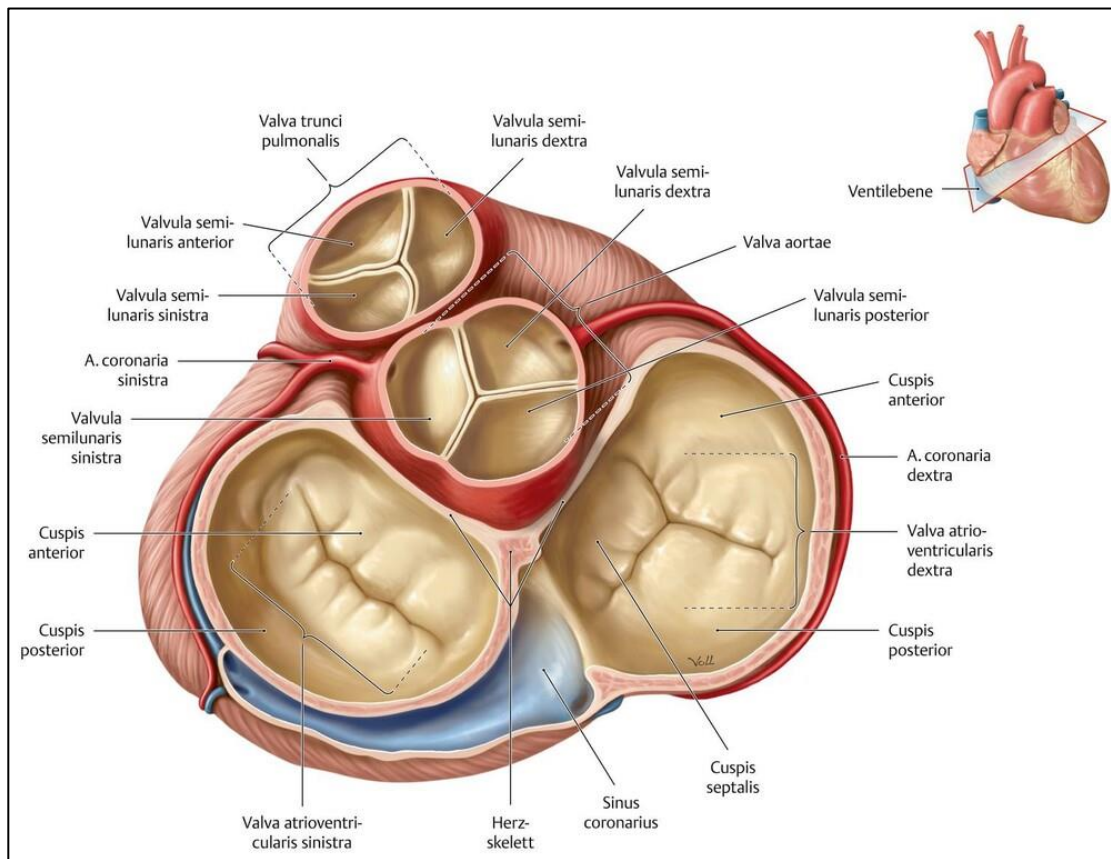


Abbildung 5: Anatomie der Ventilebene

Skizzierter Blick auf die Ventilebene des Herzens (11).

Besonderes Augenmerk gilt dem R. circumflexus bei operativen und interventionellen Eingriffen an der Mitralklappe, da dieser annähernd auf der Höhe des Mitralklappen-Anulus im Bereich des Cuspis posterior verläuft und eine mögliche iatrogene Stenose mit nachfolgender myokardialer Ischämie unbedingt zu vermeiden ist. Zu beachten ist zudem die Kreuzung des Coronarvenensinus und des R. circumflexus, da daraus ebenfalls Komplikationen bei Interventionen resultieren können (23-25).

1.3.5 Pathophysiologie

Pathophysiologisch findet sich bei der Mitralklappeninsuffizienz, in Folge einer verminderten Koaptation der beiden Klappensegel und resultierender Schlussunfähigkeit der Klappe, ein systolischer Rückfluss (Regurgitation) des Herzzeitvolumens in das LA und die Pulmonalvenen, da diese keinen Klappenapparat besitzen (13). Hieraus resultiert eine pulmonalvenöse Stauung und eine postkapilläre pulmonale Hypertonie. Nachfolgend kommt es zu einer Druckbelastung des rechten Herzens und schließlich zur Ausbildung einer Rechtsherzinsuffizienz. Reflektorisch erhöht sich zuerst das Schlagvolumen mittels Frank-Starling-Mechanismus zur Kompensation des durch die Klappeninsuffizienz verringerten Herzzeitvolumens. Letztlich mündet die lange Zeit fortbestehende Volumenbelastung des linken Ventrikels in einer Dilatation und exzentrischen Hypertrophie des Ventrikels mit nun reduzierter Auswurfleistung.

Zusammenfassend zeichnet sich der fortgeschrittene Krankheitsverlauf durch eine Globalherzinsuffizienz mit einer reduzierten Ejektionsfraktion und einer Erhöhung der Vorlast aus (13). Das „kardiale Remodeling“ beschreibt die umfassenden Umbauprozesse inklusive der klinischen Manifestation im Hinblick auf die Form, Funktion und Größe des Herzens, die auf molekularen, zellulären, und interstitiellen Veränderungen, sowie Änderungen in der Genexpression basieren (26, 27). Der Vorgang wird beeinflusst und beschleunigt durch die erhöhte hämodynamische Belastung und eine neurohumorale Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und mündet in einer Aggravation der bereits verminderten Herzleistung (28).

1.4 Ätiologie und Klassifikation

Die bereits 1983 veröffentlichte Klassifikation nach Carpentier (Abbildung 6) bezeichnet eine pathophysiologische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz mit Fokus auf die Funktionalität der Klappensegel (29).

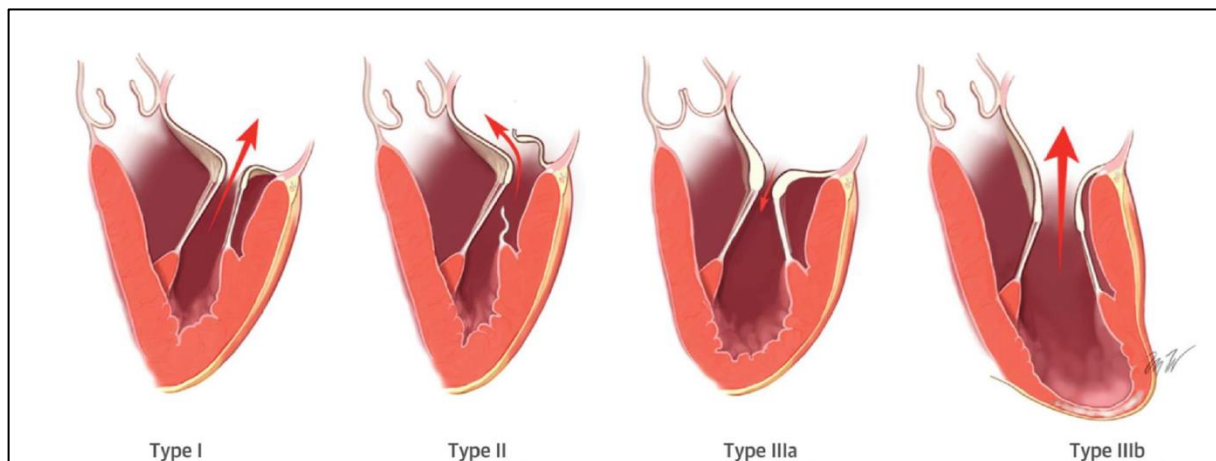


Abbildung 6: Pathophysiologische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier-Klassifikation

Typ I (normale Klappenbeweglichkeit), Typ II (vermehrte Beweglichkeit), Typ IIIa (eingeschränkte Beweglichkeit während Systole und Diastole), IIIb (eingeschränkte Beweglichkeit während der Systole) (30).

Typ I nach Carpentier skizziert eine Regurgitation trotz einer funktionalen Segelbeweglichkeit, entweder im Rahmen einer Dilatation des Mitralklappenannulus auf Grund einer atrialen Dilatation, als auch nach einer Perforation des Segels in Folge einer Endokarditis, oder bei einer kongenitalen „Cleft“-Bildung (Tabelle 1). Typ II beschreibt eine übermäßige Klappenbeweglichkeit, bedingt durch eine Ruptur des Papillarmuskels oder der Sehnenfäden oder einer Verlängerung dieser, entweder auf Basis degenerativer, entzündlicher, traumatischer oder ischämischer Ereignisse. Dagegen liegt ein Typ III nach Carpentier vor, wenn eine eingeschränkte Beweglichkeit der Klappensegel auf Boden einer Restriktion auftritt, die in einer verminderten Klappenöffnung oder einem reduzierten Klappenschluss mündet. Hier kann differenziert

werden in Typ IIIa mit starren Segelanteilen in Folge von degenerativen oder postentzündlichen Prozessen (Systole und Diastole sind betroffen) und Typ IIIb mit einer Restriktion des Klappenschlusses durch die Verlagerung der Papillarmuskeln auf Grund einer Ventrikeldilatation bei zunächst unveränderter Geometrie des Mitralklappenanulus (ausschließlich die Systole ist betroffen) (18, 29). In Folge der Papillarmuskelverlagerung resultiert ein asymmetrischer Zug der Chordae tendinae an dem Mitralklappensegel, was als „tethering“ bezeichnet wird und schließlich in einem „tenting“, d.h. einer zeltförmigen Vorwölbung des Mitralklappensegels, mündet (2, 31). Ätiologisch liegen bei Typ IIIb eine restriktive, eine dilatative oder eine hypertrophe Kardiomyopathie vor.

Genese und Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz			
primär (degenerativ/ organisch)			sekundär (funktionell)
Typ Ia	Typ II ^b	Typ IIIa ^c	Typ I ^a / Typ IIIb ^c
Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (Chordae, Papillarmuskel)	Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
Kongenital (z.B. „Cleft“)	Traumatisch (Ruptur)	inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
	Rheumatisch (akut)		

Tabelle 1: Genese und Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz

Ätiologie separiert nach Carpentier-Klassifikation und Pathomorphologie der Mitralklappe. ^a normale Segelbewegung, ^b vermehrte Segelbewegung, ^c restriktive Segelbewegung, IIIa in der Systole und Diastole, IIIb in der Systole (2).

Die MI wird zusätzlich nach pathophysiologischen Kriterien in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Die weitaus häufigere primäre oder degenerative MI (PMI) umfasst strukturelle Veränderungen des Klappen- und Segelapparates vor allem in Folge degenerativer Prozesse (Fibrosierung, Kalzifizierung) und können in einem symmetrischen oder einem asymmetrischen („flail leaflet“) Mitralklappenprolaps münden (Tabelle 1). Daneben werden auch seltene angeborene myxomatöse Veränderungen der Klappensegel, sowie die Ruptur oder Elongation der Chordae tendinae beispielsweise nach einem Myokardinfarkt oder einem Thoraxtrauma, sowie Veränderungen nach einer rheumatischen oder bakteriellen Endokarditis der PMI zugeordnet (3, 13).

Eine sekundäre oder funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (SMI) liegt vor bei einer eingeschränkten Beweglichkeit sonst intakter Klappensegel, entweder auf Grund einer linksatrialen (aSMI) oder einer linksventrikulären Dilatation (vSMI) mit resultierender Anulusdilatation. Zu nennen sind die dilatative (DCM), sowie die restriktive und die ischämische (ICM) Kardiomyopathie (2). Die DCM mit exzentrischer Hypertrophie in Folge einer Volumenbelastung kann wiederum auf einer ischämischen, sowie einer nicht-ischämischen, das heißt einer valvulären (Aortenklappeninsuffizienz), einer entzündlichen (Myokarditis) oder einer hereditären Genese basieren (31).

Sowohl bei der PMI als auch der SMI kann ein akuter von einem chronischen Krankheitsverlauf unterschieden werden. Der chronische Krankheitsverlauf präsentiert sich häufig zunächst asymptomatisch auf Grund von Adaptionsmechanismen, sodass bei Symptombeginn oftmals bereits eine erhebliche Insuffizienz der Segelklappe vorliegt. Die seltenere akute Mitralklappeninsuffizienz imponiert dagegen häufig mit einem fulminanten, symptomatischen Verlauf, da keine Kompensationsmechanismen greifen können. Ätiologisch finden sich hier häufig Sehnenfaden- oder Papillarmuskelabrisse nach einem Myokardinfarkt oder einem Thoraxtrauma und seltener Beschädigungen des Klappenapparates im Rahmen entzündlicher Prozesse auf Basis eines rheumatischen Fiebers oder einer Endokarditis (32).

1.5 Symptome

Die chronische Mitralklappeninsuffizienz bleibt häufig lange asymptomatisch, beziehungsweise werden zunächst milde Symptome von den meist älteren Patienten häufig nicht bewusst wahrgenommen und es entwickeln sich erst bei moderatem bis fortgeschrittenem Krankheitsverlauf und nach Dilatation des linken Ventrikels Symptome der Herzinsuffizienz (33). Nachdem zunächst Zeichen der Linksherzinsuffizienz auftreten, folgen im Verlauf Symptome der Globalherzinsuffizienz. Die Kardinalsymptome der chronischen Herzinsuffizienz sind: Belastungs- oder Ruhedyspnoe, nächtliche Husten- und Dyspnoe-Attacken, Nykturie, Fatigue (Schwäche), eine verringerte Belastbarkeit, Schwindelattacken und Palpitationen (33). Weniger typisch sind Beschwerden wie Appetitverlust, Verwirrtheit, Depression oder Synkopen. Schließt sich konsekutiv eine Rechtsherzbelastung und letztlich eine Rechtsherzinsuffizienz an, imponiert diese mit peripheren Ödemen, gestauten Halsvenen und einer Gewichtszunahme (13).

Die akute Mitralklappeninsuffizienz präsentiert sich dagegen fulminant mit Symptomen einer rasch progredienten linksventrikulären Insuffizienz in Form von Dyspnoe, Tachykardie und einem akuten Lungenödem bis hin zu einem kardiogenen Schock (13).

1.6 Diagnostik

Bei Auftreten der o.g. Symptome und einem klinischen Verdacht auf eine Herzinsuffizienz schließt sich die Basisdiagnostik, die eine ausführliche Anamnese, die klinische Untersuchung mit Erfassung der Symptomatik, die Palpation und die Auskultation beinhaltet, an.

Palpatorisch imponiert bei fortgeschrittener Mitralklappeninsuffizienz ein verstärkter und teilweise verschobener Herzspitzstoß. Dieser kann bei systolischer, atrialer Dilatation nach parasternal links, oder bei linksventrikulärer Hypertrophie nach kaudal links verlagert sein. Zudem kann parasternal links ein „Schwirren“ getastet werden. Auskultatorisch findet sich ein

charakteristisches, bandförmiges, hochfrequentes Holosystolikum mit Punctum maximum über dem Apex (Herzspitze) im fünften Interkostalraum (ICR) medioclavikulär links und einer Fortleitung zur linken, vorderen Axillarlinie auf gleicher Höhe. Der erste Herzton ist in der Regel schwächer und es kann ein zusätzlicher dritter Herzton (Füllungston) als Folge der diastolischen Volumenüberlastung des Ventrikels auftreten (13, 31).

Die weiterführende Diagnostik beinhaltet sowohl laborchemische als auch apparative Untersuchungen. Dabei ermöglichen die laborchemischen Parameter eine Differenzierung möglicher anderer Ursachen für die beschriebene Symptomatik wie beispielsweise eine (Eisenmangel-) Anämie, eine Nieren- oder Leberinsuffizienz, oder eine Schilddrüsenerkrankung und detektieren mögliche Komorbiditäten wie einen Diabetes mellitus oder eine Hyperlipidämie und liefern zudem prognostische und therapierelevante Informationen. Die laborchemische Diagnostik sollte daher ein kleines Blutbild, die Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) und Elektrolyte (Natrium, Kalium), sowie die Leberwerte (GOT, GPT, GGT), das Thyroidea stimulierende Hormon (TSH), eine Lipiddifferenzierung, die Eisenparameter (Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung) und das HbA1c beinhalten (33). Besondere Bedeutung kommt dem BNP (engl. Brain Natriuretic Peptide) als Parameter für die Diagnostik der Herzinsuffizienz, ebenso wie als Verlaufs- und Prognoseparameter zu (34, 35). Eine Druck- oder Volumenbelastung vor allem des linken Ventrikel-Myokards initiiert eine Aktivierung der ProBNP-Synthese und die neurohumorale Stimulation bewirkt eine pulsatile Freisetzung des Hormons. Nach einer enzymatischen Spaltung des ProBNP in das inaktive NT-proBNP (N-Terminal-proBNP) und das aktive BNP wird das letztgenannte natriuretisch und vasodilatatorisch wirksam (36). Oberhalb eines bestimmten Cut-off Wertes kann bei passenden Symptomen eine chronische Herzinsuffizienz angenommen werden (37).

Die apparative Diagnostik erfolgt mittels eines Elektrokardiogramms, welches ein Vorhofflimmern, sowie Hinweise auf eine akute oder zurückliegende kardiale Ischämie, oder Veränderungen der Reizleitung wie einen Schenkelblock neben Volumenbelastungen der Vorhöfe über Veränderungen der Morphologie der P-Welle, zeigen kann. Es kann ein P-sinistriales imponieren, das charakterisiert ist durch eine doppelgipflige P-Welle in Folge einer linksatrialen Dilatation (33).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) dient der Erfassung des Schweregrades, der Ätiologie und der ursächlichen Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz und ist entscheidend für die Diagnostik und die Therapieplanung, inklusive der Abwägung der operativen oder interventionellen Möglichkeiten sowie der Prognoseeinschätzung. Die Transösophageale Echokardiographie (TEE) sollte bei eingeschränkter Bildqualität der TTE, sowie bei Verdacht auf eine Endokarditis oder intrakardiale Thromben erfolgen, als auch zur genauen Klärung des Mechanismus und zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz des Vitiums. Anwendung findet die TEE außerdem bei der Planung der Intervention, da die Klappenstrukturen per 3-D Echokardiographie detailliert dargestellt werden können. Die Anatomie, die Morphologie, die

ursächliche Pathologie der Mitralklappe und der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz kann hiermit beurteilt und skizziert werden (38). Falls echokardiographisch keine ausreichend gute Bildqualität erreicht werden kann, wird zur Diagnostik ein kardiales MRT und zur Therapieplanung eine Computertomographie herangezogen.

Die Planung einer Operation oder einer kathetergestützten Intervention beinhaltet stets auch den Ausschluss beziehungsweise die Behandlung einer möglichen koronaren Herzerkrankung. Bei niedrigem Risiko für eine Arteriosklerose kann ein Koronar-CT erfolgen, hingegen erfolgt bei einem erhöhten Risiko eine Koronarangiographie und falls indiziert, bei Vorliegen relevanter Koronarstenosen, eine unmittelbare Ballondilatation und ein koronares Stenting. Eine Bypass-Indikation fließt ebenso in die Abwägung und Entscheidung des Heart Teams ein, das über eine operative oder interventionelle Therapieoption berät (38).

1.7 Therapie und Prognose

Die Empfehlungen zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz orientieren sich an der zu Grunde liegenden Ätiologie und den individuellen anatomischen Gegebenheiten. Die Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz unterscheidet sich somit deutlich von der Behandlung der SMI. Entsprechend vorliegenden Studiendaten wird die alters- und geschlechtsadaptierte 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose einer Mitralklappeninsuffizienz trotz Therapie mit 53% und das 10-Jahres-Überleben mit 30% beziffert, weshalb ständige Optimierungen und Neuentwicklungen möglicher Behandlungsoptionen angestrebt werden (39).

Die etablierten Behandlungen zielen auf ein reverse Remodeling, das heißt eine Umkehr eines bereits in Kraft getretenen Remodeling, ab. Angestrebt wird somit eine Verminderung des linksventrikulären Volumens, sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (40). Zur Evaluation der individuell optimalen Therapieoption und -empfehlung unter Berücksichtigung des Patientenwillens, sowie klinischer, anatomischer und prozeduraler Aspekte, erfolgt eine Vorstellung in einem strukturierten, multidisziplinären Heart Team. Dieses setzt sich aus einem Facharzt für Herzchirurgie, einem Facharzt für Kardiologie mit zusätzlicher interventioneller Qualifikation im Bereich der Herzklappentherapie, einem Spezialisten für Herzinsuffizienz, einem Spezialisten in kardialer Bildgebung und einem Facharzt für Anästhesiologie mit Erfahrung in der Kardioanästhesie zusammen (38, 41).

1.7.1 Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz

Die chirurgische Rekonstruktion der Mitralklappe stellt leitliniengerecht bei der primären Mitralklappeninsuffizienz die Therapie der Wahl dar (Empfehlungsgrad I-B). Eine Therapieindikation im Rahmen einer asymptomatischen PMI liegt vor, sobald eine höhergradige MI und eine progressive linksventrikuläre Größenzunahme eingetreten ist. Zudem ist eine chirurgische Rekonstruktion empfohlen bei einem neu aufgetretenen Vorhofflimmern, einem erhöhten systolischen pulmonal-arteriellen Druck ≥ 50 mmHg oder einer linksatrialen Dilatation, d.h. einem linksatrialen Durchmesser (LA-Diameter) von ≥ 55 mm oder einem LA-Volumenindex von ≥ 60 l/min². Diese Behandlungsempfehlung fußt auf Daten des MIDA-Registers und setzt eine Behandlung in einem Zentrum mit hoher Expertise, hoher Rekonstruktionsrate und niedriger operativer Letalitätsrate voraus (41-43).

Die operativen Techniken der Mitralklappenrekonstruktion (MKR) adressieren die spezifisch vorliegende Morphologie der Mitralklappe nach Carpentier-Klassifikation (Abschnitt 1.4), wobei einzelne Verfahren auch kombiniert werden können mit dem Ziel einer Wiederherstellung und Erhaltung einer physiologischen Funktion der betroffenen Klappensegel (43). So liegt die Rezidivrate für eine hochgradige MI zwanzig Jahre nach einer MKR einer primären MI bei weniger als 20% (44). Die Segelplastik ermöglicht eine Wiederherstellung eines prolabierenden Klappensegels und bewirkt eine Reduktion der Segelhöhe und eine Wiederherstellung einer Koaptationszone. Elongierte oder rupturierte Sehnenfäden können mittels künstlicher Polytetrafluorethylen (PTFE)-Nähte ersetzt werden, wobei diese am anterioren oder posterioren Papillarmuskel und am freien Rand des Segels befestigt werden (43). Die direkte Anuloplastie, das heißt eine Implantation eines Rings auf Höhe des Mitralklappenanulus, bewirkt eine Raffung dessen, sodass ein symmetrisches reverse Remodeling ermöglicht wird und einer erneuten MA-Dilatation vorgebeugt werden kann (43). Die genannten Techniken können über eine mediane Sternotomie, oder nach Leitlinienempfehlung visualisiert mittels einer Videothorakoskopie auch minimalinvasiv als so genannte MIC (minimalinvasive Mitralklappenchirurgie) erfolgen (45, 46). Zusätzlich kann eine Implantation von artifiziellen Sehnenfäden (NeoChord-System (NeoChord Inc. St. Louis Park, MN, USA)) über einen transapikalen Zugang erfolgen (47).

Ein chirurgischer Mitralklappenersatz mittels einer mechanischen oder biologischen Klappenprothese, ausgewählt nach spezifischen individuellen Patienten-Charakteristika, wird bei einer schweren nicht zu rekonstruierenden primären Mitralklappeninsuffizienz eingesetzt (43).

Eine interventionelle Mitralklappen-Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (M-TEER) kann dagegen nur bei einem sehr hohen operativen Risiko oder einer Inoperabilität nach vorheriger Abwägung im Heart Team erfolgen (IIb-B Empfehlung).

Daneben besitzt die medikamentöse Therapie einen geringen Stellenwert. Im Vordergrund steht die diuretische Therapie, die Nachlastsenkung bei einer arteriellen Hypertonie oder eine Leitlinien-adaptierten Behandlung bei einer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (43).

1.7.2 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

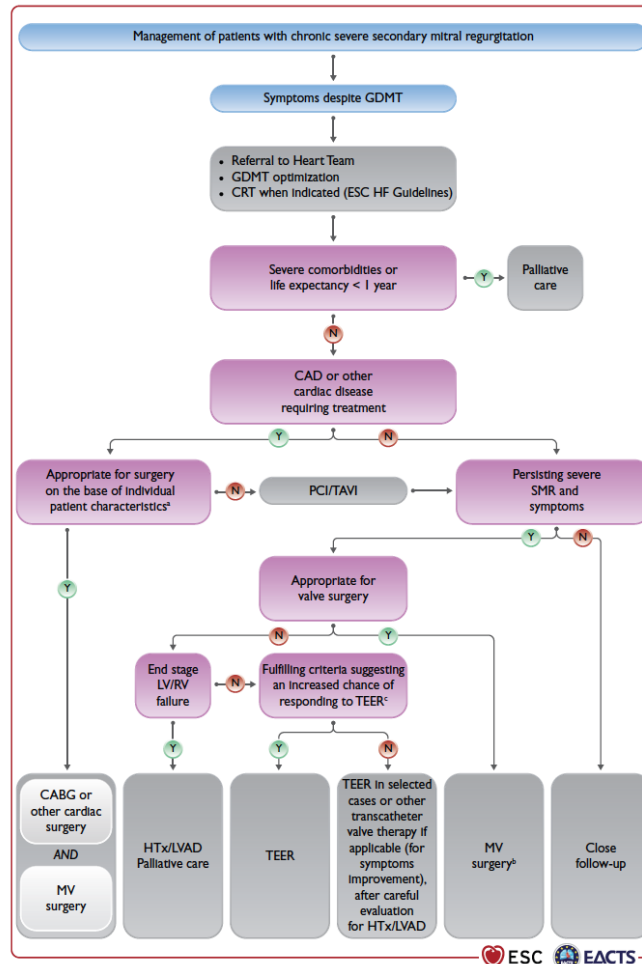


Abbildung 7: Behandlungsschema der schweren SMI

CABG (coronary artery bypass graft), CAD (coronary artery disease), CRT (kardiale Resynchronisationstherapie), GDMT (guideline directed medical therapy), MV (mitral valve), PCI (percutaneous coronary intervention), TAVI (transcatheter aortic valve implantation), TEER (Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur) (38).

Liegt eine symptomatische, sekundäre Mitralklappeninsuffizienz mit einer HFrEF (engl. Heart Failure with reduced Ejection Fraction, $LVEF \leq 40\%$) vor, sollte zunächst eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie (GDMT), sowie falls indiziert eine CRT-Implantation zur Verbesserung der linksventrikulären Dysfunktion erfolgen, bevor interventionelle oder chirurgische Verfahren zur Anwendung kommen (Abbildung 7). Damit eine mögliche Indikation für einen aortokoronaren Bypass für die Therapieplanung im Heart Team berücksichtigt werden kann, wird stets die Evaluation einer notwendigen koronaren Revaskularisation mittels koronarer CT oder Herzkatheteruntersuchung vorangestellt (38).

1.7.2.1 Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie

Die Implementierung einer adäquaten medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie (GDMT, leitliniengerechte medikamentöse Therapie) stellt den ersten Schritt in der Behandlung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz dar.

In den aktuellen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) von 2021 zur Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz werden eine Reduktion der Mortalität und der wiederkehrenden Hospitalisierung, sowie eine Verbesserung der Symptomatik, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität als Haupttherapieziele der medikamentösen Behandlung adressiert (33). Die Vierfach-Therapie, bestehend aus einem ACE-Inhibitor (ACEI, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor), einem Betablocker, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und einem SGLT2-Inhibitor (Sodium glucose linked transporter 2-inhibitor) stellt die Standardtherapie dar, die soweit toleriert bis zur Maximaldosierung gesteigert werden soll. Bei einem reduzierten Ansprechen auf den ACEI kann dieser ersetzt werden durch einen Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI). Zudem können Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei einem reduzierten Ansprechen auf ACE-Hemmer zur Anwendung kommen (33). Speziell für Patienten mit einer HFREF (LVEF < 40%) wird aktuell über die ACC/AHA-Leitlinie von 2020 hinaus bei einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz eine Therapie mit einem ARNI gegenüber einem ACEI bevorzugt, da hierfür eine Reduktion der SMI gezeigt werden konnte (38, 48, 49).

Diese Standardtherapie verbessert das Überleben, reduziert die wiederkehrenden Hospitalisierungen, die klinische Symptomatik und die SMI (33, 50). Die SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin verringern in Erweiterung zur ursprünglichen Triple-Therapie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und eine Aggravation der Herzinsuffizienz (51, 52). Falls weiterhin neben einer reduzierten LVEF von $\leq 35\%$ eine Herzfrequenz von ≥ 70 Schläge/min trotz ausdosierter Betablocker-Therapie besteht, oder diese nicht toleriert wird, kann sie durch Ivabradin (I_r-Channel-Inhibitor) ersetzt werden. Eine Klasse-IIb-Empfehlung besteht bezüglich einer Therapie mit Vericiguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, wenn bei Patienten mit einer NYHA-Klassifikation von II-IV, eine Aggravation der Herzinsuffizienz unter Standardtherapie (ACEI, Betablocker, MRA) aufgetreten ist. Es kann in dieser Konstellation die kardiovaskuläre Mortalität und rezidivierende Hospitalisierungen reduzieren (53). Unterstützend werden zur Stabilisierung der klinischen Symptomatik und zur Herstellung einer euvolämen Flüssigkeitsbilanz Schleifendiuretika eingesetzt (33).

Sind die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie ausgeschöpft, sollen zeitnah bei weiterhin bestehender Symptomatik interventionelle oder operative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden, bevor es zu einer weiteren Einschränkung der linksventrikulären Funktion oder einem kardialen Remodeling kommt. Diese werden in den nun folgenden Abschnitten detailliert aufgeführt.

1.7.2.2 Kardiale Resynchronisationstherapie

Nach Ausdosierung der GDMT und einer weiterhin reduzierten LVEF von $\leq 35\%$ und einem Sinusrhythmus, sowie einer QRS-Zeit (Kammerkomplex-Zeit) von $\geq 130\text{ms}$, kann eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mittels Implantation eines 3-Kammer-Schrittmachers erfolgen. Eine Klasse I Empfehlung liegt bei einer QRS-Zeit von $\geq 150\text{ms}$ vor, hingegen besteht eine Klasse IIa Empfehlung bei einer QRS-Zeit von $130\text{-}149\text{ms}$. Die CRT kann falls indiziert mit einer zusätzlichen Defibrillator-Sonde (CRT-D), oder einer Schrittmacherfunktion ausgestattet werden (CRT-P) (33). Bei „CRT-Respondern“, das heißt Patienten mit einem Ansprechen auf die Therapie, konnte zusätzlich zur Reduktion des LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser) und des LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Diameter) eine Verminderung der SMI verzeichnet werden (54, 55).

1.7.2.3 Implantierbarer Defibrillator

Besteht trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin eine reduzierte Auswurfleistung (LVEF $\leq 35\%$) und elektrokardiographisch ein schmaler QRS-Komplex von $\leq 130\text{ms}$, ist bei einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz die Indikation zur Implantation eines kardi-
overten Defibrillators (ICD) zur Primärprophylaxe eines plötzlichen Herztodes, auf Grund maligner Herzrhythmusstörungen, gegeben. Liegt eine nicht-ischämische Genese zugrunde sollte eine Implantation erwogen werden (33).

1.7.2.4 Operative Therapie

Die chirurgische Therapie der sekundären MI ist mit einer hohen perioperativen Mortalitäts- und Rezidivrate verknüpft und kann zudem keinen anhaltenden Therapiererfolg sicherstellen (56). Daher wird die operative Behandlung nur bei einer schweren SMI mit einer noch nicht hochgradig eingeschränkten LVEF ($>30\%$) und einer gleichzeitigen Indikation zur operativen myokardialen Revaskularisation mittels einer aortokoronaren Bypass-Operation (ACB-OP) empfohlen (IIbC) (38, 57). Die direkte Anuloplastie kann einer erneuten MA-Dilatation vorbeugen (43). Sie kann über eine mediane Sternotomie oder nach Leitlinienempfehlung minimalinvasiv, visualisiert mittels einer Videothorakoskopie, erfolgen (45, 46).

1.7.2.5 Interventionelle Therapie

Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung und einer deutlich steigenden Prävalenz der SMI in dem Patientenkollektiv der über 75-Jährigen mit nicht selten zahlreichen Komorbiditäten und resultierender hoher perioperativer Mortalität, fand in den vergangenen Jahren eine ständige Neu- und Weiterentwicklung kathetergestützter, interventioneller Therapiemöglichkeiten statt.

Besteht trotz ausgeschöpfter GDMT, nach Evaluation beziehungsweise Implantation einer CRT, weiterhin eine symptomatische SMI, soll nach Evaluation im Heart Team eine nach Patientenwunsch und klinischen, sowie anatomischen und prozeduralen Aspekten individuell optimale Therapie festgelegt werden (38). Die aktuell etablierten interventionellen Behandlungsoptionen adressieren entweder die Mitralklappe oder den Mitralklappenannulus. Während eine M-TEER (Mitralklappen-Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur) über eine Clip-Implantation direkt an der Segelklappe ansetzt, bewirken sowohl die direkten als auch die indirekten Anuloplastieverfahren eine Raffung des MA und optimieren hierüber die Koaptation der Mitralklappe. Zudem kann kathetergestützt, über einen transapikalen Zugang ein Mitralklappenersatz (TMVR, transcatheter mitral valve replacement), mittels des seit 2020 CE-zertifizierten Tendyne™-Systems (Abbott, Chicago, IL, USA), erfolgen (43, 58). Nachfolgend werden die in dieser Arbeit betrachteten interventionellen Therapien wie die M-TEER mit dem MitraClip™-System und die indirekte Mitralklappen-Anuloplastie mit dem Carillon Mitral Contour System® detailliert beschrieben.

1.7.2.5.1 Indirekte Mitralklappen-Anuloplastie – Carillon Mitral Contour System®

Das Carillon Mitral Contour System® (CMCS™) (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) ist ein Katheter-System zur Mitralklappen-Reparatur (TMVr, transcatheter mitral valve repair). Es ermöglicht die Behandlung von vorwiegend sekundären Mitralklappeninsuffizienzen mittels einer indirekten Mitralklappen-Anuloplastie, die eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und eine Verhinderung einer erneuten Dilatation des Mitralklappenannulus bewirkt.

Es besteht aus einem in verschiedenen Größen verfügbaren Implantat (mXE2) aus Nitinol und Titan, einem Anwendungssystem mit Anwendungskatheter und Griffstück, sowie einem Messkatheter (59). Eine detaillierte Beschreibung des CMCS™ und der Intervention befindet sich in Abschnitt 3.5.1.

Mehrere Studien konnten die Sicherheit des Systems belegen, solange die Patientenselektion nach den Vorgaben erfolgt und eine mögliche Kompression des RCX verhindert wird. Allerdings wurden auch Verbesserungen an der Konstruktion des Therapiesystems vorgenommen, um die initial verzeichneten Materialermüdungsbrüche und eine mangelhafte Fixierung der Anker zu beheben (60). Es konnte eine Verminderung der Mitralklappeninsuffizienz und ein linksventrikuläres reverse Remodeling bei insgesamt niedriger Komplikationsrate gezeigt werden (61, 62). Vorteilhaft ist zudem, dass die Mitralklappe nicht beeinträchtigt wird, da das CMCS™ seine Wirkung indirekt über den CS ausübt. Die Mitralklappenöffnungsfläche wird somit nur unwesentlich beeinflusst, sodass die Möglichkeit für weitere direkte Mitralklappenbehandlungen bestehen bleibt, sollten diese notwendig werden (63).

1.7.2.5.2 Mitralklappen-Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur

Laut aktueller ESC-/EACTS-Leitlinie von 2021 besteht bei Patienten mit einer symptomatischer SMI trotz ausgeschöpfter Herzinsuffizienztherapie (inklusive GDMT und CRT) eine IIa Empfehlung für eine Mitralklappen-Transkatheter-Edge-to-Edge-Reparatur (M-TEER), sofern sie ein erhöhtes operatives Risiko aufweisen. Diese Prozedur wurde somit auf Grund wachsender klinischer Erfahrung und eines guten Sicherheitsprofils im Vergleich zur Leitlinie von 2017 aufgewertet und erfolgt vorrangig mit dem seit 2008 CE-zertifizierten MitraClip™-TEER-System (Abbott, Chicago, IL, USA). Daneben ist das PASCAL™-System (Eduard Lifesciences, Irvine, CA, USA) seit 2019 verfügbar (64).

Die Reparatur basiert auf der operativen Alfieri-Operationstechnik, da mittels Clip-vermittelter Fixation des A2-Segmentes des anterioren Segels mit dem gegenüberliegenden P2-Segment des posterioren Segels eine Verbesserung der Koaptation der Klappensegel erreicht wird (65). Seit Einführung des MitraClip™-TEER-Systems konnte die Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens belegt werden und eine unmittelbare Verbesserung der klinischen Symptomatik, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten operativen Risiko, gezeigt werden (66, 67). Die Implantation kann sowohl bei Patienten mit einer SMI als auch bei einer PMI erfolgen (68). Eine genaue Beschreibung des MitraClip™-TEER-Systems und dessen Implantation befindet sich in Abschnitt 3.5.2.

1.8 Zielsetzung der Dissertation

Während die MitraClip™-Therapie bereits umfangreiche Daten und Studien, sowie weltweit bis dato fast 200.000 erfolgreiche Implantationen vorzuweisen hat, verzeichnet das CMCS™ bis heute weltweit circa 2500 (Stand Juli 2023) registrierte Implantationen.

Eine Studie, die diese beiden Monotherapien und eine Kombinationstherapie, bestehend aus der Implantation des CMCS™ und des MitraClip™-Systems, gegenüberstellt, existiert bisher noch nicht (69, 70).

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem Vergleich der interventionellen perkutanen indirekten Mitralklappenanuloplastie mittels des Carillon Mitral Contour System® (CMCS™) mit und ohne zusätzliche M-TEER mittels des MitraClip™-Systems gegenüber der M-TEER-Monotherapie bei der Behandlung von Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen, funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.

Im Fokus stand die Veränderung der linksventrikulären Funktion, sowie der Rest-Insuffizienz der Mitralklappe und des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz. Betrachtet wurden die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfunktion, des Schweregrades der MI, sowie die Auswirkungen auf die Herzinsuffizienz-Symptomatik in Form der NYHA-Klassifikation, der

Veränderung des BNP als Biomarker für die Schwere der Herzinsuffizienz und der 6-Minuten-Gehstrecke als Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

1. Das Carillon Mitral Contour System[®] führt, ebenso wie das MitraClip[™]-System und die Kombination beider Therapien, zu einer anhaltenden Reduktion der Mitralklappenregurgitation.
2. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz-Symptomatik, respektive die NYHA-Klassifikation, kann in gleichem Maße in allen drei Patientenkollektiven reduziert werden.
3. Neben der NYHA-Klassifikation werden funktionelle und laborchemische Parameter, wie die BNP-Konzentration und die Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest, verbessert.
4. Im Langzeitverlauf kann ein positiver Effekt auf die linksventrikuläre Funktion erreicht werden.

2 Literaturdiskussion

Zunächst wurden Studien zur Sicherheit und Machbarkeit des CMCS™ durchgeführt.

Die AMADEUS Studie (2009) schloss 48 Patienten ein, wovon 30 Patienten erfolgreich mit dem Carillon Mitral Contour System® behandelt werden konnten. Es zeigte sich nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion des Regurgitationsvolumens (35,1ml versus 22,6ml; $p < 0,001$), sowie eine deutliche Verbesserung der Symptomatik, objektiviert in einer reduzierten NYHA-Klassifikation (2,9 versus 1,8; $p < 0,001$), einem verbesserten 6-Minuten-Gehtest ($307 \pm 87m$ versus $403 \pm 137m$; $p < 0,001$) und einer Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mittels des Kansas City Kardiomyopathie Fragebogens (47 ± 16 Punkten versus 69 ± 15 Punkte; $p < 0,001$) (71). Es wurde allerdings eine mangelhafte Fixierung des distalen Ankers detektiert, sodass eine umgehende Modifikation des Systems erfolgte mit einer anschließend steigenden Zahl erfolgreicher Implantationen (71).

Die 2012 publizierte prospektive, nicht randomisierte TITAN Studie betrachtete 53 Patienten mit Herzinsuffizienz und moderater SMI, wovon schließlich bei 36 Patienten eine erfolgreiche CMCS-Implantation (Modell XE2) gelang und die übrigen 17 Patienten als Kontrollgruppe dienten. Bei neun Implantaten (25%) kam es im Verlauf zu Materialermüdungsbrüchen, wobei sieben der neun Therapiesysteme am distalen und zwei am proximalen Ende des CS-Ankers brachen. Laut Datenlage blieb die Reduktion der SMI bei diesen Patienten bis auf einen unverändert. Innerhalb eines 30 Tage Beobachtungszeitraumes wurde eine Rate von 1,9% für das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen in beiden Patientengruppen registriert. Acht Patienten verstarben in der Interventionsgruppe (22,2%), wobei ein Patient periprozedural an einem kontrastmittel-induzierten Nierenversagen verstarb und die anderen Todesfälle nicht therapieassoziiert waren und nur ein weiterer Fall auf eine kardiale Ursache zurückzuführen war. Dagegen waren die vier Todesfälle in der Kontrollgruppe (23,5%) ausschließlich kardialer Genese. Zwei Myokardinfarkte in der Gruppe der implantierten Patienten waren nachweislich therapie-unabhängig aufgetreten. Nach 12 Monaten zeigte sich in der Implantationsgruppe eine deutliche Reduktion der SMI in Form einer Minderung des Regurgitationsvolumens (Vol_M) ($34,5ml \pm 11,5ml$ versus $17,4ml \pm 12,4ml$; $p < 0,001$) und korrelierend eine Reduktion des diastolischen linksventrikulären Volumens (LVEDV) ($208,5ml \pm 62,0ml$ versus $178,9ml \pm 48,0ml$; $p = 0,015$) und des systolischen linksventrikulären Volumens (LVESV) ($151,8ml \pm 57,1ml$ versus $120,7ml \pm 43,2ml$; $p = 0,015$). Parallel wurde in der Kontrollgruppe eine fortschreitende linksventrikuläre Dilatation verzeichnet. Die körperliche Leistungsfähigkeit verbesserte sich signifikant in der Behandlungsgruppe, was mittels einer Steigerung des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten um $102,5m \pm 164m$ ($p = 0,014$) und nach 24 Monaten um $131,9m \pm 80m$ ($p < 0,001$) belegt werden konnte. Die Reduktion der NYHA-Klassifikation zeigte sich hierzu konkordant (präinterventionell ($n=36$): $3,1 \pm 0,23$ versus 12 Monate ($n=25$): $2,1 \pm 0,64$ versus 24 Monate ($n=19$): $2,1 \pm 0,74$; $p < 0,001$) (63). Es konnte somit nach CMCS-

Implantation eine signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes und ein linksventrikuläres reverse Remodeling in dieser Studie gezeigt werden.

In der nachfolgenden TITAN II Studie, veröffentlicht 2016, wurden nach einer weiteren Optimierung des CMCS-Implantats (Modell mXE2) keine Ankerbrüche mehr registriert. Nach der erfolgreichen Implantation bei 30 von 36 Patienten trat ein vergleichbares reverse Remodeling wie in den vorgenannten Studien auf, ohne implantationsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Myokardinfarkte. Neben einer signifikanten Reduktion des Regurgitationsvolumens, der Vena contracta und der EROA, konnte eine Verminderung des von anteromedial nach posterolateral gemessenen Klappendurchmessers verzeichnet werden, der am meisten von der SMI beeinflusst zu sein scheint (60, 61).

Die 2019 publizierte REDUCE-FMR Studie war die erste multizentrische, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie mit dem Carillon Mitral Contour System® (62). Von 87 Patienten in der Interventionsgruppe erfolgte bei 73 Patienten eine erfolgreiche Implantation. Die Kontrollgruppe (n=33) erhielt eine GDMT. Gründe für eine nicht erfolgreiche Implantation waren in der Hälfte der Fälle eine koronararterielle Kompression (n=8) und in zwei Fällen eine koronarvenöse Dissektion. Zudem konnte in zwei Fällen in Folge einer Fehlfunktion des distalen Ankers keine erfolgreiche Implantat-Implementierung erfolgen. Nach einem Jahr war das Regurgitationsvolumen in der Implantat-Gruppe im Median um 22,4% reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe (-7,1ml/Herzschlag [95% KI: 11,7 bis 2,5] versus 3.3ml/Herzschlag [95% KI: 5,98 bis 12,62]; p=0,049), in der das Vol_{MI} im Median sogar um 1,5% anstieg. Daneben ließ sich nach 12 Monaten in der CMCS-Gruppe ein reverse Remodeling in Form einer Verminderung des LVEDV um 8,6ml (n=39; p=0,06) und des LVESV um 4,8ml (n=39, p=0,07) belegen. Ebenso konnte die Herzinsuffizienz-bedingte Symptomatik, die mittels NYHA-Klassifikation erfasst wurde in der Behandlungsgruppe nach einem Jahr signifikant gesenkt werden (p=0,002), wohingegen sie in der GDMT-Gruppe konstant blieb (p=0,75). Während sich die Rate der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisationen nicht signifikant unterschied (CMCS: 0,57 [95% CI: 0,41 bis 0,72] versus GDMT: 0,73 [95% KI: 0,44 bis 1,03]), war in der Interventionsgruppe das Risiko einer rezidivierenden Hospitalisierung (>1) innerhalb des Beobachtungszeitraumes nur halb so häufig wie in der GDMT-Kohorte (11% versus 21%; p=0,23) (62). Eine nicht zu vernachlässigende Limitation der Studie besteht in einer hohen Fallzahl einer leicht- bis mittelgradigen MI (MI 1+ 29,7%, MI 2+ 35,6%), die in die Studie eingeschlossen wurden.

Für die multizentrische, doppelt verblindete EMPOWER Studie (NCT03142152) erfolgt aktuell in den USA die Patientenselektion. Sie soll prüfen, ob ein früher Einsatz des CMCS bei einer milden SMI sicher ist und den Progress der Erkrankung mit Entstehung von irreversiblen Veränderungen verhindern kann. Eingeschlossen werden 300 Patienten, wovon eine Hälfte der Implantation eines CMCS (Modell mXE2) und die andere Hälfte als Kontrollgruppe fungiert. Erste Ergebnisse werden für Januar 2024 erwartet (72).

Das weltweit bereits häufig implantierte MitraClip™-System hat ebenfalls einige wegweisende Studienergebnisse zu verzeichnen.

Während mit der EVEREST-I-Studie (engl. Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) 2009 zunächst eine reine Sicherheits- und Machbarkeitsstudie erfolgte (73), lieferte die nachfolgende EVEREST-II-Studie, die 2011 publiziert wurde, Daten über die zweijährige Funktionsfähigkeit des MitraClip™ und stellte diesen der operativen Behandlung gegenüber (74). Die 279 in den USA und Kanada rekrutierten Patienten mit einer mittelschweren bis schweren MI und der Indikation für einen operativen Eingriff wiesen vorwiegend eine PMI auf. Ausgewertet wurden schließlich die Daten von 255 Patienten, von denen 172 mit MitraClip™ und 83 operativ behandelt wurden. Der primäre Endpunkt für Effektivität, das bedeutet die Abwesenheit von Todesfällen, sowie einer Notwendigkeit eines operativen Eingriffs oder einer weiterhin bestehenden mittel-bis schwergradigen MI 1 Jahr nach dem Eingriff, fand sich bei 55% der MitraClip- und bei 73% der OP-Kohorte ($p=0,007$). Auch 24 Monate postinterventionell fand sich ein ähnliches Ergebnis mit 52% in der M-TEER und 66% in der OP-Gruppe ($p=0,04$). Obwohl die M-TEER sich unmittelbar postinterventionell weniger effektiv als die operative Behandlung in der Reduktion der MI präsentierte, war sie ihr in der Anwendungssicherheit überlegen mit einer Rate von 15% versus 48% schwerer, unerwünschter Ereignisse ($p<0,001$), bei zudem ähnlichen klinischen Verbesserungen wie beispielsweise des linksventrikulären Volumens, der NYHA-Klassifikation, des Schweregrades der MI und der Lebensqualität nach 12 und 24 Monaten im Vergleich zur operativen Therapie (74).

Die Ergebnisse des deutschen Mitralkappenregisters (Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) -Register) über 486 Patienten (309 retrospektiv, 177 prospektiv), von denen 481 Probanden (99%) eine erfolgreiche MitraClip-Implantation erhielten, wurde 2012 veröffentlicht (66). Das im Median 75-jährige Kollektiv [70; 80] wies vor Intervention vorwiegend eine mittel bis schwergradige Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA \geq III 93%) auf Basis einer SMI (2/3 SMI, 1/3 PMI) und eine meist eingeschränkte LVEF auf (LVEF $<$ 50%: 71%). Die periinterventionelle Komplikationsrate war niedrig mit vorrangig nicht Hb-relevanten Nachblutungen an der Punktionsstelle und die Krankenhaussterblichkeit war mit 2,5% gering. Zudem konnte eine deutliche Verbesserung der NYHA Klassifikation gezeigt werden (präinterventionell NYHA \geq III von 93% auf 6% postinterventionell) (66).

Bereits 2013 wurden kurz und mittelfristige Ergebnisse der ACCESS-EU Studie publiziert, die die Effektivität und Sicherheit der MitraClip-Behandlung an einem Patientengut, das realistische, demographische Parameter und Outcomes vorzuweisen hatte, untersuchte (67). Die prospektive, multi-zentrische, nicht-randomisierte Studie analysierte 567 Patienten an 14 europäischen Standorten mit einer signifikanten MI. Die Kohorte wies ein hohes perioperatives Risiko auf (log. EuroSCORE $23 \pm 18,3$), sowie eine mittel-bis hochgradige Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA \geq III 84,9%) und die Hälfte der Patienten wies eine eingeschränkte LVEF auf (LVEF $<$ 40%: 52,7%). Die Implantationsrate lag bei 99,6% und sowohl die

Komplikationsrate (4,8% Clip-Dislokationen) als auch die periinterventionelle Mortalität (3,4%) waren niedrig. Eine kleine Patientengruppe (6,3%) unterzog sich innerhalb 12 Monaten nach Intervention einer Mitralklappen-Operation. Nach 12 Monaten war eine signifikante Verbesserung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz (MI Grad < 2+: 78,9%, $p < 0,0001$) und der NYHA-Klassifikation zu verzeichnen (NYHA \geq III 28,6%), sodass die Sicherheit und Effektivität des MitraClip in dem älteren Hochrisiko-Kollektiv bestätigt werden konnte (67).

Die 2018 veröffentlichte, randomisierte, prospektive MITRA-FR-Studie analysierte 152 symptomatische SMI-Patienten im MitraClip-Arm und 155 Patienten in einem zweiten Arm mit einer GDMT aus 37 Zentren in Frankreich (75). Eingeschlossen wurden Patienten mit einer schwergradigen ($\text{Vol}_{\text{MI}} \geq 30 \text{ ml/Herzschlag}$ oder $\text{EROA} \geq 0,2 \text{ cm}^2$ und einer LVEF von 15-40%), symptomatischen (NYHA \geq II) sekundären MI. In der MitraClip-Gruppe erhielten 9,2% ($n=14$) keine Implantation, wovon 8 Patienten keine Intervention erhielten und sie bei 6 Patienten misslang. Die periinterventionelle Komplikationsrate lag bei 14,6% (21 von 144 erfolgreichen Implantationen) und es war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des primären Endpunktes, der definiert war als Tod oder Hospitalisierung auf Grund einer Herzinsuffizienz innerhalb von 12 Monaten postinterventionell, zu verzeichnen. Eine valide Aussage über mögliche Verbesserungen der Symptomatik (NYHA-Klassifikation), des Schweregrades der MI oder auch echokardiographische Veränderungen konnten auf Grund einer großen Menge fehlender Daten zum Ein-Jahres Follow-up nicht getätigt werden (75).

Die im gleichen Jahr publizierte, randomisierte, prospektive COAPT-Studie aus den USA und Kanada schloss 614 Patienten mit einer mittel- bis schwergradigen, sekundären MI ein ($\text{EROA} \geq 0,30 \text{ cm}^2$), die trotz ausgeschöpfter GDMT weiterhin symptomatisch waren (76). Vergleichend analysiert wurden schließlich 302 Patienten in der Implantat-Gruppe, von denen 293 eine MitraClip-Implantation und eine GDMT erhielten, und 312 Patienten in der Kontrollgruppe mit einer GDMT. Innerhalb von 24 Monaten konnte eine deutlich reduzierte Rate an jährlichen Hospitalisierungen (35,8% versus 67,9%, HR 0,53; $p < 0,001$) und eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit der Implantat-Gruppe gegenüber der GDMT-Gruppe gezeigt werden (29,1% versus 46,1%, HR 0,62; $p < 0,001$). Zudem verzeichnete die MitraClip-Kohorte eine deutliche Verbesserung der NYHA-Klassifikation, des 6-Minuten-Gehtests, sowie des kardialen Remodeling und der Lebensqualität im Vergleich zur GDMT-Kohorte. Eine Freiheit von implantations-assoziierten Komplikationen innerhalb von 12 Monaten konnte bei 96,6% der Patienten registriert werden (56, 76).

An diesem Punkt wird eine deutliche Diskrepanz der MITRA-FR und der COAPT-Studie deutlich, die völlig unterschiedliche Schlussfolgerungen erlaubte und kontrovers diskutiert wurde. Die COAPT-Studie weist im Vergleich zur MITRA-FR-Studie eine doppelt so hohe Patientenzahl, sowie eine qualitativ deutlich bessere Nachbeobachtung auf. Zudem ist hier eine höhere Expertise der teilnehmenden Zentren, die belegt werden in einer geringeren Zahl unerwünschter prozeduraler Ergebnisse und Komplikationen, anzunehmen (75, 76). Der Schweregrad der

MI war in der COAPT-Studie ausgeprägter (EROA: $0,41 \pm 0,15 \text{cm}^2$ versus $0,31 \pm 0,1 \text{cm}^2$) bei einem allerdings disproportional niedrigeren LVEDV (-25%) als in der MITRA-FR-Studie. Hieraus resultiert die Annahme, dass aus einer heterogenen Gruppe von Patienten mit einer symptomatischen SMI, diejenigen mit einer im Vergleich zum LVEDV disproportional großen EROA von Interventionen an der Mitralklappe signifikant besser profitieren könnten als jene mit proportionalem Verhältnis der EROA zum LVEDV (77). Zusammenfassend zeigt die COAPT-Studie erstmals für eine ausgewählte Gruppe von Patienten mit einer SMI einen therapeutischen Benefit des MitraClip™-Systems, der über den der bisherigen Herzinsuffizienztherapie hinausgeht (56).

Für die COMBO-Therapie bestehend aus der Implantation eines CMCS™ und zusätzlich einer oder mehrerer MitraClip™, liegen Einzelfallberichte zur Machbarkeit und Effektivität vor. Der erste Report berichtete 2014 von einer 68-jährigen Frau in Italien, die eineinhalb Jahre nach Platzierung eines CMCS, in Anbetracht einer weiterhin mittelgradigen Herzinsuffizienz (NYHA III°) auf Basis einer SMI und einem STS (Society of Thoracic Surgery) Score von 15,7%, zusätzlich zwei MitraClip erhalten hatte. Der Schweregrad der MI wurde reduziert, ohne eine relevante Mitralklappenstenose herbeizuführen (78).

Weiterhin liegt der Bericht eines 41-jährigen Mannes von 2016 vor, der auf Grund einer mittel- bis hochgradig symptomatischen, mittelgradigen SMI und einem hohen perioperativen Mortalitätsrisiko (logistischer EuroSCORE: 22,8%) 15 Monate nach einer Implantation eines MitraClip™ noch ein CMCS™ erhielt. Nach dieser zweiten Intervention zeigte sich eine Reduktion der MI (von MI III° auf MI I°) und des Schweregrades der Herzinsuffizienz (von NYHA III auf NYHA II), die auch noch 9 Monate später reproduziert werden konnte, inklusive einer Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest von $307 \text{m} \pm 87 \text{m}$ auf $403 \text{m} \pm 137 \text{m}$, $p > 0,001$) und der Lebensqualität (79). Größere prospektive, randomisierte Studien zur COMBO-Therapie mit einer längeren Nachbeobachtungsphase stehen noch aus.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv, monozentrisch an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen SMI, die auf Grund eines logistischen EuroSCOREs I von mehr als 10% ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Rahmen einer chirurgischen Versorgung aufwiesen und daher bevorzugt kathetergestützten, interventionellen Verfahren zugeführt wurden. Das betrachtete Patientenkollektiv (n=309), das im Zeitraum von Juli 2015 bis März 2018 im Zentrum für Kardiologie I der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurde, ließ sich in drei Gruppen unterteilen:

1. CMCS-Monotherapie (CMCS), n=47
2. CMCS und M-TEER (COMBO), n=71
3. M-TEER-Monotherapie (M-TEER), n=191

Es wurden Patienten berücksichtigt, die eine mittel- bis hochgradig eingeschränkte LVEF (> 15% und <50%) aufwiesen und entweder eine Monotherapie mit einem CMCS (CMCS) oder einem MitraClip (M-TEER) oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Interventionen erhalten hatten (COMBO). Die Selektion der M-TEER-Kohorte (n=191) wurde aus 600 behandelten Patienten per Faktoren- und Variablen-zentrierter Selektion (Alter, Geschlecht, logistischer EuroSCORE I), durchgeführt.

Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit einem Mitralklappenprolaps oder einer vorangegangenen interventionellen Herzklappenbehandlung wie beispielsweise einer TAVI, einer interventionellen Trikuspidalklappen-Rekonstruktion, oder der Implantation eines Cardiobandes. Ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten mit einem Aortenvitium.

Es verblieben nach dieser Selektion 182 von 309 Patienten, sodass eine Datenanalyse von 32 Patienten mit einer CMCS-Monotherapie, von 22 Patienten mit einer Kombinationstherapie und von 128 Patienten mit einer M-TEER-Monotherapie, erfolgte (Abbildung 8).

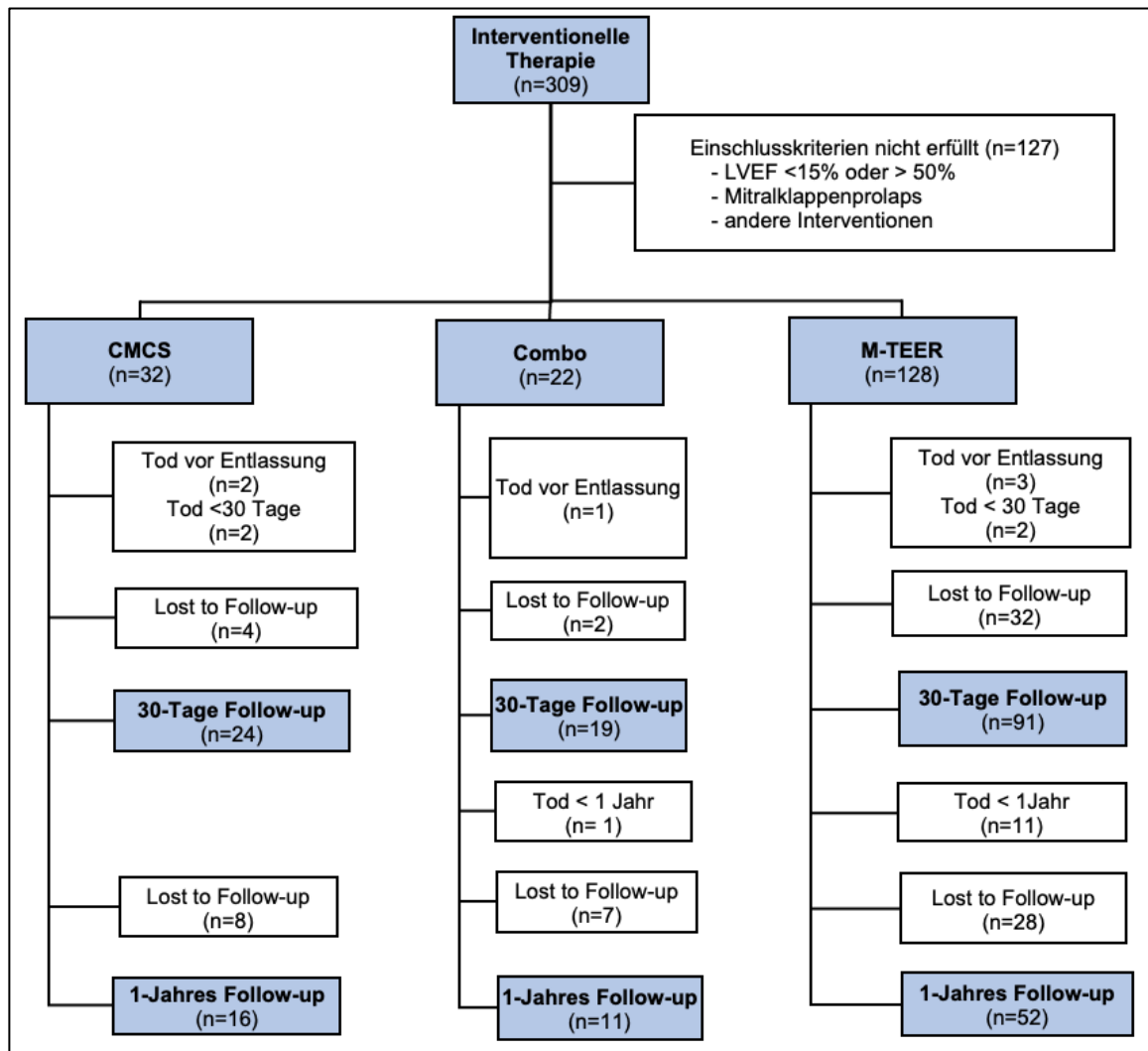


Abbildung 8: Flussdiagramm der Patientenselektion und der Nachbeobachtungszeitpunkte

CMCS (Carillon® Mitral Contour System), COMBO (Kombinationstherapie: CMCS und M-TEER), n (Stichprobenzahl), M-TEER (MitraClip™).

Zu drei Zeitpunkten wurden klinische, laborchemische und echokardiographische Parameter (präinterventionell, postinterventionell nach 30 Tagen (ca. 20-60 Tage) und nach einem Jahr (9-15 Monate) erfasst. Eine Genehmigung der Ethikkommission für die Studie liegt an der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Mainz vor (2019-14692).

3.2 Methodik der Erfassung der Basisdaten

Die Biometrischen Daten wie das Alter, die Körpergröße und das Gewicht, der logistische EuroSCORE I, die Vorerkrankungen und die aktuelle Medikation wurden aus SAP, speziell aus den Entlassbriefen, den Verlegungsberichten und den Interventionsprotokollen entnommen. Daneben wurden die Laborparameter dem Universitätsmedizin Mainz eigenen Lauris Server (Lauris Client, Medizinisches Leistungsanforderungs- und Reportsystem Version 4.04.14 über eine Schnittstelle mit SAP) herangezogen. Dahingegen wurden der 6-Minuten Gehstest, die

Elektrokardiogramme und die Blutdruckmesswerte, da sie teilweise nicht im SAP erfasst waren, aus archivierten Patientenakten zusammengetragen.

Die Sterbedaten wurden über SAP und eine KommWis-Abfrage (Gesellschaft für Kommunikation und Wissenstransfer mbH) des Sterberegisters von Rheinland-Pfalz erfasst. Es wurden Sterbedaten bis zum spätesten 1-Jahres-Follow-up berücksichtigt (31.05.2019).

3.3 Klinische Messwerte

Im Folgenden werden wichtige klinische Messwerte und Scores zur Beurteilung des Therapieerfolgs und des Behandlungsmanagements erläutert und ihre Aussagekraft und Bedeutung aufgezeigt.

3.3.1 Logistischer EuroSCORE I

Der 2003 publizierte logistische EuroSCORE I (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist ein Punktesystem zur Abschätzung der 30-Tage-Mortalität von herzchirurgischen Eingriffen (80). Weiterentwickelt aus dem 1999 am Royal Papworth Hospital (Cambridge, England) generierten additiven EuroSCORE I, dient er auch der Risikostratifizierung von Hochrisiko-Patienten und fließt in die individuelle Therapieempfehlung und das Patientengespräch und somit unmittelbar in die Entscheidungsfindung der bestmöglichen Behandlung ein (81). Zusätzlich kann hierüber die Qualitätssicherung in der Patientenversorgung bewertet werden.

logistischer EuroSCORE I	
Alter	akuter Myokardinfarkt (<90 Tage)
weibliches Geschlecht	pulmonale Hypertonie (sPAP > 60mmHg)
Serumkreatinin > 2,273 mg/dl	LVEF 30-50%
extrakardiale Arteriosklerose	LVEF <30%
COPD	Notfallindikation
früherer herzchirurgischer Eingriff	intensivmedizinische Behandlung
aktive Endokarditis	Ventrikelseptumruptur
neurologische Erkrankung mit Bewegungseinschränkung	Eingriff zusätzlich zu Koronarchirurgie indiziert
instabile Angina pectoris	Eingriff an Aorta thoracalis

Tabelle 2: Logistischer EuroSCORE I

Dargestellt sind die Einflussfaktoren des logistischen EuroScores I von 2003. COPD (chronische pulmonale Erkrankung), LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), sPAP (systolischer pulmonal-arterieller Druck) (80).

Der logistische EuroSCORE I berücksichtigt Risikofaktoren (Tabelle 2), die nach einer multizentrischen, europäischen Studie mit 19.000 herzchirurgischen Patienten perioperativ

ersichtlich wurden. Von 97 beobachteten Faktoren imponierten 17 mit einer Erhöhung der perioperativen Mortalität. Hierzu zählten das Alter und Geschlecht des Patienten, multiple Vorerkrankungen, sowie kardiale Faktoren und Pathologien mit OP-Indikation.

Oberhalb eines log. EuroSCOREs von 6% ist von einem hohen perioperativen Mortalitätsrisiko auszugehen und es sind somit alternative Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung zu ziehen. Zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass der logistische EuroSCORE I nachweislich das perioperative Risiko überschätzte, sodass nach neuerer Studienlage eine Anpassung und Implementierung des nachfolgenden EuroSCORE II im Jahr 2011 erfolgte (82, 83). Da in der retrospektiven Datenauswertung dieser Arbeit ausschließlich Werte des logistischen EuroSCORE I aus der Datenbank abgerufen werden konnten, wurden diese berücksichtigt.

3.3.2 NYHA-Klassifikation

Die 1928 von der New York Heart Association entwickelte, bereits mehrfach überarbeitete, NYHA-Klassifikation ermöglicht die Einschätzung der funktionellen Leistungsfähigkeit von Herzinsuffizienz-Patienten (Tabelle 3). Sie wird in vier Stadien eingeteilt und hat 2005 Einzug gehalten in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur „Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“ (84).

NYHA-Klassifikation	
Stadium I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Die alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Stadium II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Die schwere und die alltägliche körperliche Belastung verursachen Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Stadium 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.
Stadium IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten, sowie in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Tabelle 3: Einteilung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation)

Aus den ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz von 2021 (33).

3.3.3 6-Minuten-Gehtest

Ein einfaches, standardisiertes Verfahren zur Verifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit stellt der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) dar. Hierbei wird die in sechs Minuten zurückgelegte

Gehstrecke erfasst. Der Test erfolgt, wie in den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) von 2002 angegeben, in einer angemessenen Schrittgeschwindigkeit, die einer gewohnten körperlichen Belastung entsprechen soll (85). Falls Symptome wie Dyspnoe, Angina pectoris oder Erschöpfung auftreten kann das Tempo reduziert oder der Versuch, bei einer Gehstrecke < 30m, abgebrochen werden. Die ermittelte Gehstrecke fungiert als Prädiktor für die Morbidität und Mortalität und erlaubt eine Einschätzung des Therapieerfolges kardialer und pulmonaler Erkrankungen, da die maximale Gehstrecke für die Patienten unmittelbar alltagsrelevant und bei standardisierter Durchführung vergleichbar ist (85). Zu berücksichtigen sind einige Einflussfaktoren (Tabelle 4), die die Gehstrecke verkürzen oder verlängern können.

Einflussfaktoren mit Verkürzung der Gehstrecke	Einflussfaktoren mit Verlängerung der Gehstrecke
höheres Alter	große Motivation
weibliches Geschlecht	Männliches Geschlecht
kürzere Beinlänge	Längere Beinlänge
Übergewicht	Medikamenteneinnahme unmittelbar vor dem Test
verminderte kognitive Leistungsfähigkeit	Sauerstoffgabe während des Tests
chronische obstruktive oder interstitielle Lungenerkrankung	Patient kennt den 6-Minuten-Gehtest bereits
Arthritis	
Einschränkung Gehfähigkeit (Parese)	
Angina pectoris/ Herzinsuffizienz	

Tabelle 4: Einflussfaktoren für den 6-Minuten-Gehtest

Dargestellt sind positive- und negative Einflussfaktoren des 6-Minuten-Gehtests aus den ATS-Bemerkungen von 2003 (85).

3.3.4 BNP

Das BNP (Brain Natriuretic Peptide) dient als Parameter für die Diagnostik der Herzinsuffizienz, ebenso wie als Verlaufs- und Prognoseparameter (34, 35). Eine Druck- oder Volumenbelastung vor allem des linken Ventrikel-Myokards initiiert eine Bildung der ProBNP-Synthese und eine neurohumorale Stimulation, die eine pulsatile Freisetzung des Hormons bewirkt. Nach einer enzymatischen Spaltung in das inaktive NT-proBNP (N-Terminal-proBNP) und das aktive BNP wird das letztgenannte natriuretisch und vasodilatatorisch wirksam (36). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass dessen Konzentration beeinflusst wird von dem Alter und Geschlecht des Patienten und sein Anstieg auch verschiedene andere kardiale und nicht-kardiale Ursachen haben kann, wie u.a. eine Lungenarterienembolie, Vorhofflimmern oder eine

linksventrikuläre Hypertrophie neben einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz, einer COPD und einem ischämischen Schlaganfall. Diese Tatsache muss bei der Bewertung des BNP berücksichtigt werden (37).

Der serologische Cut-off Wert zum Ausschluss einer relevanten Herzinsuffizienz bei einem nicht akut-symptomatischen Patienten liegt bei einem BNP von ≤ 35 pg/ml. Hingegen kann bei einem BNP von ≥ 150 pg/ml und passender Symptomatik eine chronische Herzinsuffizienz angenommen werden (37). In dieser Arbeit wird das BNP als Marker für den Therapieerfolg herangezogen.

3.4 Methodik der echokardiographischen Auswertung

3.4.1 Technische Grundlagen

Die echokardiographischen Daten wurden von speziell geschulten Kardiologen transthorakal mit einem Philips iE33-, einem Epiq 7C- (Philips, Andover, MA, USA) oder dem GE Vivid E95-Gerät (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) und dem Philips X5-1 xMATRIX- und dem S5-Schallkopf erfasst. Während der Untersuchung wurden mittels Einkanal-EKG-Ableitung elektrokardiographisch getriggerte Cineloops (EKV-B-Modus) und parallel der vorliegende Herzrhythmus dokumentiert. Dies ermöglichte Messungen zu bestimmten Phasen des Herzzyklus. Es wurden zusätzliche Methoden wie der M-Modus, die farbcodierte Duplexsonographie und zur Messung der Drücke und Geschwindigkeiten der CW- (kontinuierlicher) und der PW (gepulster) -Doppler verwendet. Die Auswertung der Bilddaten wurde mit der Software Intellispace Cardiovascular und QLAB (Phillips, Amsterdam, Niederlande) durchgeführt.

3.4.2 Grundlagen der echokardiographischen Datenanalyse

Die echokardiographische Auswertung mittels Kalkulationen und Messungen wurde, entsprechend den geltenden nationalen und internationalen Empfehlungen zur echokardiographischen Evaluation von Herzklappenerkrankungen, durchgeführt. Die Bewertung der kardialen Funktion, inklusive der Quantifizierung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz erfolgte nach Maßgabe der Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) und der ASE (American Society of Echocardiography) (86-88). Die Graduierung einer möglichen Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgte entsprechend der älteren, dann gültigen Graduierung (Grad 1-3) (86).

Die Auswertung der Bilddaten wurde nach einer ausführlichen Schulung und unter einer regelmäßigen Qualitätskontrolle durch einen Facharzt für Kardiologie, durchgeführt. Zur Korrektur statistischer Messfehler wurden Messungen in jeweils 3 Herzzyklen erfasst. Es wurden

sowohl präinterventionelle als auch postinterventionelle echokardiographische Daten 30 Tage (30dFU, 30-day Follow-up) und ein Jahr (1YFU, 1-year Follow-up) nach Intervention berücksichtigt.

3.4.3 Echokardiographische Parameter zur Charakterisierung der linksventrikulären Funktion

Zur Evaluation der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgte in der parasternal langen Achse (im 3. ICR parasternal links, mit Schallkopf-Ausrichtung zur rechten Schulter) im B-Mode die Messung des linksventrikulären endsystolischen (LVESD) und enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) (Abbildung 9). Im 5. ICR (Interkostalraum) links medioclavikulär, mit Ausrichtung zur linken Schulter, wurde der apikale 4-Kammerblick abgeleitet. In diesem und dem apikalen 2-Kammerblick, den man erhielt bei weiterer Drehung der Sonde an Position um 60° gegen den Uhrzeigersinn, wurden die Volumina des linken Ventrikels (LVESV, LVEDV) mittels biplaner Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson berechnet (89, 90). Die beschriebenen Messungen wurden entsprechend den Empfehlungen der ASE und der EACVI von 2015 durchgeführt und nach der Mosteller-Formel auf die Körperoberfläche indexiert (90).

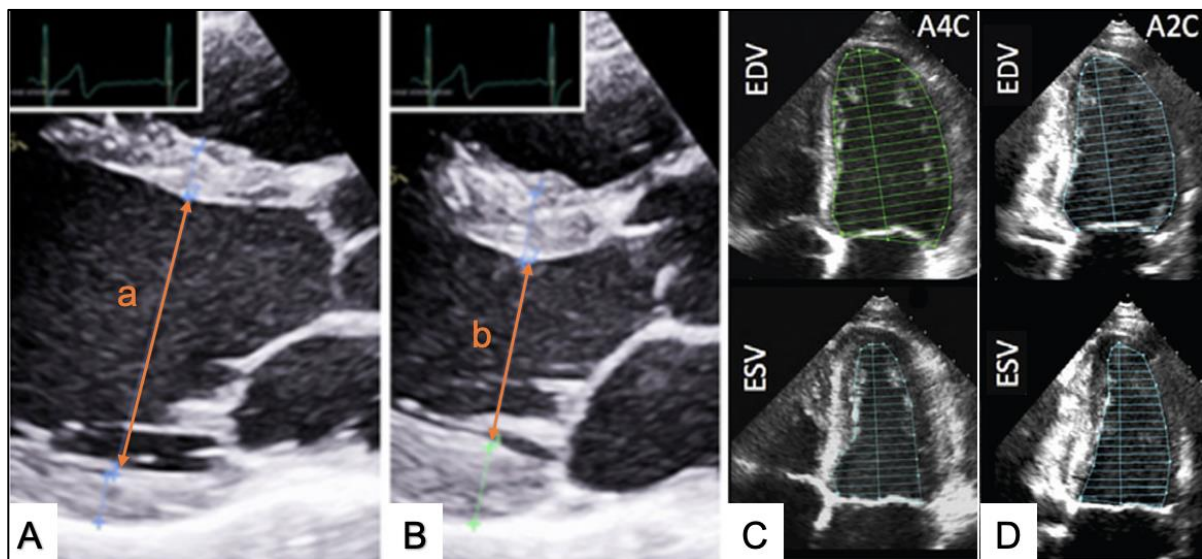


Abbildung 9: Echokardiographische Messungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion

A/B, Erster Überblick über die LVEF durch Messung der LV-Dimensionen (LVEDD (a), LVESD (b)) in der parasternalen langen Achse. C/D, Die biplane Bestimmung der LVEF mittels valider Simpson Scheibchen-Summationsmethode im 4-Kammer- (Bild C, A4C) und im 2-Kammerblick (Bild D, A2C). ESV (LVESV), EDV (LVEDV) (87, 90).

Das totale linksventrikuläre Schlagvolumen ($LVS_{V_{tot}}$) wurde als Differenz aus dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV) und dem linksventrikulären endsystolischen Volumen (LVESV) gebildet. Anschließend wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als prozentuales Verhältnis des $LVS_{V_{tot}}$ zum LVEDV berechnet (90-92):

$$LVEF [\%] = (LVEDV - LVESV) / LVEDV.$$

Das effektive Vorwärtsschlagvolumen ($LVSV_{\text{eff}}$) kann über dopplerechokardiographische Kalkulationen mittels der Formel:

$$LVSV_{\text{eff}} [\text{ml}] = \pi * (D_{\text{LVOT}}/2)^2 * VTI_{\text{LVOT}}$$

berechnet werden, vorausgesetzt, dass keine relevanten Insuffizienzen der Semilunarklappen vorliegen (93). Hierfür wurde der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (D_{LVOT}) in der parasternalen langen Achse und die Geschwindigkeits-Zeitintegrale (VTI, engl. Velocity Time Integral, Geschwindigkeits-Zeit-Integral) mit Hilfe von gepulsten Dopplerspektren (PW, engl. pulsed wave) des LVOT (linksventrikulären Ausflusstrakts) im apikalen 5-Kammerblick bestimmt (Abbildung 10) (87, 94).

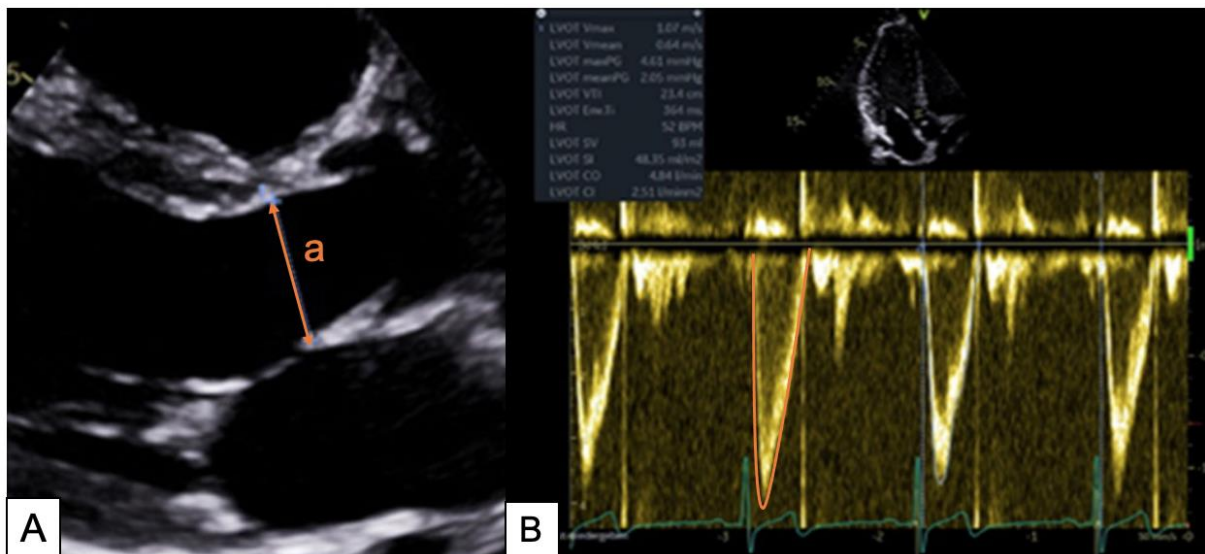


Abbildung 10: Echokardiographische Bestimmung des effektiven Schlagvolumens

A: Durchmesser des LVOT (D_{LVOT}) in der parasternalen langen Achse (a). B: PW-Dopplersonographische Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeiten des LVOT und des dortigen Geschwindigkeits-Zeitintegrals ($LVOT_{\text{VTI}}$), (orange Linie) im apikalen 5 Kammerblick (87).

3.4.4 Echokardiographische Parameter zur Erfassung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz

Die Beurteilung des Schweregrades der sekundären Mitralklappeninsuffizienz erfordert die Berücksichtigung verschiedener quantitativer und semiquantitativer Parameter, da einzelne Messwerte unzureichend sind (86, 87, 93). Diese sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

ESC/DGK-Graduierung	I.° (leichtgradig)	II.° (mittelgradig)	III.° (hochgradig)
ASE/AHA/ACC-Graduierung	1+	2+/3+	4+
strukturell			
MK-Morphologie	Keine/ geringe Klappenveränderung	Moderates Tenting/ Klappenveränderung	Schwere Klappenveränderung (ausgeprägtes Tenting/verringerte Koaptation)
LA/LV-Größe	Normal	Moderate Dilatation	Dilatation
qualitativ			
Color Flow Jet Area*	Schmal, zentral	variabel	Großer zentraler Jet (>50% LA) / exzentrischer Jet
semi-quantitativ			
VC [cm]	<0,3	0,3-0,69	≥0,7 (>0,8 biplan)
quantitativ			
EROA [cm ²]	<0,2	0,20-0,29 / 0,3-0,39	≥0,4 (PMI) ≥0,2 (SMI)
Vol _{MI} [ml/Herzschlag]	<30	30-44 / 45-59	≥60 (PMI) ≥30 (SMI)
RF [%]	<30	30-39 / 40-49	≥50

Tabelle 5: Echokardiographische Parameter zur Graduierung der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Dargestellt sind die entsprechend den aktuellen Empfehlungen der EACVI und ASE genannten Parameter zur Graduierung des Schweregrades der MI in leicht- / mittel- und schwergradig (I°-III° und 1+bis 4+). Zu beachten sind die unterschiedlichen Grenzwerte der PMI und der SMI. EROA (Effective Regurgitant Orifice Area), LVOT (linksventrikulärer Ausflusstrakt), MK (Mitralklappe), RF (Regurgitationsfraktion), VC (Vena contracta), Vol_{MI} (Regurgitationsvolumen), * wurde wegen unzureichender Verlässlichkeit nicht genutzt (86-88).

Ein semiquantitativer Ansatz zur Beurteilung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz findet sich in der Erfassung der Vena contracta (VC), der Engsten Stelle des Farbdopplersignals der Insuffizienz bei Durchtritt des Blutflusses durch die Herzklappe (92, 95). Diese wurde im apikalen Zweikammerblick (2CV) und im apikalen Dreikammerblick (3CV), jeweils über drei Herzschläge erfasst, sodass auch länglich konfigurierte Mitralklappen-Lecks berücksichtigt werden konnten (Abbildung 11) (89, 96).

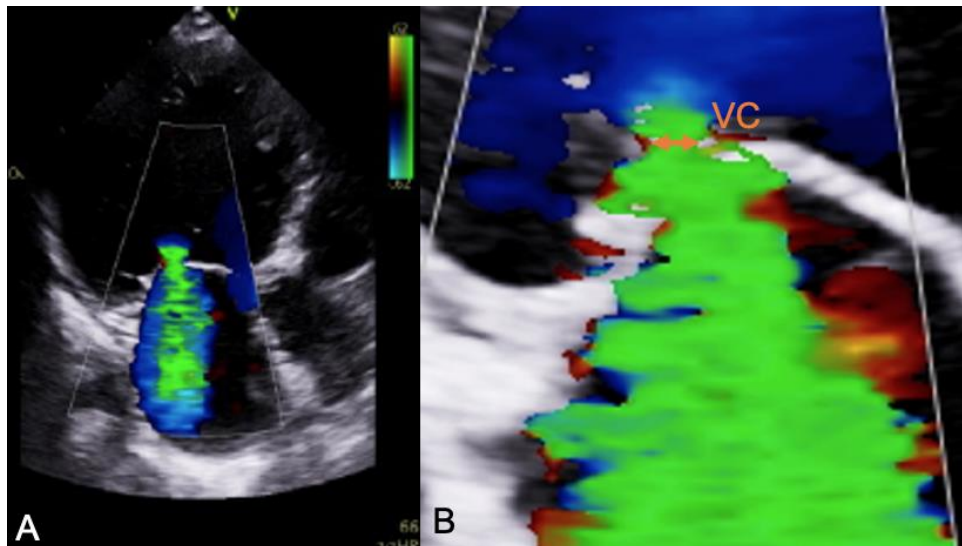


Abbildung 11: Echokardiographische Bestimmung der Vena contracta

A: Regurgitationsjet über der Mitralklappe im 3-Kammerblick. B: Bestimmung der Vena contracta (93).

Daneben wurde zur Quantifizierung des Regurgitationsflusses die 2D-PISA- (Proximal Iso-velocity Surface Area) Methode verwendet. Diese beruht auf der Bildung von Grenzonen, genauer gesagt von Farbumschlagzonen („Aliasing“) in der farbkodierten Dopplersonographie, die durch eine Strömungsbeschleunigung vor der insuffizienten Mitralklappe entstehen (89). Während der mitsystolischen maximalen Regurgitation können im apikalen Vierkammerblick, bei einer zentralen Jetformation, nach Optimierung der Nyquist-Grenze, farblich abgegrenzte Halbschalen dargestellt werden. Diese Grenzonen werden als PISA-Zonen bezeichnet. Der PISA-Radius kann schließlich im 90°-Winkel von der Vena contracta bis zur proximalen Farbumschlagzone gemessen werden (Abbildung 12).

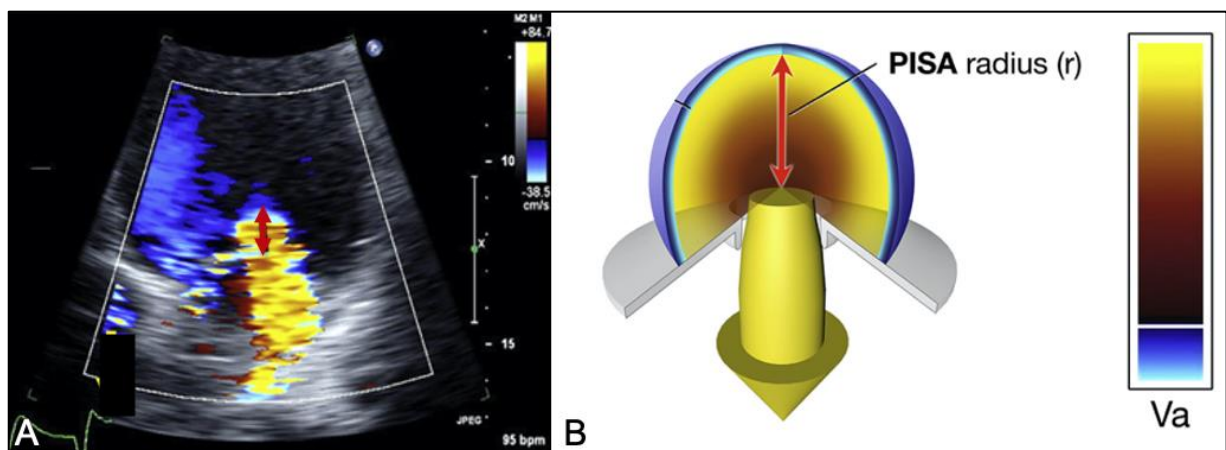


Abbildung 12: Bestimmung des PISA-Radius mit der 2D-PISA-Methode

A: Bestimmung des PISA-Radius (roter Pfeil) nach Optimierung der Nyquist-Grenze. B: Schematische Darstellung des PISA-Radius (86).

Unter Annahme einer runden Regurgitationsöffnung und einer kugelförmigen PISA-Zone kann die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA, engl. Effective Regurgitation Orifice Area) mit folgender Formel berechnet werden (86):

$$\text{EROA} [\text{cm}^2] = 2\pi * \text{PISA}_{\text{MI}}^2 * \text{Nyquist-Limit} / V_{\text{maxMI}}$$

Hier entspricht $PISA_{MI}$ dem PISA-Radius des Regurgitationsjets; das Nyquist-Limit der optimierten Nyquist-Grenze, die zur Visualisierung der Halbschalen und Bestimmung des PISA-Radius eingestellt wurde und V_{maxMI} der maximalen Geschwindigkeit des Regurgitationsjets (86, 97, 98).

Anschließend wurde aus der EROA und dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral des Regurgitationsjets (VTI_{MI}) das Regurgitationsvolumen (Vol_{MI}) berechnet:

$$Vol_{MI} [ml] = EROA * VTI_{MI} \quad (86).$$

Über den Quotienten des Vol_{MI} vom LVS_{tot} konnte die Regurgitationsfraktion (RF) ermittelt werden. Die RF [%] erlaubt eine zusätzliche Einschätzung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz (86, 88).

3.5 Material und Intervention

3.5.1 Das Carillon Mitral Contour System[®] (CMCS[™])

3.5.1.1 Material

Das Carillon Mitral Contour System[®] (CMCS[™]) ist ein Katheter-System zur Mitralklappen-Reparatur (TMVr) zur Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (99). Es ist zugelassen zur Anwendung bei SMI-Patienten, die trotz einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie weiterhin symptomatisch sind mit einem NYHA-Stadium >II nach NYHA-Klassifikation. Zudem kann eine Implantation in Betracht gezogen werden bei einer primär auf einer Anulus-Dilatation beruhenden, signifikanten MI, oder bei Fehlen von Mitralklappen-Abnormalitäten, die eine vorteilhafte Wirkung des CMCS[™] entgegenwirken könnten. Eine Gegenanzeige besteht bei bereits vorhandenen CS-/VCM- Implantaten, sowie einer vorrangegangenen chirurgischer MKR oder einer Anulus-Ringimplantation (99). Das System setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen, die im Folgenden näher erläutert werden:

- Einem Implantat, das dauerhaft im Coronarvenensinus und der Vena cordis magna verbleibt
- Einem Anwendungssystem, bestehend aus einem Einführungskatheter und einem Griffstück
- Einem Messkatheter, über den Einschätzungen der Maße des CS- und der VCM vorgenommen und die benötigte Implantat-Größe gewählt werden kann

Das Implantat (mXE2), bestehend aus dem distalen und proximalen Anker, dem Bankverbinder, sowie dem proximalen und distalen Klemmrohr, wird aus Nitinol und Titan gefertigt und ist in verschiedenen Längen und Ankergrößen erhältlich (Abbildung 13). In verschlossener Position werden die Ösen von Verschlussböcker und Pfeilkopf gesichert, sodass das Implantat in Zielposition in der Koronarvene entfaltet, gespannt und gesichert werden kann (99).

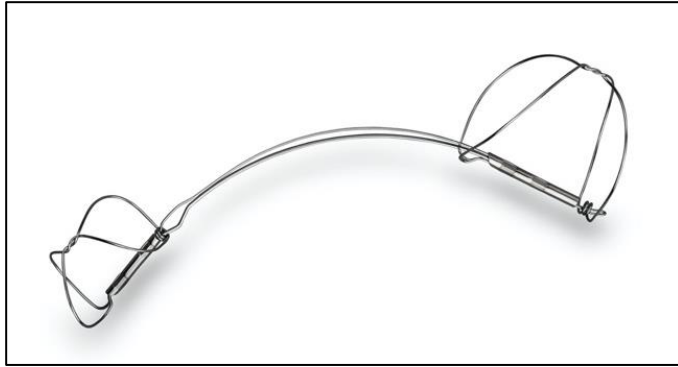


Abbildung 13: Implantat des Carillon Mitral Contour Systems®
(mit freundlicher Genehmigung von Cardiac Dimensions®, Inc. (100))

Die Implantation erfolgt mit Hilfe des Anwendungssystems, das sich aus dem Anwendungskatheter und dem zu bedienenden Handstück zusammensetzt. Hiermit wird die perkutane Einführung des Messkatheters und die Sicherung der Patrone, welche das gefaltete Implantat der ausgewählten Größe enthält, ermöglicht. Zudem erfolgt damit die Implantat-Platzierung, die Auslösung des Verschlussmechanismus des distalen Ankers, sowie die Rückführung des Implantats. Der 70cm lange Anwendungskatheter (Abbildung 14), bestehend aus einer metallverstärkten Polymerhülle mit einem Y-förmigen Luer-Verbinder, hat an seinem gebogenen distalen Ende einen Durchmesser von 3,2mm mit einer röntgenpositiven Spitze. Der Innendurchmesser beträgt 2,5mm. Über den abgewinkelten Verbinder kann, zur besseren Visualisierung, während der Fluoroskopie Kontrastmittel appliziert werden. Der gerade Verbinder erlaubt entweder das Einbringen des Messkatheters, oder wird zur Implantation mit dem Handstück gekoppelt. (99).

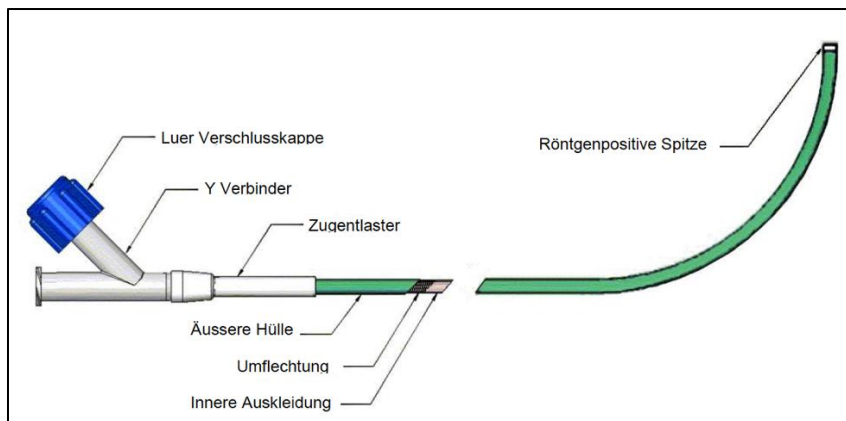


Abbildung 14: Anwendungskatheter des Carillon Mitral Contour Systems®
(aus der Gebrauchsanweisung Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (mXE2)) (99)

Das Handstück dient der Steuerung der Implantation und vermittelt die Platzierung, die Entkopplung und die Rückführung des Implantats (Abbildung 15). Es besteht aus einer Patrone, die das gefaltete Implantat enthält. Mit der Hülle/ Schiebbeeinheit wird die Position des Systems im Coronarsinus kontrolliert. Das Griffstück setzt sich aus dem Patronenfenster, drehbaren Kontrollknöpfen und dem Sicherheitsauslöser zusammen. Die Kontrollknöpfe steuern die Implantat-Position im Coronarvenensinus, sowie dessen Sicherung mittels Verschlussdraht und

Spanndraht. Der Sicherheitsauslöser stellt sicher, dass das Implantat zum richtigen Zeitpunkt entkoppelt wird.

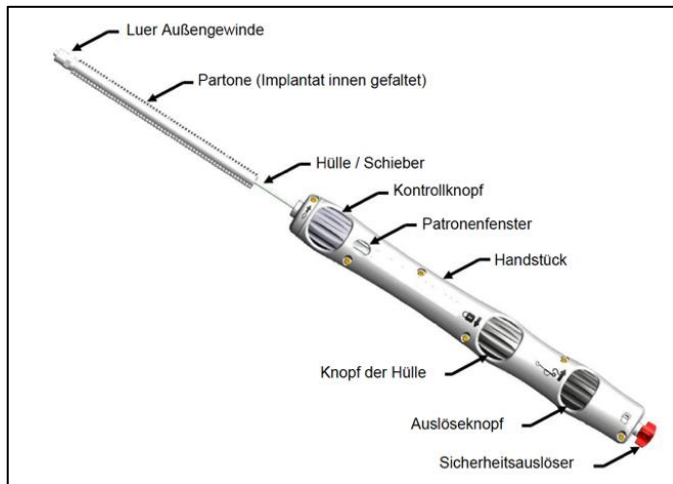


Abbildung 15: Handstück des Carillon Mitral Contour Systems®

(aus der Gebrauchsanweisung Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (mXE2)) (99)

3.5.1.2 Intervention

Der perkutane, kathetergestützte Eingriff zur Implantation des CMCS™ wird in Vollnarkose durchgeführt. Zunächst erfolgt die Punktion der rechten V. jugularis interna in Seldinger-Technik und anschließend die Einbringung einer kurzen Schleuse. Dann wird mit Hilfe eines passenden Katheters und Drahtes der Coronarvenensinus sondiert. Hiernach wird über den Anwendungskatheter der Messkatheter im CS platziert, sodass unter kontrastmittelverstärkter Fluoroskopie eine Erfassung dessen Lage und der benötigten Größe des Implantats und der beiden Anker erfolgen kann (Abbildung 16) (71).

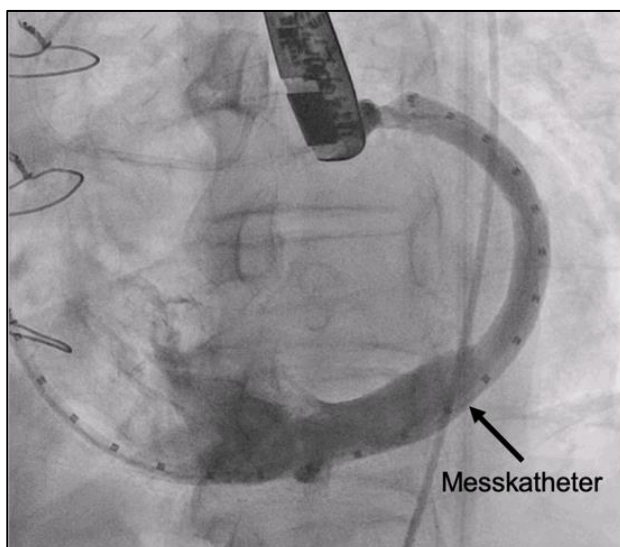


Abbildung 16: Fluoroskopische Evaluation der Maße des Coronarvenensinus

Dargestellt ist der im CS einliegende Messkatheter zur Evaluation der Positionierung und benötigten Größe des Implantats mittels kontrastmittelverstärkter Fluoroskopie (mit freundlicher Genehmigung der Kardiologie I, der Universitätsmedizin Mainz).

Schließlich wird das passende Implantat über den Anwendungskatheter in den CS beziehungsweise in die V. cordis magna (VCM) nahe des posterolateralen MA vorgeschoben. Hierbei kommt der distale Anker in der lateralen VCM und der proximale Anker in der Ostium Region des CS zu liegen. Nachdem der distale Anker geöffnet und damit fixiert ist, erfolgt durch eine Traktion die Raffung des Systems und daraus resultierend eine Stabilisierung und Verkleinerung des posterolateralen MA, was in Abbildung 17 veranschaulicht wird (66).

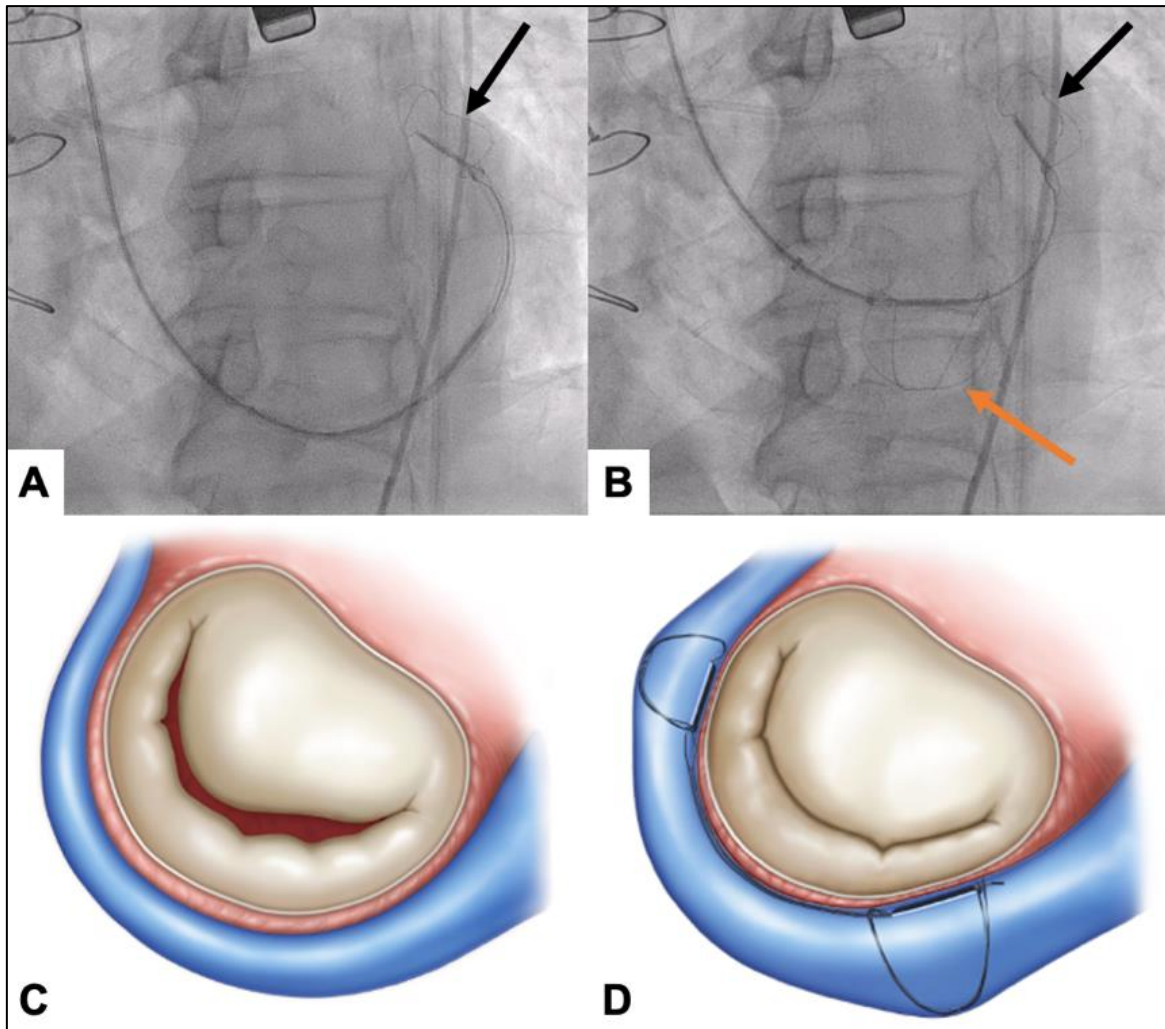


Abbildung 17: Verankerung und Wirkprinzip des CMCS™

A: Entfaltung und Fixierung des distalen Ankers (schwarzer Pfeil). B: Entfaltung und Verankerung des proximalen Ankers (oranjer Pfeil). C: Der dilatierte Mitralklappenanulus mit unvollständiger Koaptation der Klappensegel vor der Implantation. D: Die Raffung des Mitralklappenanulus, induziert durch das im CS platzierte Carillon Mitral Contour System® (101).

Der Therapieerfolg wird echokardiographisch erfasst. Während der Implantation wird über eine Koronarangiographie eine mögliche Kompression des R. circumflexus (RCX) der A. coronaria sinistra (LCA) durch das CMCS™-Implantat überwacht und verhindert (Abbildung 18) (63, 71). Nach Ausschluss einer relevanten Kompression des RCX wird schließlich auch der proximale Anker gelöst und durch dessen Auffaltung seine Fixation bewirkt.

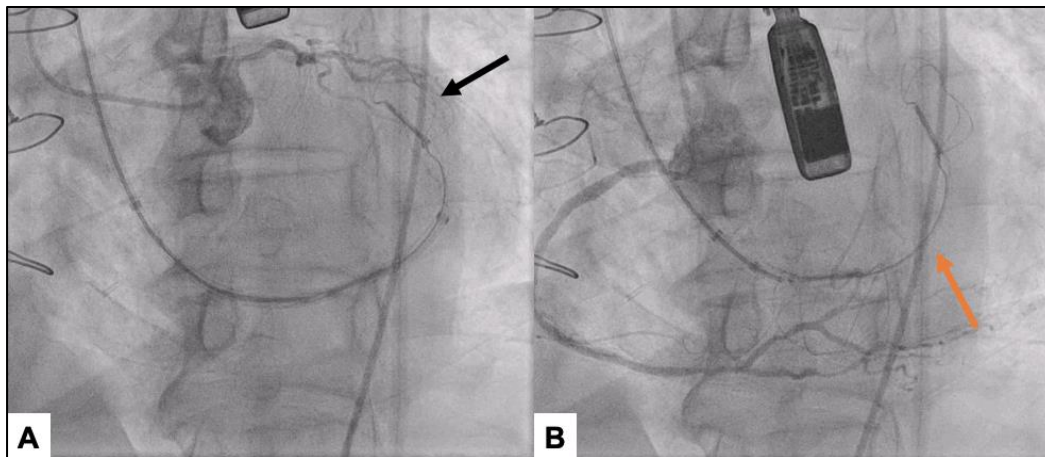


Abbildung 18: Koronarangiographie zur Evaluation einer möglichen Koronarkompression

Bild A: Fluoroskopische Darstellung der LCA, des RIVA und der RCX neben dem distalen CMCS-Anker (schwarzer Pfeil). Bild B: Visualisierung der RCA in der Nähe des proximalen CMCS-Ankers. Oranger Pfeil: CMCS-Implantat (Bild datensatz mit freundlicher Genehmigung der Kardiologie I, der Universitätsmedizin Mainz).

3.5.2 Das Mitraclip™-System

3.5.2.1 Material

Das MitraClip™-System (Abbott, Chicago, IL, USA) dient der Mitralklappenreparatur über das sogenannte Edge-to-Edge-Verfahren (M-TEER, mitral transcatheter edge-to-edge repair) und ist seit 2008 CE-zertifiziert (102).

Das MitraClip™-System setzt sich aus dem Steerable Guide, dem Delivery Catheter, dem Steerable Handle und dem MitraClip Device (Implantat) zusammen (Abbildung 19) (103).

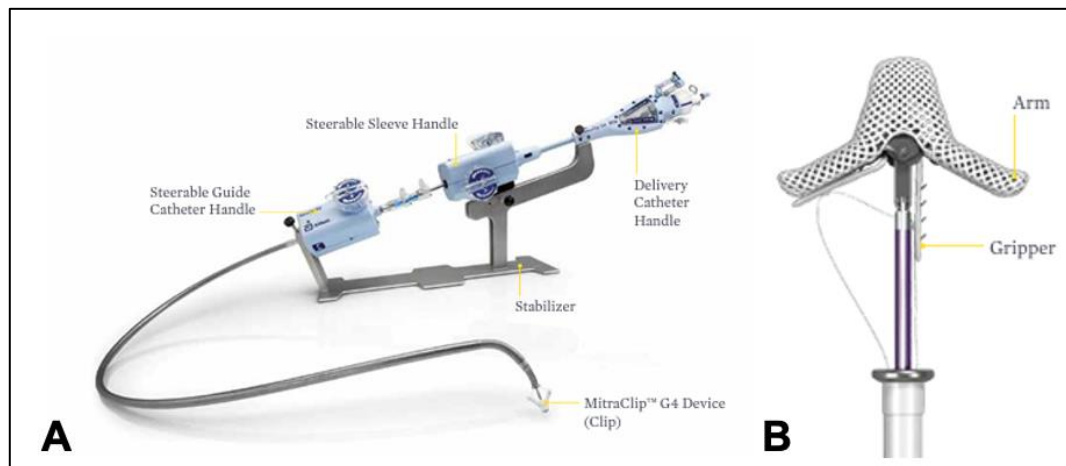


Abbildung 19: Das MitraClip™-System

A: Das MitraClip™-System. B: Das MitraClip™-Implantat (103).

Die Steuerung des MitraClip™ erfolgt über drei ineinander gesteckte Katheter, deren Biegung jeweils über Seilzugmechanismen der jeweiligen Anatomie angepasst werden können: Der Steerable Guide ist der Führungskatheter, der zum einen die Stabilität von der Punktionsstelle bis zum linken Atrium sichert, und der zum anderen die grobe Position des Clips in den Ebenen

von medial nach lateral wie auch von anterior nach posterior erlaubt. In dem Steerable Guide steckt der, das MitraClip™ Device tragende, Delivery Catheter. Mit ihm wird die Trajektion zur Klappenebene fein justiert. In den Delivery Catheter ist der Steerable Handle fest integriert, der das vor- und zurückbringen des Device, sowie dessen Rotation ermöglicht.

Das MitraClip™-Device (Implantat) ist ein mechanischer Clip, der zwei Clip-Arme besitzt und aus einem von Metalllegierungen überzogenen Polyestergerewebe besteht (102).

3.5.2.2 Intervention

Der perkutane, kathetergestützte Eingriff erfolgt in Vollnarkose und wird geführt mittels transösophagealer Echokardiographie. Zunächst erfolgt die Punktion der rechten V. femoralis und über einen J-Draht die Einführung einer Transseptal-Schleuse, die unter fluoroskopischer Kontrolle bis rechts-atrial vorgebracht wird. Anschließend wird, nach Vorbringen der Punktionsnadel, unter echokardiographischer Kontrolle im hinteren Bereich der Fossa ovalis die transseptale Punktion durchgeführt (104, 105). Über einen Führungsdraht wird der Steerable Guide (Führungskatheter) mit Dilatator über die transseptale Punktionsstelle in das linke Atrium vorgeschoben. Das MitraClip™ Device wird vom Delivery Catheter in den Steerable Guide eingewechselt und unter 3D-TEE-Darstellung schließlich aus diesem über der Mitralklappe entwickelt. Als nächstes wird der Clip geöffnet und der Pathologie entsprechend im LA ausgerichtet. Danach wird er wieder geschlossen und vorsichtig in den LV, gerade unterhalb der Mitralklappe vorgebracht. Hierzu ist der Steerable Handle notwendig, der sich fest integriert im Delivery Catheter befindet, und mit dem der Clip in Richtung des Steerable Guides vor- beziehungsweise zurückbewegt werden kann. Im nächsten Schritt werden das anteriore und das posteriore Segel aufgeladen. Hierzu wird der Clip direkt unterhalb der Klappenebene geöffnet und seine Position entsprechend mit den drei Kathetern manipuliert und ausgerichtet. Ist dies erreicht, werden die Segel mit Hilfe von kleinen Greifarmen („Gripper“) gesichert und der Clip kann geschlossen werden.

Nach einer echokardiographischen Kontrolle (Abbildung 20) der erzielten Verkleinerung der Mitralklappenöffnungsfläche, kann der Steerable Guide gelöst und entfernt werden. Falls notwendig können auch, zur Optimierung des Ergebnisses, mehrere Devices in einer Prozedur implantiert werden. Dabei gilt es eine mögliche iatrogene Mitralklappenstenose zu vermeiden (105).

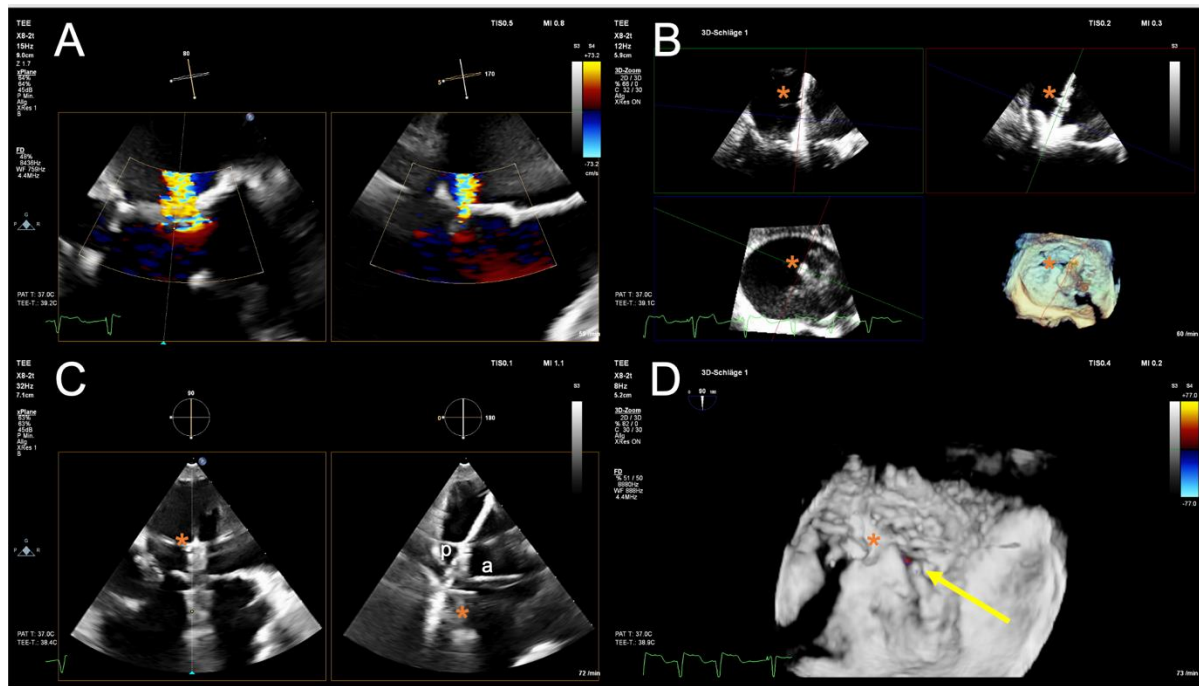


Abbildung 20: Echokardiographische Positionierung des MitraClip™

A: Intraprozedurale Evaluation der MI durch biplane Darstellung der Regurgitation (biplane VC 8 mm [12 mm links, 6 mm rechts]); B: Ausrichtung des geöffneten Clips (*) anhand des Live-MPRs (Multiplanar Reconstruction) des 3D-Volumens der Mitralklappe; C: biplane Darstellung des Aufladens der Segel AML (a) und PML (p) auf die Arme des Clips (*). D: Ergebnis nach Platzierung eines Clips (*) mit minimalster residueller Insuffizienz (Pfeil). (Bild Datensatz mit freundlicher Genehmigung der Kardiologie I, der Universitätsmedizin Mainz).

3.6 Statistische Analyse

Die statistische Datenauswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) erstellt. Da die einzelnen Interventionsgruppen teilweise eine geringe Stichprobenzahl aufwiesen, wurden durchgehend nicht-parametrische Datensätze angenommen und die Auswertung entsprechend ausgerichtet. Ordinalskalierte und kontinuierliche Daten wurden mit dem Median, sowie dem 1. und 3. Quartil (25. und 75. Perzentile) angegeben. Wohingegen nominalskalierte Daten als absolute Zahl (n) und gültige Prozent (%) dokumentiert wurden. Es wurden stets zwei Betrachtungsweisen angewendet. Einerseits wurde die zeitliche Entwicklung innerhalb der einzelnen Gruppen analysiert. Diese gepaarte Testung wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Andererseits wurde zu verschiedenen Zeitpunkten eine Querschnittsanalyse, also eine ungepaarte Testung mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft und anschließend über eine Post-hoc Signifikanzanalyse mittels eines Mann-Whitney-U-Tests spezifiziert.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt, sodass die Nullhypothese bei $p < 0,05$ angenommen und bei $p > 0,05$ abgelehnt wurde. Daraus resultierend wurde ein p-Wert von $< 0,001$ als hochsignifikant eingestuft.

Die Tabellen und Grafiken wurden mit IBM SPSS Statistics Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel 16.9 (Microsoft, Redmond, WA, USA) erarbeitet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten-Charakteristika und präinterventionelle Daten

Basisdaten	Gesamt n=182	CMCS n=32	COMBO n=22	M-TEER n=128	p-Wert
Alter [Jahre]	76 [72; 79]	73 [61; 77,8]	76 [69; 79]	77 [73; 80] [‡]	0,001 [‡] 0,001
Geschlecht					
männlich	101 (55,5%)	19 (59,4%)	12(54,5%)	70 (54,7%)	0,888
weiblich	81 (44,5%)	13 (40,6%)	10(45,5%)	58 (45,3%)	
BMI [kg/m²]	22,3 [20; 25]	22,6[19;25,7]	21,7[20;24,1]	22,4 [20; 25]	0,854
BSA [m²]	1,9 [1,7; 2]	1,88[1,7; 2,1]	1,82 [1,7; 2]	1,9 [1,8; 2]	0,533
Log. EuroSCORE I [%]	18,6[13,6;26]	15[8,7; 26,9]	18,4[14; 22,3]	19,1[14;27,5] [‡]	0,160 [‡] 0,063
NYHA	3 [3;4]	3 [2,25; 3]	3 [3; 3]	3 [3;4] ^{‡§}	0,012 [‡] 0,001 [§] 0,084
I	1 (0,5%)	1 (3%)	0	0	
II	19 (10%)	7 (22%)	3 (14%)	9 (7%)	
III	109 (60 %)	20 (63%)	15 (58%)	74 (58%)	
IV	53 (30%)	4 (13%)	4 (18%)	45 (35%)	
DCM					
Non-ICM	73 (40%)	13 (41%)	9 (41%)	51 (40%)	0,993
ICM	109 (60%)	19 (59%)	13 (59%)	77 (60%)	
Herzrhythmus					
Sinusrhythmus	78 (43,1%)	17 (53,1%)	11 (52,4%)	50 (39,1%)	0,235
Vorhofflimmern	103 (56,9%)	15 (46,9%)	10 (47,6%)	78 (60,9%)	
Vorerkrankungen	n=182	n=32	n=22	n=128	
aHT	154 (84,6%)	24 (75,0%)	19 (86,4%)	111 (86,7%)	0,252
Diabetes mellitus	50 (27,8%)	8 (25,0%)	6 (27,3%)	36 (28,1%)	0,986
KHK	105 (57,7%)	16 (50,0%)	13 (59,1%)	76 (59,4%)	0,624
- frühere PCI	79 (44,1%)	21 (65,6%)	11 (50,0%)	47 (36,7%) [‡]	0,002 [‡] <0,001
- frühere ACB-OP	28 (15,5%)	4 (12,5%)	4 (18,2%)	20 (15,6%)	0,868
- früherer AMI	70 (38,9%)	11 (34,4%)	6 (27,3%)	53 (41,4%)	0,483
Vorhofflimmern	125 (69,1%)	18 (56,3%)	14 (63,6%)	93 (72,7%)	0,197
ICD/HSM	60 (33,1%)	10 (31,3%)	9 (40,9%)	41 (32,0%)	0,713
pAVK	49 (27,2%)	8 (25,0%)	2 (9,1%)	39 (30,5%)	0,114
Apoplexie	17 (9,4%)	5 (15,6%)	3 (13,6%)	9 (7,0%)	0,228
pHT	58 (34,1%)	12 (37,5%)	8 (36,4%)	38 (29,7%)	0,302
COPD	40 (22,1%)	9 (28,1%)	4 (18,2%)	27 (21,1%)	0,566
Niereninsuffizienz	71 (39,2%)	7 (21,9%)	8 (36,4%)	56 (43,8%)	0,092
Vormedikation	n=182	n=32	n=22	n=128	p-Wert
TAH	140 (76,9%)	23 (71,9%)	19 (86,4%)	98 (76,6%)	0,455
OAK	125 (68,7%)	17 (53,1%)	18 (81,8%)	90 (70,3%)	0,063
ACEI/ ARB	145 (79,7%)	25 (78,1%)	14 (63,6%)	106 (82,8%)	0,115
Betablocker	150 (82,4%)	27 (84,4%)	16 (72,7%)	107(83,6%)	0,442
MRA	77 (42,3%)	16 (50,0%)	11 (50,0%)	50 (39,1%)	0,394
Schleifendiuretikum	155 (85,2%)	28 (87,5%)	21 (95,5%)	106 (82,8%)	0,281
Herzglykosid	19 (10,4%)	3 (9,4%)	2 (9,1%)	14 (10,9%)	0,944
Statin	95 (52,2%)	15 (46,9%)	10 (45,5%)	70 (54,7%)	0,582
PPI	136 (74,7%)	22 (68,8%)	19 (86,4%)	95 (74,2%)	0,333

Vitien	Gesamt	CMCS	COMBO	M-TEER	p-Wert
TI-Graduierung	n=136	n=24	n=17	n=95	
	2 [1;2]	2 [1;2]	2 [1;3]	1 [1;2] [§]	
0	15 (11%)	1 (4%)	0	14 (15%)	0,015
I	48 (35%)	6 (25%)	5 (30%)	37 (38%)	§ 0,025
II	43 (31%)	14 (58%)	5 (30%)	24 (25%)	
III	30 (23%)	3 (13%)	7 (40%)	20 (22%)	
MI-Graduierung	n=159	n=24	n=16	n=119	
	3 [2;3]	3 [2,5;3]	3 [2;3] [†]	3 [2;3] [§]	
0	0	0	0	0	0,093
I	0	0	0	0	[†] 0,091
II	51 (32%)	7 (29%)	9 (56%)	35 (29%)	[§] 0,032
III	108 (68%)	17 (71%)	7 (44%)	84 (71%)	

Tabelle 6: Basisdaten der Gesamtpopulation

Dargestellt sind die präinterventionellen Basisdaten der Gesamtpopulation, sowie der einzelnen Interventionsgruppen.

ACEI (Angiotensin-converting Enzym- Inhibitor); ACB-OP (Aortokoronare Bypass-OP); aHT (arterielle Hypertonie); AMI (Myokardinfarkt); ARB (Angiotensin-Rezeptor-Blocker); BMI (Body Mass Index); BSA (Body Surface Area); COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); DCM (Dilatative Kardiomyopathie); HSM (Herzschrittmacher); ICD (implantierbarer cardioverter Defibrillator); ICM (Ischämische Kardiomyopathie); KHK (koronare Herzkrankheit); MI (Mitralklappeninsuffizienz); MRA (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist); non-ICM (nicht-ischämische Kardiomyopathie); NYHA (New York Heart Association); OAK (orale antikoagulatorische Therapie); pAVK (peripher arterielle Verschlusskrankheit); PCI (Percutaneous Coronary Intervention); pHT (pulmonale Hypertonie: echokardiographisch gemessener, systolischer, pulmonalarterieller Druck von >55 mmHg); PPI (Protonenpumpen-Inhibitor); TAH (Thrombozyten-Aggregationshemmer) inklusive Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder einer Kombination dieser; TI (Trikuspidalklappeninsuffizienz: Die Graduierung erfolgte nach dem alten, dann gültigen Graduierungssystem [Grad 1-3]. Kontinuierliche Variablen sind dargestellt mit Median und Interquartilsabstand [25.;75. Perzentile] und kategoriale Variablen als absolute Zahl in Prozent (%), bzw. Median und Interquartilsabstand. Die Post-Hoc Signifikanzanalyse: [†] und [‡] ist jeweils versus CMCS und [§] versus COMBO gezeigt.

In die retrospektive Studie wurden insgesamt 182 Patienten, die im Rahmen einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz, im Zeitraum von 2015 bis 2018 eine interventionelle Therapie erhalten hatten, eingeschlossen. Entsprechend der durchgeführten kathetergestützten Therapie erfolgte die Einteilung in drei Gruppen, sodass die Monotherapie mit dem Carillon Mitral Contour System[®] (CMCS; n=32) der Monotherapie mit dem MitraClip[™]-System (M-TEER; n=128) und der Kombinationstherapie (COMBO; n=22), bestehend aus der Implantation eines MitraClip[™] und eines Carillon Mitral Contour Systems[®], gegenübergestellt wurde. Die Basisdaten dieser genannten Gruppen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Der logistische EuroSCORE I und damit das perioperative Mortalitätsrisiko war in der Gesamtgruppe war mit 18,6% [13,6;26,4] deutlich erhöht. Hier wies die CMCS-Gruppe gegenüber der M-TEER-Gruppe ein geringeres Risiko auf, welches allerdings nicht statistisch signifikant war, sondern nur eine Tendenz aufzeigte (CMCS: 15% [8,7; 26,9] versus M-TEER 19,1% [14,1; 27,5], p=0,063). Das Alter der Patienten über alle Gruppen betrug im Median 76 Jahre ([72; 79]), wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Intervention 38 Jahre und der älteste 90 Jahre alt war. Die M-TEER-Gruppe wies ein signifikant höheres Alter auf als die CMCS-Gruppe (M-TEER 77Jahre [73; 80] versus CMCS 73 Jahre [61; 77,8]; p <0,001).

Der Anteil von Frauen und Männern im Gesamtkollektiv war etwa gleich verteilt mit 44,5% Frauen und 55,5 % Männern. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Der Body-Mass-Index war im Median mit 22,3 kg/m² ([20; 25]) beziffert. Ein Patient wies Untergewicht mit einem Body-Mass-Index von 15,15 kg/m² auf und 15 Patienten hatten mit einem BMI > 30kg/m² eine Adipositas, wobei der maximale BMI bei 40,68kg/m² lag.

Das kardiovaskuläre Risikoprofil war bei 50 Patienten mit einem Diabetes mellitus (27,8%) und bei 154 Patienten (84,6%) mit einer arteriellen Hypertonie zu beziffern, dazu war eine Adipositas bei 15 Patienten zu sehen. Eine Hyperlipidämie konnte auf Grund größtenteils fehlender Daten nicht erhoben werden. Die CMCS-Gruppe wies eine signifikant höhere Zahl an vorherigen perkutanen Koronarinterventionen bei einer koronaren Herzkrankheit auf als die M-TEER-Gruppe (CMCS n=21 (65,5%) versus M-TEER n=47 (36,7%); p < 0,001).

Bei 103 Patienten bestand vor der Intervention Vorhofflimmern (57%) und bei 78 Patienten Sinusrhythmus (43%). Es waren 60 Patienten (33%) mit einem ICD oder einem Herzschrittmacher versorgt.

Die Dauermedikation, dargestellt in Abbildung 21, entsprach den zum Erhebungszeitpunkt geltenden Leitlinien des ESC von 2016 zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Sie setzte sich aus einem ACE-Inhibitor (ACEI), einem Betablocker und einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) zusammen und wurde teils erweitert um eine symptomatische Therapie mittels eines Schleifendiuretikums (106).

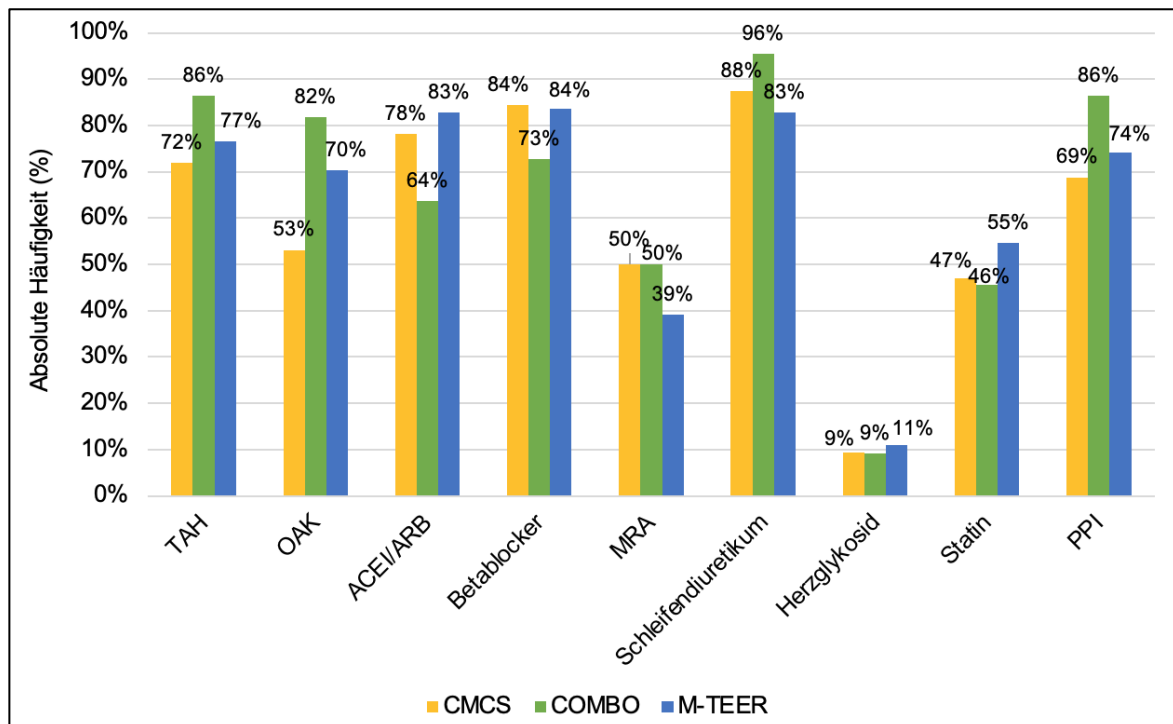


Abbildung 21: Dauermedikation der Gesamtpopulation

ACEI (Angiotensin-converting Enzym- Inhibitor); ARB (Angiotensin-Rezeptor-Blocker); TAH (Thrombozyten-Aggregationshemmer: Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder eine Kombination dieser); OAK (orale antikoagulatorische Therapie); MRA (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist); PPI (Protonenpumpen-Inhibitor).

Eine antithrombozytäre Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), fand sich bei 140 Patienten (76,9%) und eine orale, antikoagulatorische Therapie (OAK) bei 125 Patienten (68,7%). Während bei der erstgenannten keine Unterschiede innerhalb der 3 Interventionsgruppen zu verzeichnen war, zeigte sich bei der zweitgenannten Therapie eine signifikant niedrigere Patientenzahl mit einer antikoagulatorischen Therapie in der Gruppe mit der Carillon-Monotherapie (53,1%; n=17), was mit einer niedrigeren Prävalenz von Vorhofflimmern in dieser Gruppe korrelierte.

Nach NYHA-Klassifikation (Abschnitt 3.3.2) konnte präinterventionell folgende Verteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz verzeichnet werden: NYHA I lag bei einem Patienten (0,5%), NYHA II bei 19 Patienten (10%), NYHA III bei 109 Patienten (60%) und NYHA IV bei 53 Patienten (29,5%) vor (Abbildung 22). Der Median der Verteilung der NYHA-Klassifikation lag in allen Interventionsgruppen bei 3, wobei die M-TEER-Gruppe eine signifikant höhere NYHA-Klassifikation als die CMCS-Gruppe zeigte (M-TEER NYHA 3 [3;4]) versus CMCS NYHA 3 [2,25;3]; $p < 0,001$). Sie wies zudem mehr Fälle einer dekompensierten Herzinsuffizienz im Vergleich zur CMCS- und zur COMBO-Gruppe auf (M-TEER NYHA IV: 45 Patienten (35%) versus 4 Patienten (18%) in der COMBO-Gruppe und versus 4 Patienten (13%) in der CMCS-Gruppe).

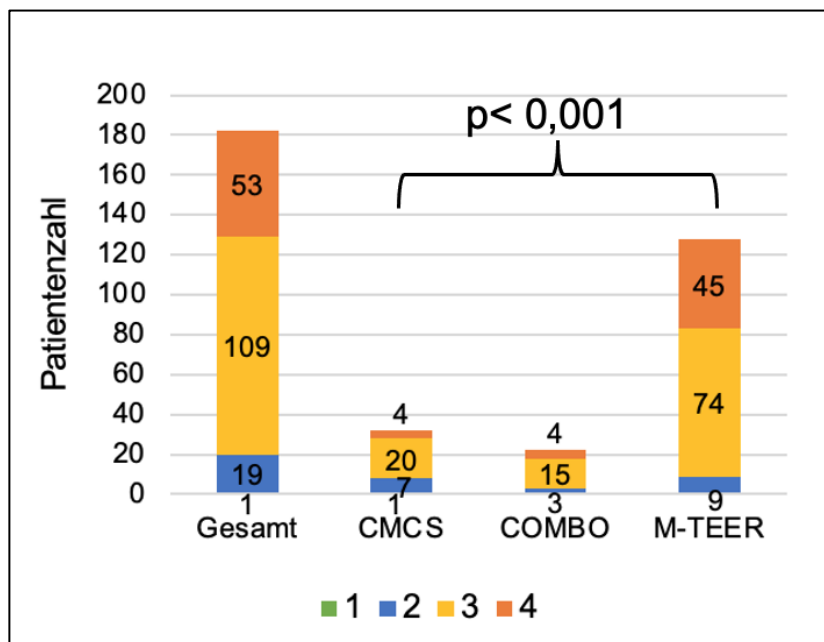


Abbildung 22: Präinterventionelle Einschätzung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifikation

Betrachtet werden: die gesamte Interventionsgruppe (Gesamt); die CMCS-Gruppe; die COMBO-Gruppe (CMCS & MitraClip) und die M-TEER-Gruppe.

Während sich bei 109 Patienten (60%) eine ischämische Genese der SMI skizzieren ließ, wiesen 73 Patienten (40%) eine nicht-ischämische Ätiologie auf (Abbildung 23).

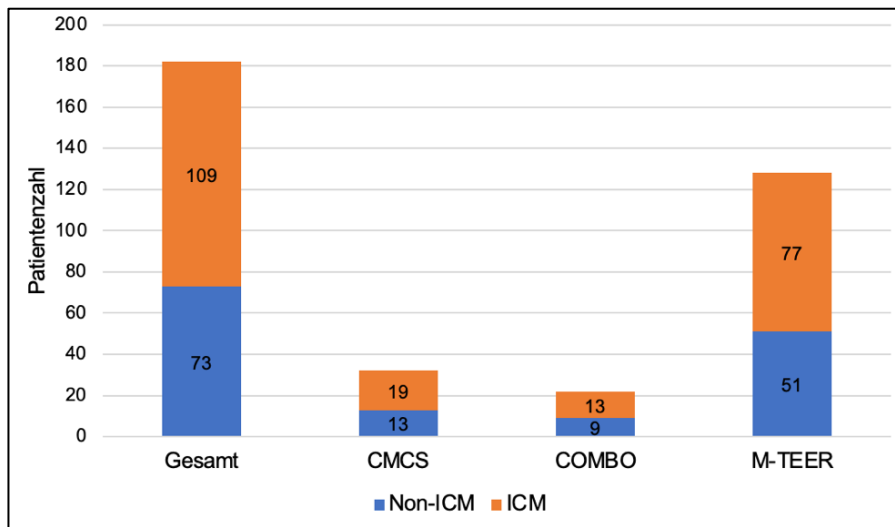


Abbildung 23: Ätiologische Einteilung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Die Einteilung erfolgte ätiologisch in eine ischämische (ICM) und eine nicht-ischämische (non-ICM) Genese der dilatativen Kardiomyopathie.

Wie in Abbildung 24 zu sehen ist, wiesen präinterventionell über alle Gruppen betrachtet 51 Patienten (32%) eine mittelgradige und 108 Patienten (68%) eine hochgradige, symptomatische Mitralklappeninsuffizienz auf (n=159). Vor Implantation fanden sich in der CMCS-Gruppe 7 Patienten (29%) mit einer mittelgradigen und 17 Patienten (71%) mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Im Vergleich zur CMCS-Gruppe (n=17 (71%, p=0,091) verzeichnete die M-TEER- Gruppe (n=84 (71%, p=0,091) denselben und die COMBO-Gruppe (n=7 (44%) einen signifikant niedrigeren Anteil hochgradiger Mitralklappeninsuffizienzen (p=0,032).

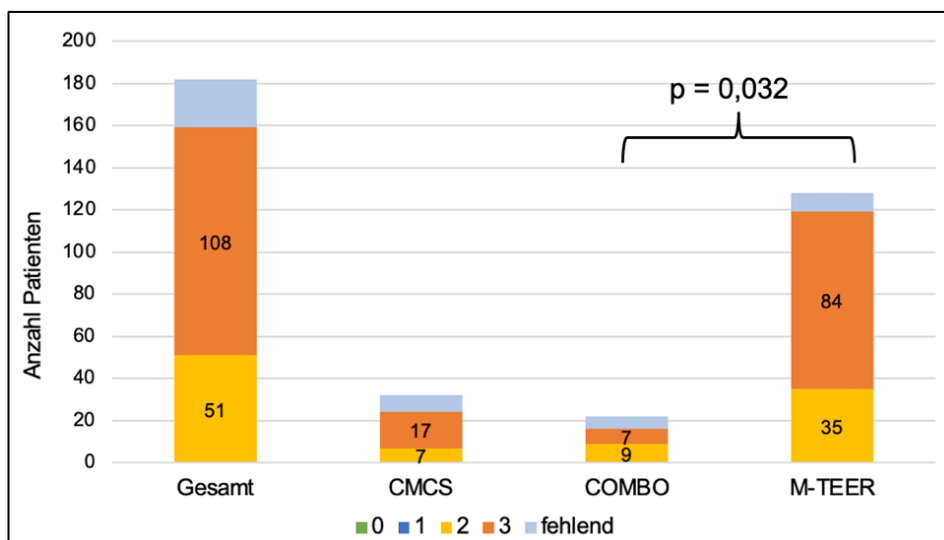


Abbildung 24: Verteilung der präinterventionellen Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz

Dargestellt ist die Verteilung der präinterventionellen Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz der Gesamtpopulation, sowie der einzelnen Interventionsgruppen.

Bei 89% der Patienten bestand präinterventionell zusätzlich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (n=136). Auffällig war hier eine signifikant höhere Zahl mittel- und vor allem höhergradiger Trikuspidalklappeninsuffizienzen in der COMBO-Gruppe (30% und 40%) gegenüber der M-TEER-Gruppe (25% und 22%), wie in Abbildung 25 veranschaulicht wird (p=0,025).

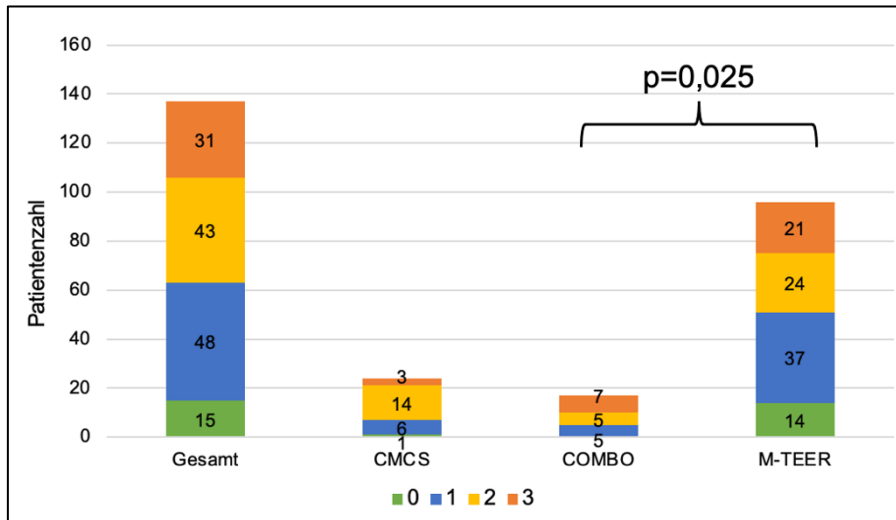


Abbildung 25: Verteilung der Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz
 Dargestellt ist die Verteilung der Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz der Gesamtpopulation (n=136), sowie der einzelnen Interventionsgruppen nach der älteren, noch gültigen Graduierung (Grad 1-3).

4.1.1 Veränderung des Schweregrades der Herzinsuffizienz

Die Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifikation zeigen Tabelle 7 und Abbildung 26.

	Prä-interventionell	Post-interventionell	30-Tage Follow-up	1-Jahres Follow-up	p-Wert
CMCS		n=32	n=17	n=5	
NYHA	3 [2,25;3]	2 [2;3] #	2 [1;2,5] ‡	2 [2;3] ††	
I	1 (3,1%)	2 (6,3%)	6 (35,3%)	0	# <0,001
II	7 (21,9%)	19 (59,4%)	7 (41,2%)	3 (60%)	‡ 0,003
III	20 (62,5%)	10 (31,3%)	4 (9,4%)	2 (40%)	†† 0,102
IV	4 (12,5%)	1 (3,1%)	0	0	
COMBO		n=22	n=13	n=4	
NYHA	3 [3;3]	3 [2;3] #	2 [1;2] ‡	2 [2;2,75] ††	
I	0	0	4 (30,8%)	0	# 0,046
II	3 (13,6%)	7 (31,8%)	8 (61,5%)	3 (75%)	‡ 0,001
III	15 (58,2%)	15 (68,2%)	1 (7,7%)	1 (25%)	†† 0,102
IV	4 (18,2%)	0	0	0	
M-TEER		n=128	n=84	n=46	
NYHA	3 [3;4]	3 [3;3] #	2 [2;3] ‡	2 [2;3] ††	
I	0	1 (0,8%)	10 (12,5%)	9 (19,6%)	# <0,001
II	9 (7,0%)	12 (9,4%)	49 (57,5%)	22 (47,8%)	‡ <0,001
III	74 (57,8%)	111 (86,7%)	20 (23,8%)	14 (30,4%)	†† <0,001
IV	45 (35,2%)	4 (3,1%)	5 (6,3%)	1 (2,2%)	

Tabelle 7: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Zeitverlauf

Dargestellt ist die Verteilung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation prä- und postinterventionell (inklusive 30-Tage- und 1-Jahres Follow-up) aufgeteilt nach Interventionsgruppen. Die Signifikanzanalyse (#, ‡, und ††) erfolgte jeweils versus den präinterventionellen Datensatz.

Die CMCS-Gruppe wies sowohl postinterventionell (3 [2,25;3] versus 2 [2;3], $p < 0,001$) als auch im 30-Tage Follow-up (3 [2,25;3] versus 2 [1;2,5], $p = 0,003$) eine signifikante Reduktion des Schweregrades der Herzinsuffizienz auf. Ein Jahr postinterventionell zeigte sich bei stabilem Median eine Verschlechterung ($n=5$, 2 [2;3]). Die COMBO-Gruppe zeigte ebenfalls postinterventionell (3 [3;3] versus 2 [2;3], $p = 0,046$) und im 30-Tage Follow-up (3 [3;3] versus 2 [1;2], $p = 0,001$) eine signifikante Reduktion der NYHA, die sich zum Ein-Jahres Follow-up nicht mehr registrieren ließ ($n=4$, 3 [3;3] versus 2 [2;2,75], $p < 0,102$). Die M-TEER-Gruppe verzeichnete zu allen drei Zeitpunkten eine signifikante, anhaltende Reduzierung des Schweregrades der Herzinsuffizienz (postinterventionell: $n=128$, 3 [3;4] versus 3 [3;3], $p < 0,001$; 30-Tage: $n=84$, 3 [3;4] versus 2 [2;3], $p < 0,001$; 1-Jahr: $n=46$, 3 [3;4] versus 2 [2;3], $p < 0,001$).

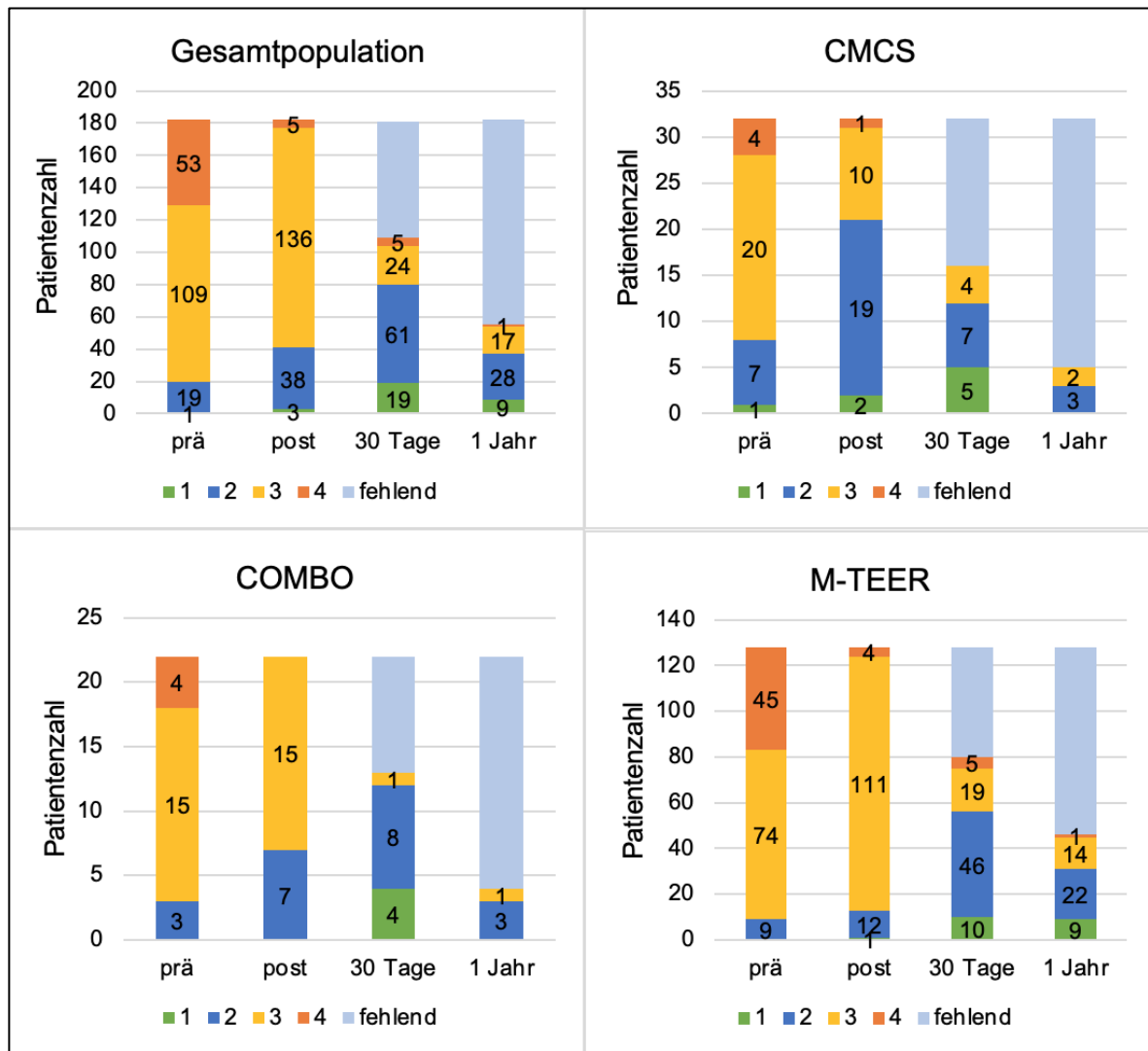


Abbildung 26: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Zeitverlauf

Dargestellt ist die Verteilung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation prä- und postinterventionell (inklusive 30-Tage- und 1-Jahres Follow-up) aufgeteilt nach Interventionsgruppen.

Betrachtet man die Interventionsgruppen nebeneinander (Tabelle 8 und Abbildung 27) zeichneten sich bereits präinterventionell signifikant weniger Fälle einer höhergradigen NYHA-Klassifikation in der CMCS-Gruppe im Vergleich zur M-TEER-Gruppe ab (3 [2,25; 3] versus 3 [3;4], $p=0,001$). Postinterventionell waren in der CMCS-Gruppe signifikant weniger Patienten von einer höhergradigen Herzinsuffizienz betroffen als in der COMBO-Gruppe (2 [2; 3] versus 3 [2; 3], $p=0,019$) und der M-TEER-Gruppe (2 [2; 3] versus 3 [3; 3], $p<0,001$). Die M-TEER-Gruppe zeigte hier unter den drei Gruppen die höchste NYHA-Klassifizierung, allerdings hatte sie auch bereits präinterventionell mehr höhergradig herzinsuffiziente Patienten vorzuweisen als die beiden anderen Gruppen.

Ergebnisse

	Gesamt	CMCS	COMBO	M-TEER	p-Wert
Präinterventionell	n=182	n=32	n=22	n=128	
NYHA	3 [3;4]	3 [2,25; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 4] ^{‡§}	
I	1 (0,5%)	1 (3,1%)	0	0	0,002
II	19 (10,5%)	7 (21,9%)	3 (13,6%)	9 (7,0%)	[‡] 0,001
III	109 (60 %)	20 (62,5%)	15 (58,2%)	74 (57,8%)	[§] 0,084
IV	53 (29%)	4 (12,5%)	4 (18,2,6%)	45 (35,2%)	
Postinterventionell	n=182	n=32	n=22	n=128	p-Wert
NYHA	3 [3;3]	2 [2; 3]	3 [2; 3] [†]	3 [3; 3] ^{‡§}	
I	3 (2%)	2 (6,3%)	0	1 (0,8%)	< 0,001
II	38 (20%)	19 (59,4%)	7 (31,8%)	12 (9,4%)	[†] 0,019
III	136 (75%)	10 (31,3%)	15 (68,2%)	111 86,7%)	[‡] < 0,001
IV	5 (3%)	1 (3,1%)	0	4 (3,1%)	[§] 0,006
30-Tage Follow-up	n=114	n=17	n=13	n=84	
NYHA	2 [2;3]	2 [1; 2,5]	2 [1; 2]	2 [2; 3] ^{‡§}	
I	20 (18%)	6 (35%)	4 (30,8%)	10 (12%)	0,038
II	61 (56%)	7 (41%)	8 61,5%)	49 (58%)	[‡] 0,084
III	25 (22 %)	4 (9%)	1 (7,7%)	20 (24%)	[§] 0,030
IV	5 (5%)	0	0	5 (6%)	
1-Jahres Follow-up	n=55	n=5	n=4	n=46	p-Wert
NYHA	2 [2;3]	2 [2; 3]	2 [2; 2,75]	2 [2; 3]	
I	9 (16,4%)	0	0	9 (19,6%)	
II	28 (51%)	3 (60%)	3 (75%)	22 (47,8%)	0,752
III	17 (31 %)	2 (40%)	1 (25%)	14 (30,4%)	
IV	1 (2%)	0	0	1 (2,2%)	

Tabelle 8: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Gruppenvergleich

Dargestellt ist die Verteilung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation zu verschiedenen Zeitpunkten (prä-, postinterventionell, 30-Tage- und Ein-Jahres Follow-up), jeweils aufgeteilt nach Interventionsgruppen. Die Post-Hoc Signifikanzanalyse: [‡] und [†] ist jeweils versus CMCS und [§] versus COMBO angegeben.

Zum 30-Tage Follow-up traten in der M-TEER-Gruppe weiterhin mehr Fälle mittel- bis höhergradiger symptomatischer Herzinsuffizienzen auf als in der CMCS-Gruppe (2 [2; 3] versus 2 [1; 2,5], $p=0,084$) und sogar signifikant mehr als in der COMBO- Gruppe (2 [2; 3] versus 2 [1; 2], $p=0,030$), wengleich sich die präinterventionellen Ausgangswerte deutlich verbessert hatten. Im Ein-Jahres Follow-up imponierte nunmehr kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen. Der Median der NYHA lag über alle Gruppen betrachtet bei 2 [2; 3], wobei die CMCS- und die COMBO-Gruppe eine deutlich geringer Stichprobenzahl vorzuweisen hatte ($n=5$ und $n=4$).

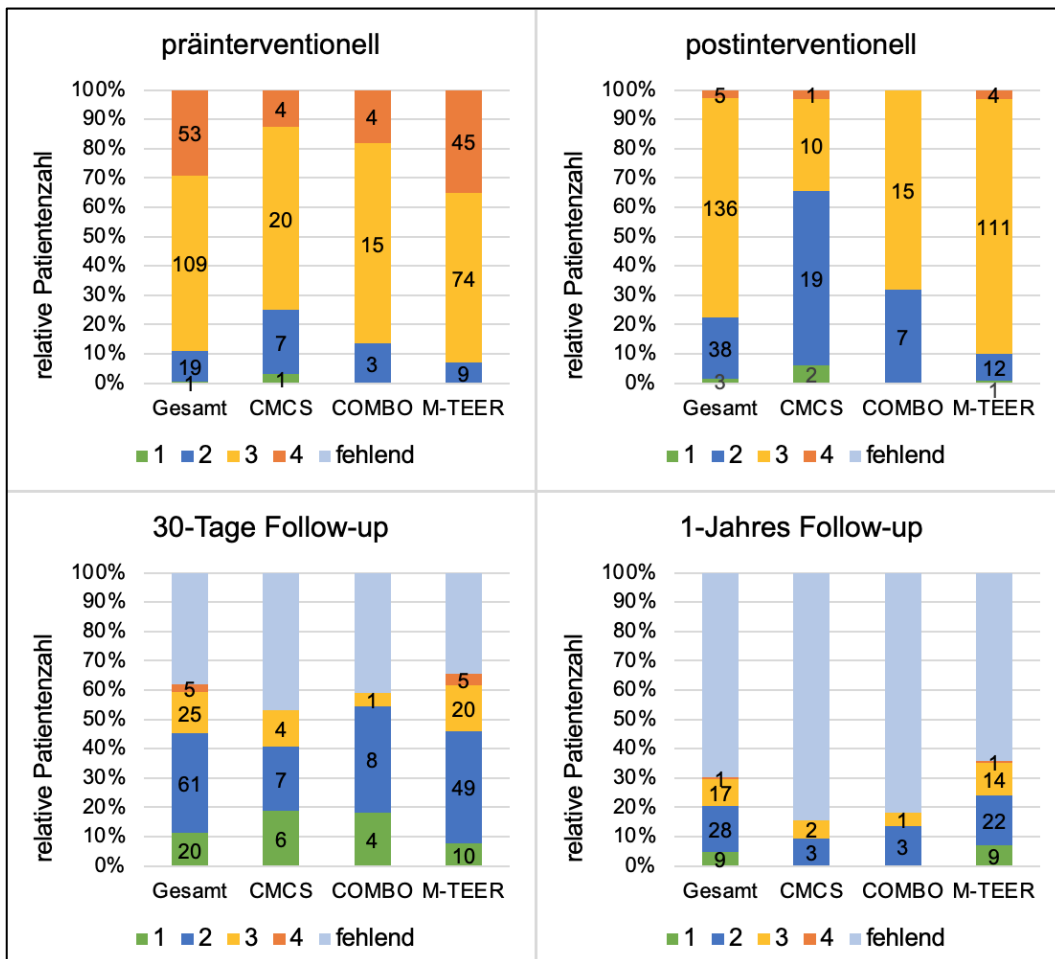


Abbildung 27: Veränderung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation im Gruppenvergleich

Dargestellt ist die Verteilung des Schweregrades der chronischen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation zu verschiedenen Zeitpunkten (prä-, postinterventionell, 30-Tage- und Ein-Jahres Follow-up), der Interventionsgruppen nebeneinander.

4.1.2 Peri- und postinterventionelle Veränderung des BNP

Zur Evaluation einer möglichen Verbesserung einer bestehenden kardialen Volumenbelastung wurde das BNP als laborchemischer Parameter herangezogen. Die Grenzwerte und eine detaillierte Ausführung befinden sich in Abschnitt 3.3.4. In der hier folgenden Tabelle 9 und in Abbildung 28 ist der zeitliche Verlauf der Veränderung des BNP, jeweils nach Interventionsgruppe separiert, dargestellt. In der CMCS-Gruppe war eine signifikante Reduktion des BNP von prä- zu postinterventionell zu verzeichnen ($n=14$, $363,5\text{ng/l}$ [226; 590] versus 317ng/l [198; 1413], $p=0,017$). Das Ein-Jahres Follow-up zeigte ebenfalls eine Verminderung des BNP im Vergleich zur Basismessung ($n=7$, 257ng/l [165; 757]). Die COMBO-Gruppe zeigte im zeitlichen Verlauf keine signifikante Änderung des BNP. In der M-TEER-Gruppe war im Ein-Jahres Follow-up eine signifikante Verbesserung des BNP zu sehen ($n=34$, $494,5\text{ng/l}$ [278; 1085] versus $308,5\text{ng/l}$ [184; 489], $p=0,008$).

Ergebnisse

	Prä-interventionell	Post-interventionell	30-Tage Follow-up	1-Jahres Follow-up	p-Wert
CMCS		n=14	n=12	n=7	
BNP [ng/l]	363,5 [226; 590]	315 [#] [129; 414]	418,5 [‡] [115; 1411]	257 ^{‡‡} [165; 757]	[#] 0,017 [‡] 0,583 ^{‡‡} 0,866
COMBO		n=14	n=12	n=6	
BNP [ng/l]	258,5 [190; 539]	317 [#] [198; 1413]	274,5 [‡] [198; 882]	491 ^{‡‡} [214; 667]	[#] 0,414 [‡] 0,158 ^{‡‡} 0,686
M-TEER		n=102	n=65	n=34	
BNP [ng/l]	494,5 [278; 1085]	526 [#] [307; 1039]	502 [‡] [297; 970]	308,5 ^{‡‡} [184; 489]	[#] 0,386 [‡] 0,262 ^{‡‡} 0,008

Tabelle 9: Veränderung des BNP im Zeitverlauf

Dargestellt sind die BNP-Werte der einzelnen Interventionsgruppen im Zeitverlauf. Die Signifikanzanalyse ([#], [‡], und ^{‡‡}) erfolgte jeweils versus den präinterventionellen Datensatz.

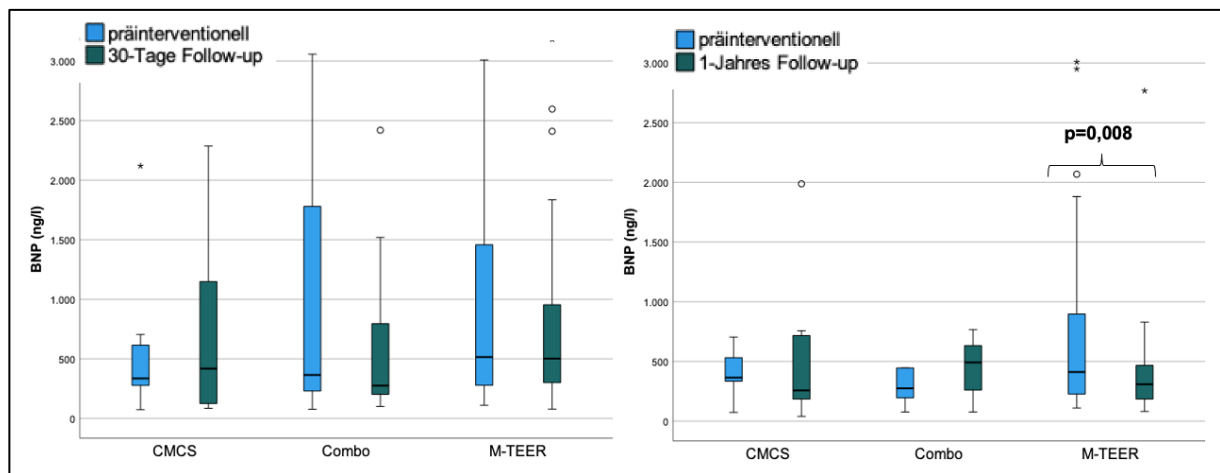


Abbildung 28: Veränderung des BNP im Zeitverlauf

Dargestellt ist die Veränderung des BNP der einzelnen Interventionsgruppen von präinterventionell bis zum 30-Tage (links) und zum 1-Jahres Follow-up (rechts).

In der Betrachtung der Interventionsgruppen untereinander (Tabelle 10) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu den genannten Zeitpunkten gesehen.

	Gesamt	CMCS	COMBO	M-TEER	p-Wert
Präinterventionell	n=155	n=18	n=19	n=111	
BNP [ng/l]	484 [267; 1082]	364 [207; 726]	283 [195; 1211]	484 [272; 1081]	0,131
Postinterventionell	n=149	n=22	n=16	n=111	
BNP [ng/l]	506 [271; 1002]	359 [134; 778]	471 [210; 1296]	521 [307; 1030]	0,177
30-Tage Follow-up	n=105	n=17	n=14	n=74	
BNP [ng/l]	470 [272; 953]	389 [127; 687]	387 [205; 1119]	497 [293; 953]	0,348
1-Jahres Follow-up	n=58	n=11	n=7	n=40	
BNP [ng/l]	289 [179; 574]	204 [121; 678]	509 [260; 767]	300 [185; 467]	0,277

Tabelle 10: Veränderung des BNP im Gruppenvergleich

Dargestellt sind die BNP-Werte der Interventionsgruppen nebeneinander zu verschiedenen Zeitpunkten.

4.1.3 Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke

Die 6-Minuten-Gehstrecke, erfasst zur Messung einer möglichen Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, ist in der folgenden Tabelle 11 dargestellt.

	Prä-interventionell	Post-interventionell	30-Tage Follow-up	1-Jahres Follow-up	p-Wert
CMCS		n=6	n=7	n=2	
6-Minuten-Gehtest [m]	347 [309; 434]	347 [#] [323; 413]	350 [‡] [230; 400]	464 ^{##} [321; 394]	[#] 0,833 [‡] 0,612 ^{##} 0,180
COMBO		n=7	n=7	n=3	
6-Minuten-Gehtest [m]	375 [250; 500]	285 [#] [250; 485]	409 [‡] [310; 450]	408 ^{##} [280; 410]	[#] 0,043 [‡] 0,293 ^{##} 1,000
M-TEER		n=4	n=4	n=3	
6-Minuten-Gehtest [m]	337,5 [299; 425]	337,5 [#] [263; 403]	363 [‡] [275; 443]	425 ^{##} [340; 490]	[#] 0,180 [‡] 0,109 ^{##} 0,109

Tabelle 11: Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest im Zeitverlauf

Dargestellt ist die Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest der Interventionsgruppen im Zeitverlauf. Die Signifikanzanalyse ([#], [‡], und ^{##}) erfolgte jeweils versus den präinterventionellen Datensatz.

Die drei Interventionsgruppen konnten jeweils numerisch eine leichte Verbesserung der Leistung im 6-Minuten-Gehtest bis zum Ein-Jahres Follow-up verzeichnen, bei einer allerdings niedrigen Fallzahl. Signifikant war im Vergleich zur Basismessung der Abfall der Gehstrecke in der COMBO-Gruppe zum 30dFU (375m [250; 500] versus 285m [250; 485], p=0,043).

Im Gruppenvergleich (Tabelle 12) konnte in den drei Gruppen bei ähnlichen präinterventionellen Werten im Ein-Jahres Follow-up leichte Steigerungen der Gehstrecke registriert werden.

	Gesamt	CMCS	COMBO	M-TEER	p-Wert
Präinterventionell	n=30	n=11	n=10	n=9	
6-Minuten-Gehtest [m]	325 [272,5; 402]	323 [290; 405]	302,5 [261; 463]	350 [271; 381]	0,998
Postinterventionell	n=34	n=12	n=10	n=13	
6-Minuten-Gehtest [m]	339 [250; 403]	379 [331; 430]	302,5 [261; 463]	251 [‡] [238; 351]	0,060 [‡] 0,110
30-Tage Follow-up	n=53	n=11	n=10	n=32	
6-Minuten-Gehtest [m]	350 [262,5; 429,5]	390 [230; 466]	404,5 [238; 441]	350 [279; 400]	0,731
1-Jahres Follow-up	n=23	n=4	n=3	n=16	
6-Minuten-Gehtest [m]	380 [335; 450]	386,5 [274; 482]	408 [280; 410]	372,5 [336; 454]	0,926

Tabelle 12: Veränderung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest im Gruppenvergleich

Die Post-Hoc Signifikanzanalyse: [‡] ist versus CMCS gezeigt.

4.2 Veränderung echokardiographischer Parameter

4.2.1 Veränderung der systolischen linksventrikulären Funktion

	Prä-interventionell	30-Tage Follow-up	1-Jahres Follow-up	p-Wert
CMCS		n=12	n=12	
LVEF [%]	28,6 [17,4; 40,3]	40,1 [26,6; 54,5] †	37,7 [22; 61,7] ††	† 0,002 ‡ 0,005
LVSV_{tot} [ml]	42 [16; 54,9]	63,4 [37,5; 87,8] †	60 [43; 74,9] ††	† 0,004 ‡ 0,023
LVSV_{eff} [ml]	32,2 [27,3; 51,5]	28 [16,9; 44,2]	*	*
COMBO		n=12	n=5	
LVEF [%]	27,7 [23,5; 39,5]	18,8 [15,9; 30,2] †	22,8[9,6; 49,2]	† 0,084 *
LVSV_{tot} [ml]	54,3 [38,3; 65]	36,6 [29; 49,7] †	39,7[16; 46,9]	† 0,050 *
LVSV_{eff} [ml]	50,2 [43,1; 63,7]	42,6 [27,7; 59,7] †	*	† 0,273 *
M-TEER		n=64	n=41	
LVEF [%]	32[25,5; 41]	32,6[25,9; 43,1] †	35,8[28,5; 45,3] ††	† 0,205 ‡ 0,148
LVSV_{tot} [ml]	44,7[34; 56,7]	45,5[31,6; 60,7] †	44,4[30,6; 49] ††	† 0,841 ‡ 0,480
LVSV_{eff} [ml]	46,1[25,7; 65,4]	45,7[29,4; 57,7] †	46,4 [37,7; 53,5] ††	† 0,241 ‡ 0,875

Tabelle 13: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung der systolischen, linksventrikulären Funktion im Zeitverlauf

LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), LVOT (linksventrikulärer Ausflusstrakt), LVSV (linksventrikuläres Schlagvolumen). Die Werte sind jeweils als Median mit [25.;75. Perzentile] angegeben. Die Signifikanzanalyse (#, †, und ††) erfolgte jeweils versus den präinterventionellen Datensatz. n= Stichprobenzahl; *= kein p-Wert angegeben, da Stichprobe zu gering (n<5).

Wie in Tabelle 13 und Abbildung 29 zu sehen ist, präsentierten die Patienten der CMCS-Population sowohl im 30-Tage- als auch im Ein-Jahres Follow-up eine Verbesserung der LVEF (präinterventionell: n=12, 28,6% [17,4; 40,3] versus 30dFU: 40,1% [26,6; 54,5], p=0,002; sowie versus 1YFU: 37,7% [22; 61,7], p=0,005) und des totalen Schlagvolumens (präinterventionell: n=12, 42ml [16; 54,9] versus 30dFU: 63,4ml [37,5; 87,8], p=0,004; sowie versus 1YFU: 60ml [43; 74,9], p=0,023).

Dahingegen wies die COMBO-Gruppe zu beiden postinterventionellen Beobachtungszeitpunkten numerisch eine tendenzielle Aggravation der bereits präinterventionell niedrigen LVEF (n=12, 27,7% [23,5; 39,5] versus 30-Tage: 18,8% [15,9; 30,2], p=0,084, sowie Ein-Jahr: n=5, 22,8% [9,6; 49,2]) und des totalen Schlagvolumens auf (n=12, 54,3ml [38,3; 65] versus 30-Tage: 36,6ml [29; 49,7], p=0,050; sowie versus Ein-Jahr: n=5, 39,7ml [16; 46,9]).

In der M-TEER-Population konnte keine Veränderung der linksventrikulären Funktion detektiert werden.

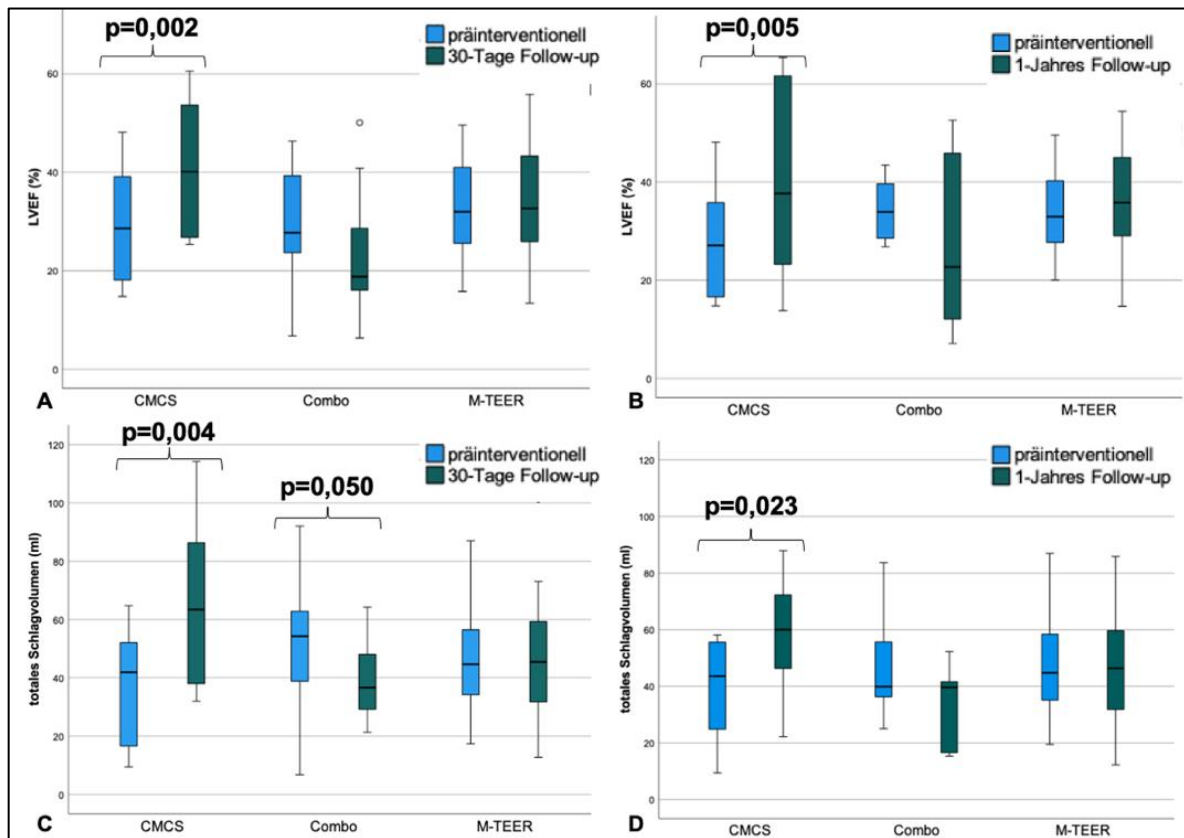


Abbildung 29: Veränderung der LVEF und des totalen Schlagvolumens

Dargestellt ist die Veränderung der LVEF von präinterventionell zum 30-Tage Follow-up (A), sowie zu einem Jahr (B). Darunter ist die Veränderung des totalen Schlagvolumens von präinterventionell zum 30-Tage Follow-up (C) und zum 1-Jahres Follow-up (D) abgebildet.

Die Gesamtpopulation wies zum Interventionszeitpunkt im Median eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 29,7% [25,9; 41,8] auf, wobei sie in der COMBO- und der CMCS-Gruppe am niedrigsten (27,7% [22,7; 40,4]; 26,5% [16,2; 36,7]) und in der M-TEER-Gruppe am höchsten war (30,6% [25,50; 41,8]). Dies entsprach einer mittel- bis hochgradig reduzierten Auswurfleistung. In der Betrachtung der Interventionsgruppen nebeneinander (Tabelle 14) verzeichnete die COMBO-Gruppe im 30-Tage Follow-up eine stärker eingeschränkte Ejektionsfraktion als die CMCS- und die M-TEER-Population (LVEF COMBO 18,8% [15,6; 38,6] versus LVEF CMCS 33,8% [26,4; 52,2], $p=0,008$; sowie versus LVEF M-TEER 32,4% [25,8; 43,1], $p=0,006$). Zudem war das totale Schlagvolumen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ebenfalls reduziert (COMBO: 32,5ml [27,5; 48,7] versus CMCS: 61,4ml [37; 89,2], $p=0,003$; sowie versus M-TEER: 45,33ml [31,1; 57,9]).

Im Ein-Jahres Follow-up hatte die M-TEER- Population das größte effektive Vorwärtsschlagvolumen (46,4ml [37,7; 53,5] versus CMCS: 24,9ml [19; 113,6], $p=0,039$; sowie versus COMBO: 22,6ml [16,7; 22,3], $p=0,023$), während die linksventrikulären Volumina vergleichbar waren.

Ergebnisse

	Gesamt	CMCS	COMBO	M-TEER	p-Wert
Präinterventionell	n=102	n=23	n=14	n=102	
LVEF [%]	29,7[25,9; 41,8]	26,5[16,2; 36,7]	27,7[22,7; 40,4]	30,6[25,5;41,8] ‡	0,039 ‡ 0,015
LVSV_{tot} [ml]	42,6[32; 56]	42,5[25,2; 56,5]	50,9[34,8; 60,7]	42[32,8; 55,4]	0,530
LVSV_{eff} [ml]	39[28,2; 51,7]	32,2[27,3;51,5]	50[40,8; 59,3]	37,3[27,4;51,8]	0,295
	n=159	n=23	n=15	n=102	
LVEDD [mm]	57,7[52,3;64,3]	56[51,83;66,67]	61,5[57,6;69,5]	56,7[51,8;63,5]	0,155
LVEDS [mm]	50,7[44; 58,7]	49,7[45,2; 57,5]	58[49,5; 63,5] †	50,3[43,7;57,7]	0,089 † 0,130
LVEDV BP [ml]	135,2[98; 183]	138,7[105,7;193]	176,6[99,7;231,7]	127,3[97,2;176,3]	0,147
LVEDV-Index [ml/m²]	72,2[55,1; 93]	81[67,2; 97,8]	104,1[70,3; 131]	68,7[51,9;87,9] ‡§	0,018 ‡ 0,067 § 0,018
LVESV BP [ml]	88,9[61,7;135,4]	96,3[76,4;154,7]	102,7[72,1;184,3]	86,3[61,2; 130]	0,103
LVESV-Index [ml/m²]	47[36,5; 68,4]	55,5[44,5; 81,8]	67,7[43,8; 107,6]	42,8[34,5;63,5] ‡§	0,026 ‡ 0,048 § 0,037
30-Tage Follow-up	n=69	n=15	n=16	n=69	
LVEF [%]	32[25,8; 43,1]	33,8[26,4; 52,2]	18,8[15,6; 38,6] †	32,4[25,8; 43,1] §	0,007 † 0,008 § 0,006
LVSV_{tot} [ml]	44,4[31,1; 57,9]	61,4[37; 89,2]	32,5[27,5; 48,7] †	45,33[31,1;57,9]‡	0,006 † 0,003 ‡ 0,023
LVSV_{eff} [ml]	34,3[26,6; 54,4]	28[16,9; 44,2]	29[20,6; 54,4]	45,56[27,8; 56,9]	0,264
1-Jahres Follow-up	n=43	n=14	n=7	n=43	
LVEF [%]	36[29; 45]	37,7[20,3; 61,6]	26,4[12,1; 45,9]	36,9[29; 45]	0,471
LVSV_{tot} [ml]	46,5[30,8; 60]	55,2[32,3; 69,7]	40,3[16,6; 52,3]	46,4[30,4; 59,7]	0,247
LVSV_{eff} [ml]	41,3[26,8; 49,6]	24,9[19; 113,6]	22,6[16,7; 22,3]	46,4 [37,7;53,5] ‡	0,020 ‡ 0,039

Tabelle 14: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung der systolischen, linksventrikulären Funktion im Gruppenvergleich

BP (biplan), LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser), LVEDV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen), LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser), LVESV (linksventrikuläres endsystolisches Volumen), LVOT (linksventrikulärer Ausflusstrakt), LVSV (linksventrikuläres Schlagvolumen), Index (indexiert auf die Körperoberfläche). Die Werte sind jeweils als Median mit [25.;75. Perzentile] angegeben. Die Post-hoc Signifikanzanalyse (†, ‡) erfolgte jeweils versus die CMCS-Gruppe und (§) gegen die COMBO-Gruppe. n= Stichprobenzahl.

4.2.2 Veränderung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz

Zur Evaluation der Veränderung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz wurden (semi-) quantitative echokardiographische Parameter wie die VC, die EROA und das Regurgitationsvolumen erhoben. Diese sind in Tabelle 15 angegeben.

	Prä-interventionell	30-Tage Follow-up	1-Jahres Follow-up	p-Wert
CMCS		n=17	n=12	
MI-Graduierung	3 [2;3]	2 [1;2] ‡	2 [1;2,75] ††	
0	0	3 (17%)	2 (17%)	‡ 0,002
I	0	4 (25%)	2 (17%)	†† 0,058
II	5 (31%)	7 (41%)	5 (41%)	
III	11 (69%)	3 (17%)	3 (25%)	
VC 3CV [cm]	0,72 [0,65; 0,78]	0,36 [0,2; 0,53] ‡	0,47 [0,19; 0,68] ††	‡ < 0,001 †† 0,041
VC 2CV [cm]	0,73 [0,58; 0,89]	0,47 [0,21; 0,8] ‡	0,46 [0,26; 0,71] ††	‡ 0,234 †† 0,388
VC biplan [cm]	0,74 [0,6;0,86]	0,46 [0,22; 0,8] ‡	0,5 [0,23;0,72] ††	‡ 0,053 †† 0,099
		n=5	n=4	
EROA [cm²]	0,25 [0,19; 0,34]	0,11 [0,08; 0,2] ‡	0,15 [0,11;0,27] ††	‡ 0,345* †† *
Vol_{MI} [ml]	39,7 [28,9; 45]	15 [11,2; 27,8] ‡	23 [18,4;38,4] ††	‡ 0,500* †† *
RF [%]	78 [46; 174]	25 [20; 100] ‡	* ††	‡ 0,465* †† *
COMBO		n=15	n=7	
MI-Graduierung	3 [2;3]	1,5 [1;2] ‡	2 [1;3] ††	
0	0	1 (7%)	0	‡ 0,005
I	0	7 (47%)	3 (43%)	†† 0,102
II	9 (60%)	5 (33%)	2 (29%)	
III	6 (40%)	2 (13%)	2 (29%)	
VC 3CV [cm]	0,6 [0,45; 0,9]	0,3 [0,2; 0,46] ‡	0,59 [0,17; 0,96] ††	‡ 0,003 †† 0,237
VC 2CV [cm]	1 [0,54; 1,34]	0,47 [0,26; 0,68] ‡	0,71 [0,46; 1,0] ††	‡ 0,005 †† 0,128
VC biplan [cm]	0,78 [0,49;1,17]	0,39 [0,25; 0,6] ‡	0,53 [0,27; 0,88] ††	‡ 0,003 †† 0,128
		n=2	n=1	
EROA [cm²]	0,26 [0,15; 0,42]	0,48 [0,12;0,6] ‡	* ††	‡ * †† *
Vol_{MI} [ml]	38,1 [22,2; 64,4]	23,9 [5,7; 31,1] ‡	* ††	‡ * †† *
RF [%]	56 [32; 150]	109 [23; 143] ‡	* ††	‡ * †† *

	Prä-interventionell	30-Tage Follow-up	1-Jahres Follow-up	p-Wert
M-TEER		n=82	n=46	
MI-Graduierung	3 [2;3]	1 [1;2] ‡	1 [1;2] ††	‡ < 0,001 †† < 0,001
0	0	11 (13%)	8 (17%)	
I	0	36 (44%)	23 (50%)	
II	25 (30,5%)	30 (37%)	13 (28%)	
III	57 (69,5%)	4 (5%)	2 (4%)	
VC 3CV [cm]	0,61 [0,47; 0,81]	0,28 [0,16;0,44] ‡	0,24 [0,9; 0,38] ††	‡ < 0,001 †† < 0,001
VC 2CV [cm]	0,76 [0,56; 0,94]	0,38 [0,17;0,58] ‡	0,3 [0,82; 0,42] ††	‡ < 0,001 †† < 0,001
VC biplan [cm]	0,71 [0,55; 0,89]	0,34 [0,17;0,54] ‡	0,24 [0,14;0,43] ††	‡ < 0,001 †† < 0,001
		n=19	n=13	
EROA [cm²]	0,22 [0,14; 0,35]	0,11[0,05; 0,16] ‡	0,08 [0; 0,11] ††	‡ < 0,001 †† 0,002
Vol_{MI} [ml]	34,3 [19,6; 50,8]	14,1 [6,3; 20,9] ‡	13,5 [0; 18,7] ††	‡ 0,010 †† < 0,001
RF [%]	75 [49; 131]	41 [6; 57] ‡	28 [0; 56] ††	‡ 0,007 †† 0,006

Tabelle 15: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz im Zeitverlauf

Gegenüber gestellt sind die Schweregrade der MI prä-, sowie 30 Tage- und 1 Jahr postinterventionell, nach Interventionsgruppen aufgeteilt. 3CV (3-Kammerblick), 2CV (2-Kammerblick), EROA (effektive Regurgitationsöffnungsfläche), MI-Graduierung (Schweregradeinteilung der Mitralklappenregurgitation, RF (Regurgitationsfraktion), VC (Vena contracta), Vol_{MI} (Regurgitationsvolumen). Die Werte sind jeweils als Median mit [25.;75. Perzentile] angegeben. Die Signifikanzanalyse (#, ‡, und ††) erfolgte jeweils versus den präinterventionellen Datensatz. n= Stichprobenzahl; * = kein p-Wert angegeben da Stichprobe zu gering (n<5).

Die CMCS-Kohorte wies im 30-Tage Follow-up eine signifikante Reduktion des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz auf (n=17, präinterventionell: MI 3 [2;3] versus 30dFU: MI 2 [1;2], p=0,002) (Abbildung 30 und 31), die sich allerdings nicht bis zum Ein-Jahres Follow-up stabilisieren konnte.

Zum 30-Tage Follow-up zeigte sich in der COMBO-Gruppe eine deutliche Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz (n=15, 3 [2;3] präinterventionell versus 1,5 [1;2] 30dFU, p=0,005), die sich aber ebenfalls nicht bis zum Ein-Jahres Follow-up (n=7, 2 [1;3] 1YFU) erhalten ließ. In der M-TEER-Population konnte eine Verbesserung im 30-Tage- (n=82, präinterventionell: MI 3 [2;3] versus 30dFU: MI 1 [1;2], p<0,001) und auch im Ein-Jahres Follow-up nachgewiesen werden (n=46, präinterventionell: MI 3 [2;3] versus 1YFU: MI 1 [1;2], p<0,001).

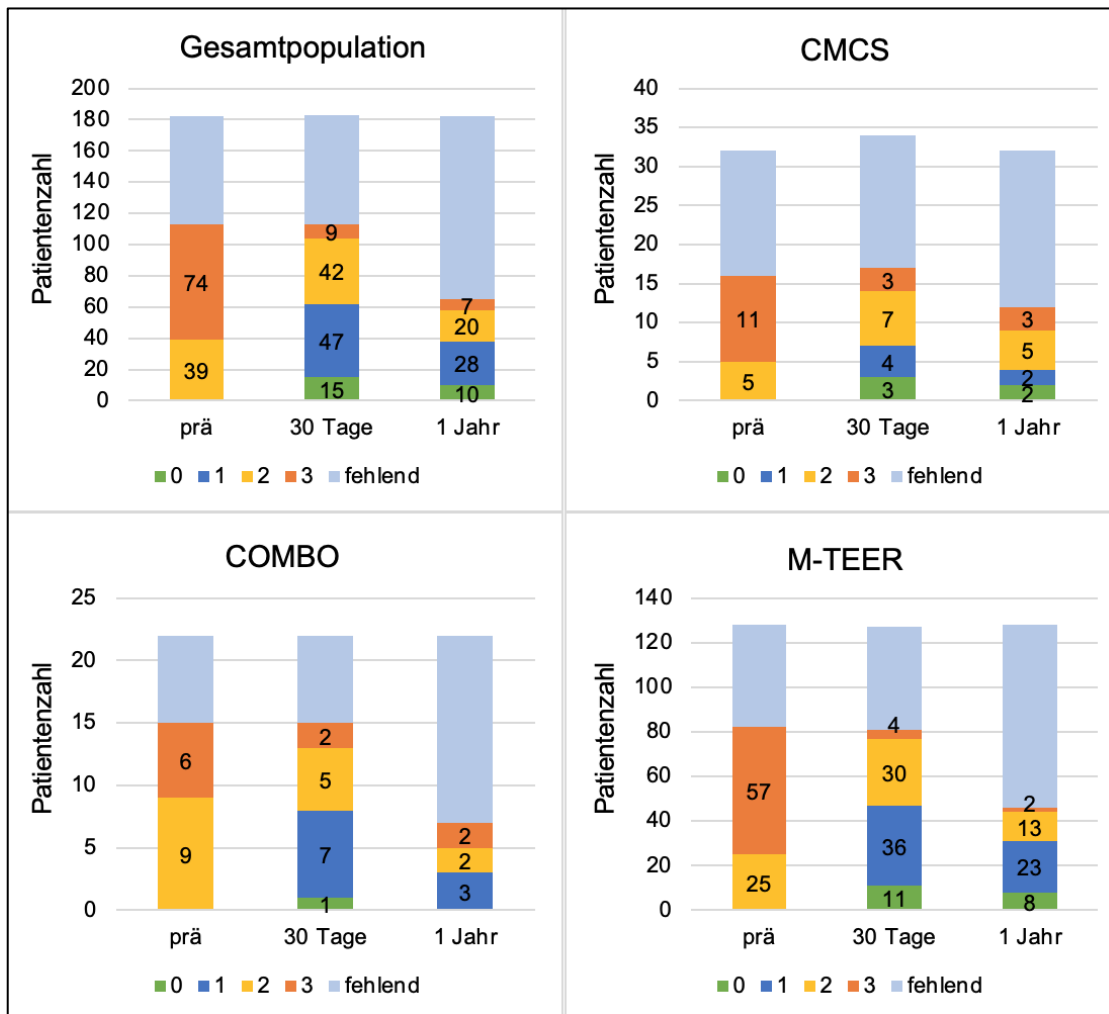


Abbildung 30: Veränderung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz im Zeitverlauf

Dargestellt ist die Verteilung (absolute Zahl) des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz (Grad 0-3), der Interventionsgruppen, sowie der Gesamtpopulation im Zeitverlauf (präinterventionell, 30-Tage Follow-up, 1-Jahres Follow-up).

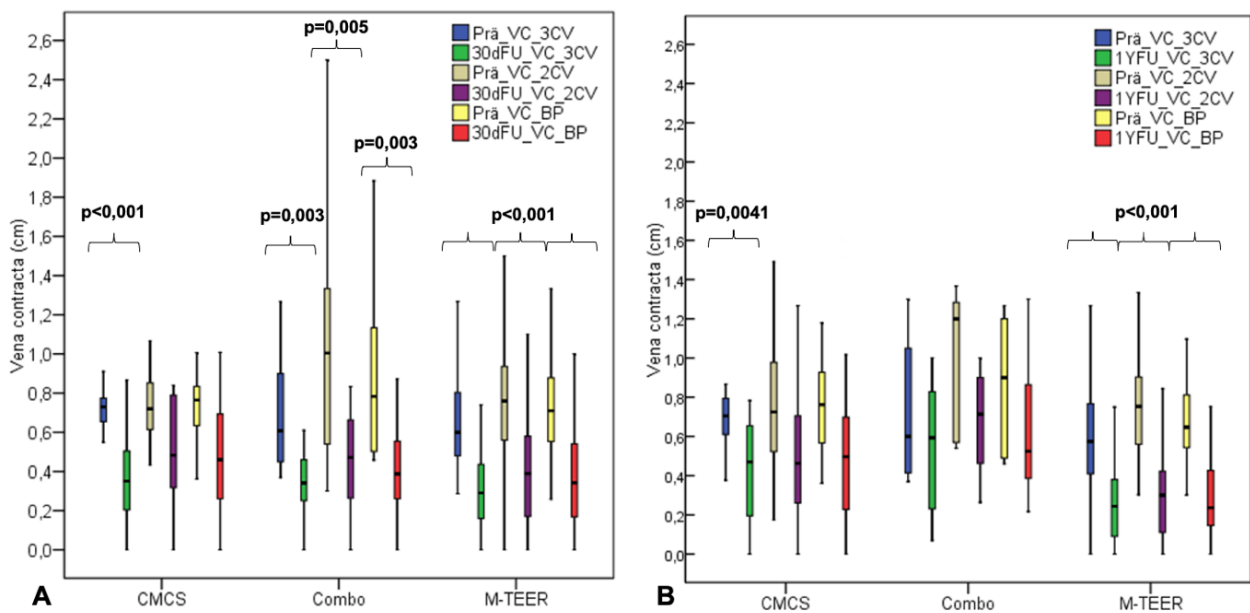


Abbildung 31: Veränderung der Vena contracta im Zeitverlauf

Bild A+B: Veränderung der Vena contracta (VC) von präinterventionell zum 30-Tage- (A) und zum 1-Jahres Follow-up (B). 3CV (3-Kammerblick), 2CV (2-Kammerblick), BP (biplan).

Ergebnisse

Die Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz (Tabelle 16) war in den drei Interventionsgruppen zum 30-Tage- und zu 1-Jahres Follow-up vergleichbar.

	Gesamt	CMCS	COMBO	M-TEER	p-Wert
Prä-interventionell	n=159	n=24	n=16	n=119	
MI-Graduierung	3 [2;3]	3 [2,5;3]	3 [2;3] †	3 [2;3] §	0,093
0	0	0	0	0	† 0,091
I	0	0	0	0	§ 0,032
II	51 (32%)	7 (29%)	9 (56%)	35 (29%)	
III	108 (68%)	17 (71%)	7 (44%)	84 (71%)	
VC 3CV [cm]	0,68 [0,5;0,8]	0,71[0,65;0,8]	0,61[0,45; 1,07]	0,66[0,5; 0,84]	0,559
VC 2CV [cm]	0,76[0,55;0,9]	0,77[0,55; 0,89]	1,0 [0,55; 1,31]	0,75[0,55; 0,9]	0,462
VC biplan [cm]	0,72[0,56;0,9]	0,77[0,6;0,9]	0,78 [0,51;1,2]	0,70 [0,55; 0,9]	0,450
	n=86	n=10	n=7	n=69	
EROA [cm²]	0,23[0,15;0,3]	0,25[0,2;0,34]	0,26[0,15;0,42]	0,22[0,14;0,35]	0,782
Vol_{MI} [ml]	36 [20; 50,4]	39,7[28,9; 45]	38,1[22,2;64,4]	34,3[19,6;50,8]	0,844
RF [%]	80 [50; 130]	78 [46; 174]	56 [32; 150]	75 [50; 130]	0,727
30-Tage Follow-up	n=118	n=19	n=17	n=82	
MI-Graduierung	1 [1;2]	2 [1;2]	1 [1; 2]	1 [1;2]	0,225
0	17 (14%)	3 (16%)	2 (12%)	12 (15%)	
I	47 (40%)	4 (21%)	7 (41%)	36 (44%)	
II	44 (37,5%)	8 (42%)	6 (35%)	30 (36%)	
III	10 (8,5%)	4 (21%)	2 (12%)	4 (5%)	
VC 3CV [cm]	0,29[0,2;0,45]	0,36[0,21; 0,61]	0,34[0,21; 0,46]	0,28[0,16; 0,44]	0,289
VC 2CV [cm]	0,41[0,19;0,64]	0,48[0,2; 0,78]	0,43[0,26; 0,56]	0,39[0,17; 0,58]	0,376
VC biplan [cm]	0,37[0,2;0,55]	0,47[0,27;0,8]	0,49[0,4; 0,7]	0,34[0,17;0,54]	0,172
	n=39	n=8	n=3	n=28	
EROA [cm²]	0,11[0,05;0,16]	0,12[0,09; 0,25]	0,24[0,15; 0,81]	0,09[0,03;0,15] ‡§	0,031 ‡ 0,079 § 0,032
Vol_{MI} [ml]	15 [7,8; 22,1]	15,9[13;37,7]	33,5[7,6;40,1]	12,5[4; 20,7]	0,181
RF [%]	40 [20; 70]	25 [18,8; 95]	85 [31; 188]	40 [6; 60]	0,322

Ergebnisse

	Gesamt	CMCS	COMBO	M-TEER	p-Wert
1-Jahres Follow-up	n=69	n=15	n=7	n=47	
MI-Graduierung	1 [1;2]	2 [1;2]	2 [1;3]	1 [1;2] †§	0,061
0	11 (16%)	3 (20%)	0	8 (17%)	‡0,062
I	29 (42%)	2 (13%)	3 (43%)	24 (51%)	§0,072
II	22 (32%)	7 (47%)	2 (29%)	13 (28%)	
III	7 (10%)	3 (20%)	2 (29%)	2 (4%)	
VC 3CV [cm]	0,28[0,1; 0,46]	0,42[0,19; 0,69]	0,59[0,17; 0,96]	0,24[0,09;0,38] †§	0,020 ‡0,027 § 0,040
VC 2CV [cm]	0,38[0,18;0,6]	0,47[0,25; 0,79]	0,71[0,46; 1,0]	0,32[0,1;0,42] †§	0,003 ‡0,038 § 0,003
VC biplan [cm]	0,29[0,17;0,51]	0,5[0,23;0,74]	0,52[0,27; 0,88]	0,23[0,15;0,43] †§	0,005 ‡0,024 § 0,007
	n=20	n=4	n=1	n=15	
EROA [cm²]	0,09[0,02;0,18]	0,15[0,11;0,27]	*	0,08 [0; 0,11] ‡	0,028 ‡ 0,027
Vol_{MI} [ml]	17,7[1,7;25,5]	23,2[18,4;38,4]	*	13,5[0; 18,7] ‡	0,041 ‡ 0,045
RF [%]	40 [1; 70]	54 [51; 94]	*	28 [0; 47] ‡	0,055 ‡0,065

Tabelle 16: Veränderung der echokardiographischen Parameter zur Charakterisierung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz im Gruppenvergleich

Gegenüber gestellt sind die Schweregrade der MI der Gesamtpopulation und der einzelnen Interventionsgruppen präinterventionell, sowie 30-Tage und 1 Jahr postinterventionell.

3CV (3-Kammerblick), 2CV (2-Kammerblick), EROA (effektive Regurgitationsöffnungsfläche), MI-Graduierung (Schweregradeinteilung der Mitralklappenregurgitation), RF (Regurgitationsfraktion), VC (Vena contracta), Vol_{MI} (Regurgitationsvolumen). Die Werte sind jeweils als Median mit [25.;75. Perzentile] angegeben. Die Post-hoc Signifikanzanalyse (†, ‡) erfolgte jeweils versus die CMCS-Gruppe und (§) gegen die COMBO-Gruppe. n= Stichprobenzahl.

4.3 Peri- und postinterventionelle Komplikationen

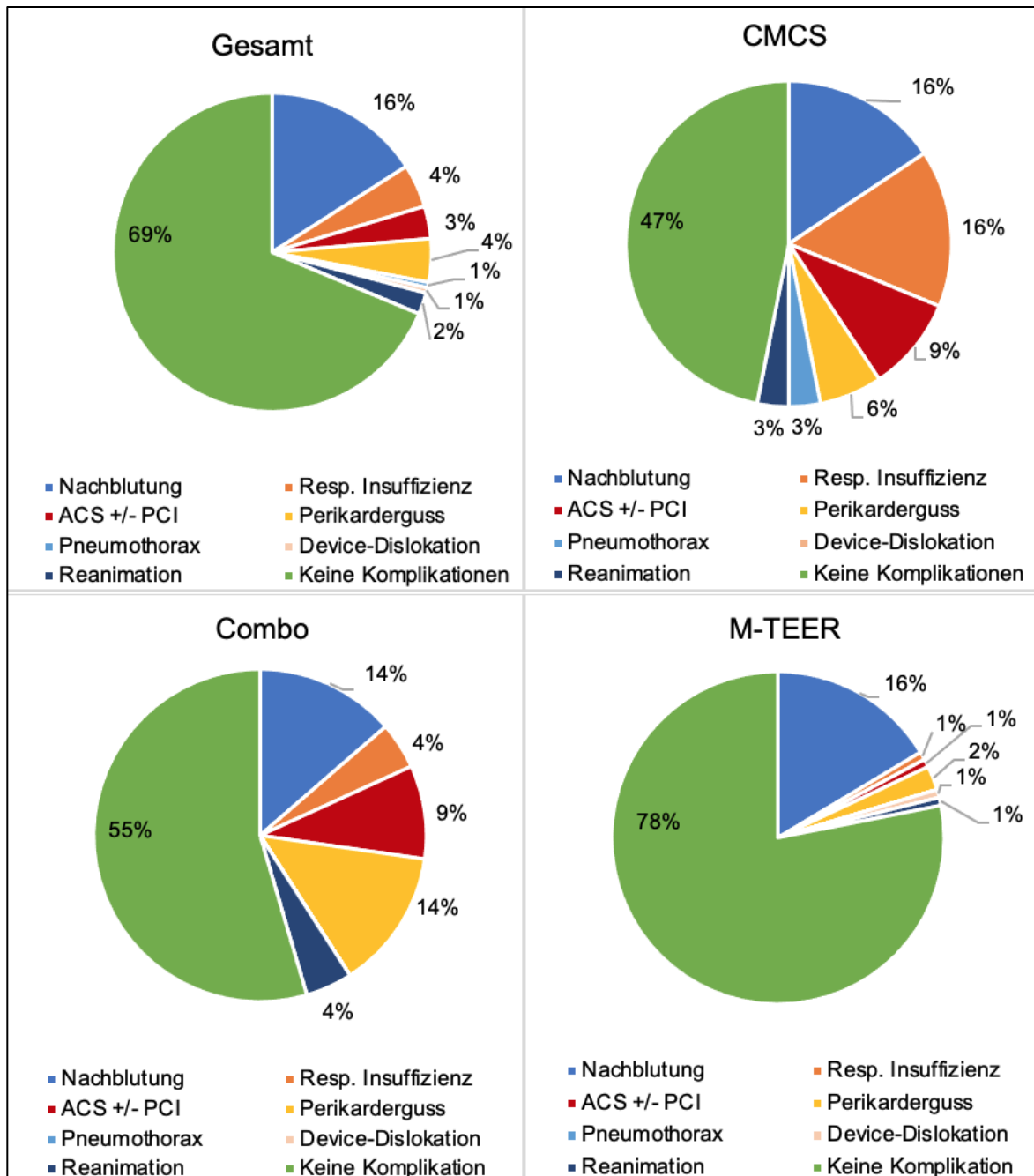


Abbildung 32: Periinterventionelle Komplikationen

Dargestellt sind die peri- und postinterventionellen Komplikationen der Gesamtpopulation und der einzelnen Interventionsgruppen. ACS (akutes Koronarsyndrom), PCI (engl. Percutaneous Coronary Intervention).

Bei 16 der 32 CMCS-Patienten (50%) traten während beziehungsweise unmittelbar nach der Implantation Komplikationen auf (Abbildung 32, Tabelle 17). Das mit 16% häufigste unerwünschte Ereignis stellten leichte, nicht Hb-Wert-relevante Nachblutungen im Bereich der Punktionsstelle der V. jugularis interna dextra dar (n=5). In drei Fällen (9%) war eine Kompression einer Koronararterie aufgetreten, die sich in zwei Fällen als hämodynamisch relevant herausstellte und eine Koronarintervention mit Koronar-Stenting nötig werden ließ. Ein Patient verstarb in Folge des Myokardinfarktes.

Zusätzlich trat bei zwei Patienten ein relevanter Perikarderguss auf, der anschließend entlastet wurde. Eine Patientin bot intraprozedural eine Asystolie dar und nach Wiedererlangen eines Spontankreislaufs eine Bradyarrhythmie im Rahmen einer Erstdiagnose eines Vorhofflimmerns, sodass sie einen passageren Schrittmacher erhielt.

In fünf Fällen war im Rahmen einer respiratorischen Insuffizienz eine längere Beatmungszeit oder sogar eine erneute Intubation notwendig. Die Genese war hier in einem Fall bei einem Pneumothorax und in vier Fällen im Rahmen der bereits präinterventionell bestehenden kardialen Dekompensation zu verorten. Ein Patient entwickelte periinterventionell eine Episode eines paroxysmalen Vorhofflimmerns.

In der M-TEER-Gruppe kam es bei 40 Patienten (22%) während beziehungsweise unmittelbar nach Interventionen zu unerwünschten Ereignissen. Die mit 16,4% (21 Fälle) häufigste Komplikation stellte die Nachblutung an der Punktionsstelle der V. femoralis dar, die in drei Fällen (2,3%) Hb-Wert-relevant war und eine Transfusion notwendig werden ließ. Daneben war postinterventionell ein „low cardiac output-Syndrom“ bei sechs Patienten zu verzeichnen. Hiervon war ein Patient intraprozedural reanimationspflichtig mit einer pulslosen elektrischen Aktivität, wobei nach 20 Sekunden der kardiopulmonalen Reanimation bereits eine Wiederkehr der Kreislauffunktion und anschließend keine bleibenden Schäden registriert wurden. Bei einem Patienten trat bei Einleitung der Narkose eine ausgeprägte Hypotonie und konsekutiv eine Asystolie auf. Der Vorfall war im Zusammenhang mit einer stark reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion im Rahmen einer zum Interventionszeitpunkt bestehenden kardialen Dekompensation zu sehen.

Daneben kam es intraprozedural in der M-TEER-Gruppe zu einer Clip-Dislokation, die einen operativen Eingriff notwendig werden ließ. Ein periinterventioneller Myokardinfarkt veranlasste eine perkutane Koronarintervention (PCI) mit Koronar-Stenting und in drei Fällen kam es zu einem hämodynamisch relevanten Perikarderguss, der entlastet werden musste.

Die COMBO-Gruppe wies als kleinste Gruppe eine periprozedurale Komplikationsrate von 45% auf. Hier wurden nicht Hb-Wert-relevante Nachblutungen an den Punktionsstellen ebenso wie punktionswürdige Perikardergüsse in jeweils drei Fällen (13,6%) registriert. Ein Patient wurde im Rahmen eines respiratorischen Versagens reintubiert und ein anderer Patient wurde intraprozedural reanimationspflichtig mit einer pulslosen ventrikulären Tachykardie. Nach Wiederkehr eines Spontankreislaufs erfolgte bei neu aufgetretenem Linksschenkelblock und einer QRS-Dauer > 140ms die Implantation eines ICD. Schließlich verstarb der Patient 2 Monate nach Intervention in stationärer Behandlung. Zwei Patienten präsentierten nach CMCS-Implantation eine nicht hämodynamisch relevante RCX-Kompression, wovon einer unabhängig davon wenige Tage nach Intervention, an einem septischen Multiorganversagen im Rahmen einer Pneumonie, verstarb.

	Gesamt (n=182)	CMCS (n=32)	COMBO (n=22)	M-TEER (n=128)	p-Wert
Myokardinfarkt	6 (3,3%)	3 (9,4%)	2 (9,1%)	1 (0,8%)	0,009
PCI	3 (1,6%)	2 (6,3%)	0	1 (0,8%)	0,009
Apoplex/TIA	0	0	0	0	-
Nachblutung	29	5 (15,6%)	3 (13,6%)	21 (16,4%)	0,946
Transfusion	3 (1,6%)	0	0	3 (2,3)	-
Perikarderguss	8 (4,4%)	2 (6,5%)	3 (13,6%)	3 (2,3%)	0,049
Clip-Embolisation	0	0	0	0	-
Clip-Dislokation	1 (0,5%)	0	0	1 (0,8%)	0,981
Verzögerung der Extubation	2 (1%)	1 (4,3%)	0	1 (0,8%)	0,312
Respirator. Insuffizienz (Reintubation)	6 (3,3%)	4 (12,5%)	1 (4,5%)	1 (0,8%)	0,022
Pneumothorax	1 (0,5%)	1 (4,3%)	0	0	0,095
LCOS	6 (3,3%)	0	0	6 (4,7%)	0,270
Konversion zu OP	1 (0,5%)	0	0	1 (0,8%)	0,981
Intraprozedurale Reanimation	4 (2,2%)	1 (4,3%)	1 (4,5%)	2 (1,6%)	-
Intraprozeduraler Tod	0	0	0	0	-
Tod vor stationärer Entlassung	6 (3,3%)	2 (6,2%)	1 (4,5%)	3 (2,4%)	1,348
Tod < 30 Tage	4 (2,2%)	2 (6,3%)	0	2 (1,6%)	3,179

Tabelle 17: Verteilung der perinterventionellen Komplikationen

LCOS (Low cardiac output- Syndrome), TIA (transitorisch-ischämische Attacke); PCI (engl. Percutaneous Coronary Intervention). Angegeben ist die Fallzahl, sowie in Klammern die gültigen Prozent [%] bezogen auf die jeweilige Interventionsgruppe.

4.4 Peri- und postinterventionelle Mortalität

Die 30-Tage Mortalität betrug in der Gesamtpopulation 5,5% (5 männlich, 5 weiblich; Alter 77 Jahre [71; 81]). Innerhalb der Interventionsgruppen gab es geringe Unterschiede, die in Abbildung 33 und Tabelle 18 dargestellt sind.

In der CMCS-Gruppe verstarben zwei Patienten unmittelbar postinterventionell und zusätzlich zwei weitere innerhalb von 30 Tagen (2 männlich, 2 weiblich; Alter 66 Jahre [54,5; 75]), sodass die Mortalitätsrate bei 12,5% lag. Die vier betroffenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Prozedur bereits kardial dekompensiert, wobei bei einem Patienten intraprozedural eine Kompression des RCX auftrat, welcher sich koronarangiographisch als nicht hämodynamisch relevant herausstellte.

In der COMBO-Gruppe verstarb eine 80-jährige Patientin nach Intervention im Rahmen eines septisch bedingten Multiorganversagens, das auf eine Pneumonie zurückzuführen war. Die Mortalitätsrate lag in dieser Gruppe bei 4,5%.

Die M-TEER-Gruppe verzeichnete ebenfalls eine niedrige Mortalitätsrate von 4%. Hier verstarben unmittelbar postinterventionell drei und innerhalb von 30 Tagen postinterventionell zwei weitere Patienten (3 männlich, 2 weiblich; Alter 81 Jahre [76; 83]). Die betroffenen

Patienten waren zum Interventionszeitpunkt global kardial dekompensiert und verstraben im Rahmen einer kardialen Dekompensation und einer konsekutiven, respiratorischen Insuffizienz.

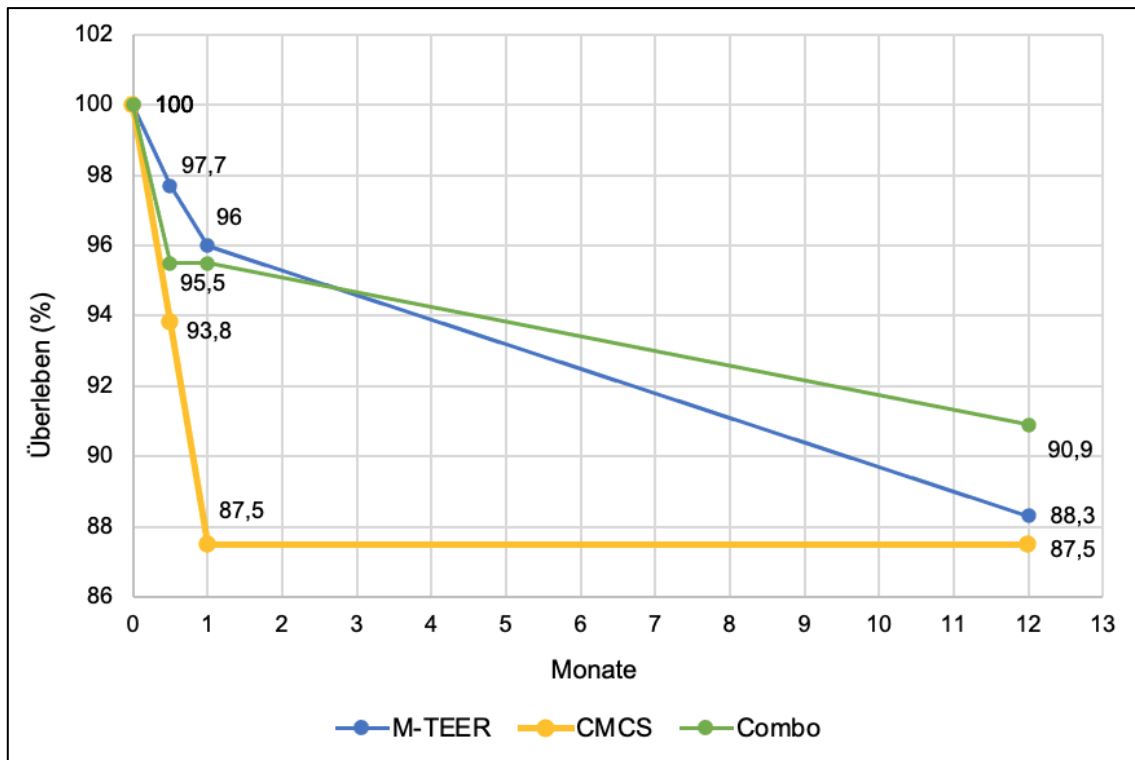


Abbildung 33: Überleben der Interventionsgruppen im Zeitverlauf

Dargestellt ist das postinterventionelle Überleben der einzelnen Interventionsgruppen in den Monaten nach Intervention.

	Gesamt (n=182)	CMCS (n=32)	COMBO (n=22)	M-TEER (n=128)	p-Wert
Mortalität					
Stationär	6 (3,3%)	2 (6,2%)	1 (4,5%)	3 (2,4%)	1,348
30 Tage Follow-up	10 (5,5%)	2 (6,2%)	0	5 (4%)	1,637
1-Jahres Follow-up	22 (10,1%)	4 (12,5%)	2 (9%)	16 (12,5%)	0,214

Tabelle 18: Peri- und postinterventionelle Mortalität

Angegeben ist die Fallzahl, sowie die gültigen Prozent [%] bezogen auf die jeweilige Interventionsgruppe.

Die 1-Jahres Mortalität der Gesamtpopulation lag bei 10,1%. Innerhalb eines Jahres nach Intervention verstarben 22 Patienten (12 männlich, 10 weiblich; Alter 77 Jahre [70; 81]).

In der CMCS-Gruppe verstarben innerhalb eines Jahres vier Patienten (12,5%). Die COMBO-Gruppe verzeichnete eine Mortalitätsrate von 9,1% (n=2), wohingegen die M-TEER-Gruppe 12,5% (n=16) der Patienten innerhalb eines Jahres verlor.

Im 30-Tage und Ein-Jahres Follow-up waren somit im Gruppenvergleich die Sterberaten ähnlich, allerdings imponierte ein zeitlicher Unterschied der Sterbefälle. Während in der CMCS- und der COMBO- Gruppe die meisten Todesfälle periinterventionell und bis zum 30-Tage Follow-up auftraten, stiegen die Sterbefälle in der M-TEER-Gruppe erst im Zeitraum ab 30 Tage bis ein Jahr postinterventionell.

5 Diskussion

5.1 Kernaussagen der Arbeit

Diese Arbeit analysierte retrospektiv die unmittelbaren und zeitverzögerten Effekte des Carillon Mitral Contour Systems® und des MitraClip™-Systems zur kathetergestützten Behandlung von Patienten mit einer mittel-bis hochgradigen, sekundären Mitralklappeninsuffizienz und einem erhöhten perioperativen Risiko.

Der Fokus lag somit auf den echokardiographischen und klinischen Akut- und Langzeiteffekten (30-Tage Follow-up und 1-Jahres Follow-up) der CMCS™- und der MitraClip™-Therapie und der Kombination dieser beiden Behandlungen auf die Rest-Insuffizienz der Mitralklappe, den Schweregrad der Herzinsuffizienz-Symptomatik, sowie die linksventrikuläre Funktion und wurde anhand von echokardiographischen, laborchemischen und funktionellen Parametern evaluiert.

Zusammenfassend stellt das Carillon Mitral Contour System® neben dem MitraClip™-System ein interventionelles Verfahren zur Behandlung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz dar, dessen positiven Akut- und Langzeiteffekte in dieser Arbeit belegt werden konnten.

Es zeigte sich bereits zum 30-Tage Follow-up in allen drei Interventionsgruppen eine signifikante Reduktion des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz anhand quantitativer und semi-quantitativer Parameter, was über eine Verminderung der Vena contracta registriert wurde. Zudem imponierte eine deutliche Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik (NYHA-Klassifikation), ohne Einfluss auf das BNP oder die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Für die CMCS-Population konnte zudem eine signifikante Verbesserung der LVEF zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten gezeigt werden. Die Patienten mit einer MitraClip™-Monotherapie wiesen 8% relevante Komplikationen auf. Dagegen verzeichneten Patienten, die sich einer Behandlung mit einem CMCS™ unterzogen hatten, eine Komplikationsrate von 31-34% (CMCS 34%, COMBO 31% relevante Komplikationen). Die Mortalität der Interventionsgruppen zeigte zu den beiden Nachbeobachtungszeitpunkten (30-Tage Follow-up, 1-Jahres Follow-up) keinen signifikanten Unterschied.

Die bedeutsamsten Ergebnisse der Studie lauten:

1. Das CMCS™, sowie das MitraClip™-System und auch deren Kombination führen unmittelbar postinterventionell zu einer signifikanten, anhaltenden Reduktion des Schweregrades der Mitralklappenregurgitation.
2. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz-Symptomatik wird in allen Interventionsgruppen signifikant vermindert.
3. Zusätzlich kann eine Verbesserung der BNP-Konzentration in der M-TEER-Population nach einem Jahr festgestellt werden.

4. Die Therapie mit dem CMCS führt zu einer bis zum 1-Jahres-Follow-up anhaltenden Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

5.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie erfolgte retrospektiv, nicht randomisiert und monozentrisch. Eingeschlossen wurden 182 Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz, die sich entweder einer Implantation des Carillon Mitral Contour Systems® (n=32), oder des CMCS mit zusätzlich einem MitraClip™ (n=22), oder einer MitraClip™- Monotherapie (n=128), unterzogen hatten. Die erhobenen Daten sollten vor dem Hintergrund der niedrigen Fallzahl interpretiert werden, was insbesondere für die Betrachtung des 30-Tages- und des Ein-Jahres Follow-up gilt.

Eine Studie, die diese drei hier untersuchten Behandlungsgruppen vergleicht, existierte vorher nicht. Die vorliegenden Vergleichsstudien für das CMCS (AMADEUS, TITAN II, TITAN) hatten ein multizentrisches, prospektives Design und wiesen vergleichbare Fallzahlen (n=30 bzw. n=36) gelungener Implantationen auf, wohingegen die REDUCE-FMR-Studie eine größere, randomisierte, verblindete, Scheinprozedur-kontrollierte, multizentrische Studie mit 73 erfolgreichen Implantationen darstellt (60, 62, 63, 71).

Publizierte Vergleichsstudien für die Implantation des MitraClip™ erfolgten randomisiert, multizentrisch, und bezifferten meist größere Patientenkollektive mit erfolgreicher Implantation wie beispielsweise die EVEREST-II- (n=172), die MITRA-FR- (n=152) oder die COAPT-Studie (n=293), wobei zu beachten ist, dass in der EVEREST-II-Studie zwei Drittel des Kollektivs Patienten mit einer PMI waren (74-76).

Das in dieser Studie betrachtete Patientenkollektiv zeichnet sich durch seine hohe Morbidität aus. Dies wird bereits an dem erhöhten perioperativen Mortalitätsrisiko (EuroSCORE: 18,6%) deutlich. Lediglich das TRAMI-Register und die ACCESS-Studie wiesen mit einem EuroSCORE von 23% ein vergleichbar multipel vorerkranktes Patientenkollektiv wie die M-TEER-Kohorte (19,1%) auf, die mehr multimorbide Patienten als die CMCS-Gruppe (15%) verzeichnete (66, 67).

Das Alter der Interventionsgruppen lag im Median bei 76 Jahren, wobei die M-TEER Population mit 77 Jahren älter war als die CMCS-Gruppe mit 73 Jahren. Letztgenannte hatte ein vergleichbar hohes Patientenalter wie das Kollektiv der TITAN II (70,5 Jahre) und der REDUCE-FMR-Studie (72,5 Jahre), wobei die weiteren Studien ein niedrigeres Alter von 62 bis 64 Jahre verzeichneten (60, 62, 63, 71). Die Altersspanne der meisten M-TEER-Studien lag mit ca. 66 bis 71 Jahren unterhalb der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte, wohingegen das TRAMI Register und die ACCESS-EU-Studie mit einem Patientenalter von ca. 73 bis 75 Jahren vergleichbar waren (66, 67, 73-76).

Der Männeranteil lag in der Gesamtpopulation bei 55,5%, ohne wesentliche Unterschiede in den einzelnen Interventionsgruppen, während in den zur Mitraclip-Therapie vorliegenden Studien ein Männeranteil zwischen 59% und 79% und in den Studien für das CMCS ein Männeranteil zwischen 67% und 77% vorlag (60, 62, 63, 66, 67, 71, 74-76).

In dieser Studie wurden Patienten mit einer symptomatischen (NYHA \geq III: 90%), mittel- bis hochgradigen, sekundären Mitralklappeninsuffizienz (MI II°: 32%, MI III°: 68%) analysiert. Die M-TEER-Gruppe wies einen höheren Anteil hochgradig-symptomatischer Herzinsuffizienz-Patienten auf als die CMCS-Gruppe (NYHA \geq III: 93 % versus 76%, $p < 0,001$), während beide Kohorten 71% hochgradige MI verzeichneten. Die COMBO-Gruppe wies trotz einer geringeren Patientenzahl mit einer hochgradigen MI (MI III°: 44%) ebenso viele schwer herzinsuffiziente Patienten auf wie die CMCS-Gruppe (76%). Zusätzlich verzeichneten beide Kohorten als typische Co-Morbidität einige Patienten mit einer mittel- bis höhergradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (COMBO TI \geq II°: 70% und CMCS TI \geq II°: 71%), wogegen es in der M-TEER-Gruppe weniger waren (TI \geq II°: 47%), (M-TEER: $n=95$, TI 1 [1;2] versus COMBO TI 2 [1;3], $p= 0,025$).

5.3 Klinische Veränderungen

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz lag präinterventionell sowohl in der Gesamtpopulation (NYHA \geq III: 90%), als auch in den drei einzelnen Interventionsgruppen (NYHA \geq III: M-TEER 93%, CMCS 76%, COMBO 76%) höher als in den meisten Vergleichsstudien (62, 63, 71, 73-76). Einzig die TITAN-II-Studie (NYHA \geq III 94%) für das CMCS, sowie das TRAMI-Register (NYHA \geq III: 93%) und die ACCESS-EU-Studie (NYHA \geq III: 84,9%) für das M-TEER, wiesen ebenfalls einen größeren Anteil hochgradig herzinsuffizienter Patienten auf (60, 66, 67).

Bereits zum 30-Tage Follow-up konnte eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation in der Gesamtpopulation verzeichnet werden (NYHA 3 [3;4] auf 2 [2;3]; von NYHA \geq III: 89% auf 27%), die sich zum 1-Jahres Follow-up stabilisierte ($n=55$, von präinterventionell NYHA 3 [3;4] auf 2 [2;3]; von NYHA \geq III: 89% auf 33%). Parallel fiel das BNP zum 1-Jahres Follow-up ab ($n=58$, 484ng/l [267; 1082] auf 289ng/l [179; 574]), während die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest stabil blieb ($n=23$, 325m [272,5; 402] auf 380m [335; 450]).

Für die CMCS-Kohorte fand sich bereits postinterventionell eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums, die sich zum 30-Tage Follow-up noch einmal steigerte (NYHA \geq III: 75% präinterventionell auf 34,4% postinterventionell ($p < 0,001$) und auf 9,4% im 30-Tage Follow-up, $p=0,003$). Hierzu zeigte sich eine kongruente, postinterventionelle Verminderung des BNP (BNP von 363,5ng/l [226; 590] präinterventionell auf 315ng/l [129; 414] postinterventionell, $p=0,017$), bei einer zunächst konstant bleibenden Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest. Im 1-Jahres Follow-up präsentierte sich eine tendenzielle Verbesserung der NYHA-Klassifikation (NYHA \geq III: 75% präinterventionell auf 40% im 1-Jahres Follow-up), sowie eine konforme Reduktion des BNP (BNP von 363,5ng/l [226; 590] präinterventionell auf 257ng/l [165; 757] im

1-Jahres Follow-up) und eine Steigerung der Gehstrecke um 117m (von 347m [309; 434] präinterventionell auf 464m [321; 394] im 1yFU). Diese positiven Ergebnisse waren vergleichbar mit der TITAN-II-Studie, wobei die Verbesserung der NYHA-Klassifikation dort weniger ausgeprägt erschien (NYHA \geq III: von 94% präinterventionell auf 79% im 30-Tage Follow-up und auf 77% im 1yFU). Die Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke wirkte ebenfalls kongruent zur TITAN-II-Studie (von 288m \pm 87m präinterventionell auf 381m \pm 130m im 1yFU) (60). Daneben verzeichnete auch die REDUCE-FMR-Studie eine Optimierung dieser Parameter, allerdings wurden in dieser Studie weniger schwergradig herzinsuffiziente Patienten untersucht, da nur etwa 50% der Patienten präinterventionell ein NYHA-Stadium $<$ III aufwiesen (62).

Die COMBO-Gruppe zeigte eine postinterventionelle Verbesserung der NYHA-Klassifikation, die sich zum 30-Tage Follow-up noch fortsetzte (NYHA \geq III: von 76,4% präinterventionell auf 68,2% postinterventionell und auf 7,7% im 30-Tage Follow-up, $p=0,046$ und $p<0,001$). Es präsentierte sich eine tendenzielle Optimierung der Gehstrecke (von 375m [250; 500] präinterventionell auf 408m [280; 410] im 1-Jahres Follow-up), allerdings parallel zu einem Anstieg des BNP (von 258,5ng/l [190; 539] präinterventionell auf 491ng/l [214; 667] im 1-Jahres Follow-up), was sich nicht kongruent zur Verbesserung der NYHA-Klassifikation erwies. Auffällig war zudem ein signifikanter Abfall der Gehstrecke unmittelbar postinterventionell (von 375m [250; 500] präinterventionell auf 285m [250; 485] postinterventionell, $p=0,043$). Eine mögliche Ursache hierfür kann in einer erhöhten Volumenbelastung der bereits vorgeschädigten Ventrikel in Folge der Rekrutierung des Vol_M nach der erfolgreichen Behandlung gesehen werden (siehe Abschnitt 5.4.1). Die Messungen, sowie die Auswertung des BNP und der 6-Minuten-Gehstrecke sind mit Vorsicht zu betrachten, auf Grund einer geringen Fallzahl ($n<10$). Die M-TEER-Population zeigte zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten eine signifikante, stabile Reduktion der NYHA-Klassifikation (von NYHA 3 [3;4] präinterventionell auf NYHA 2 [2;3] im 30dFU; $p<0,001$, sowie auf NYHA 2 [2;3] im 1YFU; $p<0,001$), was sich mit einer gleichförmigen Verminderung des BNP (von 494,5ng/l [278; 1085] präinterventionell auf 308,5ng/l [184; 489] im 1-Jahres Follow-up) und einer tendenziellen Verlängerung der Gehstrecke, belegen ließ (von 337,5m [299; 425] präinterventionell auf 425m [340; 490] im 1-Jahres Follow-up). Diese Ergebnisse ähneln den Behandlungserfolgen der ACCESS-EU-Studie und dem TRAMI-Register, die vergleichbare Verbesserungen in Gruppen von multimorbiden, herzinsuffizienten Hochrisikopatienten erzielten (66, 67).

In der Zusammenschau dieser Beobachtungen scheint die M-TEER Population, die zu Beginn die meisten Fälle hochgradig herzinsuffizienter Patienten aufwies, tendenziell mehr von der Therapie profitiert zu haben als die beiden anderen Interventionsgruppen, was allerdings auch von den niedrigen Fallzahlen in der CMCS- und der COMBO-Gruppe verzerrt sein könnte.

Die NYHA-Klassifikation findet nach wie vor als Einschlusskriterium und als Outcome Parameter in zahlreichen Studien Verwendung, obwohl bereits eine geringe Reproduzierbarkeit von etwa 56% belegt wurde. Der Parameter erscheint somit nicht sicher valide, da er von der

subjektiven Einschätzung des Arztes und dessen Definition einer alltäglichen, sowie einer leicht- oder auch höhergradigen Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit abhängig und somit interindividuell verschieden ist (107). Es ist allerdings auch der einzige Parameter, der es vermag, die zum aktuellen Zeitpunkt bestehende körperliche Leistungsfähigkeit und Ausprägung der Herzinsuffizienzsymptomatik zu vereinen und für Dritte, nicht anwesende, beschreibbar darzustellen.

Das NT-pro BNP stellt mit der längeren serologischen Halbwertszeit im Gegensatz zum BNP zwar den stabileren diagnostischen Parameter dar - die feinere Darstellung erlaubt aber das BNP (108). Zu beachten ist, dass das BNP, als Substrat des Nephrylysin, bei Patienten mit einer ARNI-Therapie nicht aussagekräftig ist (109). Da die Dauermedikation in dieser Studie lediglich präinterventionell abgefragt wurde, besteht die Möglichkeit einer Verfälschung der Ergebnisse des BNP, da eine möglicherweise im Nachbeobachtungszeitraum etablierte ARNI-Therapie nicht erfasst wurde.

5.4 Echokardiographische Veränderungen

5.4.1 Veränderung der linksventrikulären Funktion

Die analysierten Patienten wiesen präinterventionell pathologisch vergrößerte, linksventrikuläre Durchmesser und Volumina auf. Der LVEDD lag mit 56 mm (CMCS), sowie 62mm (COMBO) und 57 mm (M-TEER) über der Norm von 55mm. Er war jedoch kleiner als in den Vergleichsstudien mit Werten von 62-64 mm für das CMCS (60, 63, 71) und mit 62-65 mm für die M-TEER (75, 76). Ebenso zeigte auch der LVESD mit 50mm (CMCS), als auch 58 mm (COMBO) und 50mm (M-TEER) eine Abweichung von der Normgrenze von 38 mm, womit er allerdings im Studienvergleich etwa gleich hoch war.

Die linksventrikulären enddiastolischen Volumina lagen ebenfalls über der Norm (CMCS: 130ml; M-TEER: 136ml), aber circa 70 ml unterhalb der Vergleichsstudien für das CMCS und 29 ml unter den publizierten Werten für die M-TEER (62, 63, 71, 75, 76). Die Werte des linksventrikulären systolischen Volumens waren auch über der Normgrenze (CMCS: 85,7ml; M-TEER: 87,7ml), aber deutlich niedriger als die LVESV der Vergleichsstudien (ca. 127-151ml) (62, 63), (76). Diese Diskrepanz könnte auf einen methodischen Fehler im Sinne eines „Fore-shortenings“ hinweisen, bei dem der LV-Längsdurchmesser durch die fälschliche Berücksichtigung von Trabekeln und Papillarmuskeln oder eine verminderte Endokard-Abgrenzung, unterschätzt werden kann (87). In Anbetracht der präinterventionellen LV-Dilatation konnte in den drei Interventionsgruppen von einem bereits zum Interventionszeitpunkt bestehenden, fortgeschrittenen kardialen Remodeling ausgegangen werden.

Die initiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Gesamtkohorte war hochgradig eingeschränkt mit im Median 29,7% [25,9; 41,8], wobei sie in der CMCS-Gruppe mit 26,5%

hochgradig und dagegen in der M-TEER-Gruppe mit 30,6% gerade noch mittelgradig reduziert war. Sie war somit ebenso stark eingeschränkt wie in den Vergleichsstudien für das CMCS (ca. 29-35%) und die M-TEER (ca. 31-33%), da diese als Einschlusskriterien häufig ebenfalls eine LVEF <40% bzw. ≤50% gefordert hatten (62, 63, 71, 75, 76). Die LVEF der Gesamtpopulation zeigte sich zu den beiden Follow-up Zeitpunkten stabil.

In der Nachbeobachtung der CMCS-Gruppe imponierte zum 30-Tage Follow-up eine Verbesserung der anfangs hochgradigen auf eine im Verlauf noch mittelgradig eingeschränkte LVEF (von 28,6% präinterventionell auf 40,1% nach 30-Tagen ($p=0,002$) und auf 37,7% nach 1 Jahr, $p=0,005$). Einzig die TITAN-Studie konnte für das CMCS eine Erhöhung der LVEF von +4 % nach einem Jahr verzeichnen (62, 63).

In der COMBO-Gruppe zeigte sich eine in der Tendenz anhaltende Reduktion der LVEF ($n=12$, LVEF von präinterventionell 27,7% [23,5; 39,5] auf 18,8% [15,9; 30,2] im 30DFU und auf 22,8% [9,6; 49,2] im 1-Jahres Follow-up).

Möglicherweise hatte eine Rekrutierung des Regurgitationsvolumens nach CMCS-Implantation zu einer gesteigerten Volumenbelastung der bereits vorgeschädigten Ventrikel geführt, die sich schließlich über eine Anpassung im weiteren Verlauf wieder relativierte. Daneben könnte auch die höhere Zahl von implantationsbedingten Myokardinfarkten nach CMCS-Behandlung diese Beobachtung stützen (CMCS und COMBO ($n=54$): 5 Myokardinfarkte; M-TEER ($n=128$): 1 Myokardinfarkt; $p=0,009$). Dies lässt sich jedoch auf Grund der geringen Fallzahl nicht sicher belegen.

Die LVEF blieb in der M-TEER-Gruppe nahezu unverändert, was sich mit den vorliegenden Vergleichsstudien konform zeigte (66, 67, 74-76).

5.4.2 Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz

Im Median verzeichnete die Gesamtpopulation präinterventionell eine schwergradige Mitralklappeninsuffizienz ($n=159$, MI 3 [2;3]) mit 68% hochgradigen MI, die sich zum 30-Tage Follow-up auf eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz reduzierte ($n=118$, 1 [1;2]). Diese Verbesserung konnte zum Ein-Jahres Follow-up stabilisiert werden ($n=69$, 1 [1;2]) mit nun noch 10% hochgradigen MI.

Präinterventionell wiesen die Patienten der CMCS-Gruppe im Median eine schwergradige Mitralklappeninsuffizienz auf (MI 3 [2;3]) mit 31% mittelgradigen und 69% schwergradigen MI).

Im 30-Tage Follow-up imponierte in dieser Kohorte eine mittelgradige MI ($n=17$, MI 2 [1;2], $p<0,002$) mit 17% hochgradigen MI. Zum 1-Jahres Follow-up waren nur wenig Datensätze verfügbar, jedoch deutete sich eine Stabilisierung der MI-Graduierung an (1YFU: $n=12$, MI 2 [1;2,75], $p=0,058$; davon MI III°: 25%). Die TITAN-II-Studie wies mit präinterventionell 64% hochgradigen MI (MI 3+/4+) eine ähnliche Kohorte wie die vorliegende Arbeit auf und präsentierte zu den Nachbeobachtungen eine Verbesserung des Schweregrades der

Mitralklappeninsuffizienz (MI $\geq 3+$: 42% (30dFU), 25% (1YFU)) (60, 62). Die REDUCE-FMR Studie zeigte eine Verbesserung des MI-Grades mit 22% weniger hochgradigen MI zum 30-Tage Follow-up, wobei nur 28% der Patienten präinterventionell unter einer hochgradigen MI litten (60, 62).

Daneben konnte in der vorliegenden Studie eine tendenzielle Reduktion der quantitativen Parameter zum 30-Tage- (30dFU: EROA (n=5) $-0,14\text{cm}^2$, Vol_{MI} (n=4) $-14,7\text{ml}$) und zum 1-Jahres Follow-up gezeigt werden (1YFU: EROA (n=4) $-0,10\text{cm}^2$; Vol_{MI} (n=4) $-16,7\text{ml}$). Auf Grund der hohen Zahl fehlender Werte für die EROA und das Regurgitationsvolumen muss die Validität deren Ergebnisse in Frage gestellt werden. Die Verminderung der EROA und des Regurgitationsvolumens zum 30-Tage Follow-up war mit den publizierten Studien vergleichbar (EROA: $-0,04$ bis $-0,09\text{cm}^2$; Vol_{MI} : von -6 bis $-12,5\text{ml}$) (60, 62, 63, 71).

In der COMBO-Gruppe präsentierte sich präinterventionell eine hochgradige MI, die sich zum 30-Tage Follow-up signifikant reduzierte (n=15, von MI 3 [2;3] präinterventionell auf 1,5 [1;2] im 30dFU, $p=,0005$) und zum 1-Jahres Follow-up als mittelgradige MI stabilisierte (1YFU: n=7, MI 2 [1;3], $p=0,102$). Auf Grund einer großen Zahl fehlender Bilddaten für die quantitativen Parameter (EROA, Vol_{MI}) konnten für diese zu den Nachbeobachtungszeitpunkten keine validen Daten generiert werden.

Die M-TEER-Kohorte wies präinterventionell eine hochgradige MI (MI 3 [2;3]) auf und konnte im 30-Tage Follow-up eine relevante Reduktion verzeichnen (n=82, MI 3 [2;3] präinterventionell auf MI 1 [1;2] im 30DFU, $p<0,001$), die zum 1-Jahres Follow-up stabil blieb (n=46, MI 1 [1;2] im 1YFU, $p<0,001$). Einzig die MITRA-FR-Studie zeigte präinterventionell ein Patientenkollektiv mit einer vorwiegend hochgradigen MI (MI III°: 63,1%) und einer ebenso deutlichen Verbesserung des Schweregrades der MI (MI III°: 7,4% (30dFU), 8% (1YFU)) (75). Präinterventionell imponierte die EROA ($0,22\text{cm}^2$) und das Vol_{MI} ($34,3\text{ml}$) mittelgradig erhöht, wobei diese niedriger als in der EVEREST-II- (EROA $0,56\text{cm}^2$, Vol_{MI} 42ml), der MITRA-FR- (EROA $0,31\text{cm}^2$, Vol_{MI} 45ml) und der COAPT-Studie (EROA $0,41\text{cm}^2$) waren (74-76). Zum 30-Tage Follow-up zeigte sich eine signifikante Reduktion der quantitativen Parameter (EROA $-0,11\text{cm}^2$ (n=19, $p<0,001$), Vol_{MI} $-20,2\text{ml}$ (n=19, $p0,010$)), die sich zum 1-Jahres-Follow-up stabilisierte (EROA $-0,14\text{cm}^2$ (n=13, $p=0,002$), Vol_{MI} $-20,8\text{ml}$ (n=13, $p<0,001$)), und den Ergebnissen der MITRA-FR- Studie entsprach (1YFU: EROA $-0,15\text{cm}^2$, Vol_{MI} $-23,5\text{ml}$) (75).

5.5 Komplikationen und Mortalität

Die periinterventionelle Komplikationsrate der Gesamtkohorte war mit 31% hoch. Während es sich bei der Mehrzahl der Ereignisse um nicht nachhaltig bedeutsame Nachblutungen im Bereich des Zugangsweges handelte, wurden auch schwerwiegende Komplikationen beobachtet, welche abhängig von der Intervention variierten.

Die CMCS-Gruppe (n=32) verzeichnete mit 53% eine hohe Komplikationsrate. Zu den häufigsten Komplikationen zählten 5 (15,6%) nicht-relevante Nachblutungen, 5 (15,6%) respiratorische Insuffizienzen (mit resultierender Reintubation), 3 (9,4%) Myokardinfarkte (davon 2 von 3 mit PCI), ein Pneumothorax und eine intraprozedurale Reanimation. Die Rate lag, nach Abzug nicht Hb-relevanter Nachblutungen bei 37% und damit leicht über den in der Literatur verzeichneten Komplikationsraten (11% bis 29%), was auf die sehr geringe Stichprobenzahl zurückzuführen sein könnte (60, 62, 63, 71). Allerdings weisen die beobachteten Myokardinfarkte auf eine Gefahr der CMCS-Prozedur hin, da methodenbedingt eine Beeinflussung vor allem des RCX entstehen kann. Es darf daher spekuliert werden, ob eine vor dem Eingriff durchgeführte CT-Koronarangiographie der von der „Instructions for use“ empfohlenen sequenziellen fluoroskopischen Darstellung des RCX und des Coronarvenensinus überlegen wäre und eine bessere Patientenselektion erlauben würde.

Die 30-Tage-Mortalität der CMCS-Gruppe lag mit 12,5% niedriger als die der AMADEUS-Studie (22%) und höher als die übrigen Vergleichsstudien (1,9%-2,7%). Die 1-Jahres-Überlebensrate war mit 87,5% genauso hoch wie in der REDUCE-RMR-Studie (87,4%) und höher als in der TITAN-I- und der TITAN-II-Studie (60, 62, 63, 71).

Die COMBO-Gruppe (n=22) wies ebenfalls eine hohe Komplikationsrate von 45% auf. Davon waren: 3 (13,6%) nicht-Hb-Wert-relevante Nachblutungen, 3 (13,6%) nicht-punktionswürdige Perikardergüsse, 2 (9,1%) Myokardinfarkte, eine respiratorische Insuffizienz und eine intraprozedurale Reanimation zu verzeichnen.

Die M-TEER-Gruppe (n=128) wies mit 22% die geringste Rate auf und verzeichnete hauptsächlich nicht-relevante Nachblutungen an der Punktionsstelle (16%), die in 3 Fällen (2,3%) allerdings transfusionspflichtig waren. Dazu kam es zu 2 intraprozeduralen Reanimationen (1,6%) und 6 weiteren Fällen eines cardiac-low-output-Syndroms (4,7%). Zudem wurden 3 nicht-punktionswürdige Perikardergüsse (2,3%) verzeichnet. Die EVEREST-I-Studie wies mit 18% (9% schwere akute Komplikationen und 9% Clipdislokation) ebenso wie das TRAMI-Register mit 22,3% eine ähnliche Rate periinterventioneller Komplikationen auf, wohingegen die neueren Studien niedrigere Raten von 3,4% (COAPT) bis 14,6% (MITRA-FR) zeigten (66, 73, 75, 76).

Die 30-Tage-Mortalität der M-TEER-Gruppe lag mit 4% ähnlich niedrig wie die der MITRA-FR (3,3%) und der ACCESS-EU-Studie (3,4%), in denen allerdings vornehmlich Patienten mit PMI eingeschlossen wurden (67, 75). Sie überbot allerdings die EVEREST-I- und -II-Studie (1%)

(73, 74). Im Vergleich zum TRAMI-Register war die 30-Tage-Mortalität wiederum niedriger (66). Das 1-Jahres-Überleben war mit 87,5% in der M-TEER-Gruppe genauso hoch wie in der CMCS-Kohorte, jedoch höher als in der ACCESS-EU- (81,8%), der MITRA-FR- (75,7%) und der COAPT-Studie (78,15%) (67, 75, 76). Dagegen wiesen die EVEREST-I und -II-Studie mit 95,9 % und 94 % ein höheres 1-Jahres Überleben nach M-TEER Implantation auf (73, 74) Sie analysierten allerdings, wie bereits erwähnt, auch ein weniger erkranktes Patientenkollektiv, das größtenteils eine PMI aufwies.

Insgesamt kann die Diskussion zu spezifischen Komplikationen der Systeme im Vergleich der bereits existierenden Studien, sowie in dieser Arbeit, nur deskriptiv erfolgen, da meist keine einheitliche Definition der Komplikationen erfolgte. Um dieses Problem zu lösen, wurden die MVARC- (Mitral Valve Academic Research Consortium) Kriterien definiert, die nach und nach in die aktuellen Studien Einzug halten (110, 111).

6 Zusammenfassung

Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades: Dr. med.

Titel: Der Effekt der Mitralklappeninsuffizienz-Behandlung mittels Carillon Mitral Contour System +/- MitraClip im Vergleich zur MitraClip-Monotherapie auf die Rest-Insuffizienz der Mitralklappe, den Schweregrad der Herzinsuffizienz und die linksventrikuläre Funktion

eingereicht von: Julia Claudia Häusler

angefertigt in: Kardiologie I (Allgemeine und interventionelle Kardiologie, Angiologie und interistische Intensivmedizin) des Zentrums für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Monat und Jahr: März 2024

6.1 Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) verzeichnete zuletzt eine steigende Inzidenz als zweithäufigstes, erworbenes Vitium in Europa. Die Ursache für eine sekundäre bzw. funktionelle MI liegt in einer Ventrikeldilatation auf Basis einer Kardiomyopathie, einer ischämischen oder einer rheumatologischen Erkrankung. Die SMI ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert mit einer höheren Morbidität und Mortalität. Da eine operative Versorgung in Anbetracht häufiger Patienten-Charakteristika wie eines erhöhten Alters, sowie Multimorbidität und einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion oftmals nicht zu empfehlen ist, können interventionelle Therapiesysteme wie das Carillon Mitral Contour System® (CMCS™) und das MitraClip™-System eine Behandlungsoption darstellen, wenn die medikamentösen und optionalen Behandlungsmöglichkeiten wie eine CRT-Implantation ausgeschöpft wurden. Während das CMCS als metallische Spange, transvenös in den Coronarvenensinus eingeführt, eine Raffung des dilatierten Mitralklappenannulus hervorruft, bewirkt der MitraClip™ über eine Zusammenführung des anterioren und posterioren Mitralklappensegels eine verbesserte Koaptation der Mitralklappensegel.

6.2 Methoden

Es wurden retrospektiv echokardiographische, sowie klinische und laborchemische Parameter von 182 Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen SMI, die im Zeitraum von 2015 bis 2018 an der Universitätsmedizin Mainz eine interventionelle Therapie mittels CMCS™ +/- MitraClip™ erhalten hatten, analysiert. Der Fokus lag in den drei Gruppen (CMCS-Monotherapie (n=32), COMBO-Therapie (n=22), MitraClip-Monotherapie (n=128)) auf der Veränderung der linksventrikulären Funktion, sowie des Schweregrades der MI und der Herzinsuffizienz-Symptomatik. Hierzu erfolgte eine Analyse transthorakaler echokardiographischer Datensätze, sowie eine Erfassung des BNP, des 6-Minuten-Gehtests und der NYHA-Klassifikation jeweils vor der Intervention, sowie 30 Tage und ein Jahr danach.

Die Auswirkung auf die linksventrikuläre, systolische Funktion wurde neben der Veränderung der Restinsuffizienz der Mitralklappe echokardiographisch ausgewertet. Zur Beurteilung des Schweregrades der MI wurden semiquantitative (VC) und quantitative Parameter wie die EROA (Effective Regurgitant Orifice Area) und das Regurgitationsvolumen (Vol_{MI}) erfasst.

6.3 Ergebnisse

In der CMCS-Gruppe konnte bis zum 1-Jahres Follow-up keine signifikante dauerhafte Verbesserung der NYHA-Klassifikation (n=5, 3 [2;25;3] auf 2 [2;3], p=0,102), der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (n=2, +117m, p=0,180) oder der BNP-Konzentration (n=7, 363,5ng/l auf 257ng/l, p= 0,866), registriert werden. Es kam zu einer signifikanten, anhaltenden Verbesserung der zu Beginn hochgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion (LVEF präinterventionell: 28,6% auf 40% im 30dFU (n=12, p=0,002) auf 37,7% im 1YFU (n=12, p=0,005)). Zusätzlich reduzierte sich eine vor Intervention hochgradige MI zum 30-Tage Follow-up auf eine nunmehr mittelgradige MI (n=17, MI 3 [2;3] auf MI 2 [1;2], n=0,002), was zum 1-Jahres Follow-up stabil blieb (n=12, MI 2 [1;2;75], p=0,058). Parallel kam es zu einer nicht signifikanten Reduktion der quantitativen Parameter der Mitralklappeninsuffizienz (EROA, Vol_{MI}).

Die COMBO-Gruppe (n=22) wies unmittelbar nach Intervention und zum 30-Tage Follow-up eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klassifikation auf (n=22, von präinterventionell NYHA 3 [3;3] auf 3 [2;3] postinterventionell (n= 22, p=0,046) und auf 2 [1;2] nach 30-Tagen (n=13, p=0,001)), während es zu einem Anstieg der BNP-Konzentration kam und die Gehstrecke stabil war. In der Nachbeobachtung blieb die bereits vor Intervention hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion unverändert (LVEF von präinterventionell 27,7% auf 18,8% im 30dFU, p=0,084 und auf 22,8% im 1YFU, p=0,225). Die präinterventionell hochgradige MI reduzierte sich zum 30-Tage Follow-up auf eine mittelgradige MI (n=15, MI 3 [2;3] präinterventionell auf MI 1,5 [1;2] im 30dFU, p=0,005) und stabilisierte sich zum 1-Jahres Follow-up (n=7, MI 2 [1;3] p=0,102).

Die M-TEER-Gruppe verzeichnete zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten eine signifikante Verminderung des Schweregrades der Herzinsuffizienz (von NYHA 3 [3;4] (n=128, p<0,001) präinterventionell auf 2 [2;3] (n=84, p<0,001) im 30dFU und auf 2 [2;3] im 1YFU (n=46, p<0,001)). Parallel kam es zu einer Reduktion der BNP-Konzentration (n=34, 494,5ng/l auf 308,5ng/l, p=0,008) und die Gehstrecke im 6-Minuten-Test verbesserte sich in der Tendenz zum 1-Jahres Follow-up (n=3, 337,5m auf 425m, p=0,109). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion blieb unverändert. Kongruent zu einer signifikanten, anhaltenden Reduktion der im Median hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz auf eine geringgradige MI (von präinterventionell MI 3 [3;4] auf MI 1 [1;2] (n=82, p<0,001) im 30dFU und auf MI 1 [1;2] (n=46, p<0,001) im 1YFU), zeigte sich eine Verbesserung der quantitativen Parameter der MI (EROA, Vol_{MI}).

Die Komplikationsrate lag mit 53% in der CMCS-, sowie mit 45% in der COMBO- und 22% in der M-TEER-Gruppe sehr hoch, allerdings stellten die Nachblutungen in allen drei Gruppen mit 13,6-16% die häufigste Komplikation dar, welche nur in drei von 29 Fällen eine Bluttransfusion erforderten. Das CMCS war assoziiert mit einer höheren Rate von Myokardinfarkten gegenüber der M-TEER (5/54 Patienten versus 1/128 Patienten, p=0,009). Weitere unerwünschte Ereignisse der drei Interventionsgruppen waren: nicht-punktionswürdige Perikardergüsse, eine Clip-Dislokation mit OP-Indikation (M-TEER), respiratorische Insuffizienz mit Verzögerung der Extubation, low cardiac-output-Syndrom und intraprozedurale Reanimationen. Innerhalb von 30 Tagen verstarben 10 Patienten (vier CMCS-Patienten, fünf M-TEER-Patienten und ein COMBO-Patient), wobei neun Patienten bereits zum Interventionszeitpunkt kardial dekompensiert waren. Eine Patientin verstarb im Rahmen eines septischen Multiorganversagens auf Basis einer Pneumonie. Alle periinterventionellen Todesfälle waren nicht mit den Interventionen assoziiert. Die Überlebensrate der Gesamtpopulation lag ein Jahr nach Intervention bei 89,9% (87,5% CMCS, 81% COMBO, 87,5% M-TEER).

6.4 Schlussfolgerung

Das Carillon Mitral Contour System[®] kann neben oder zusätzlich zum MitraClip[™]-System eine wirksame Therapieoption für eine mittel- bis hochgradige SMI darstellen. Nach Implantation kann sowohl eine Reduktion der Rest-Insuffizienz der Mitralklappe, sowie des Schweregrades der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der BNP-Konzentration, als auch eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der 6-Minuten-Gehstrecke nachgewiesen werden. Es gilt allerdings mögliche Risiken wie eine Beeinträchtigung der Koronararterien (LCA, RCX) zu vermeiden.

7 Literaturverzeichnis

1. Stephan Baldus JB, Andreas Beckmann, Sabine Bleiziffer, Andreas Böning, Lenard Conradi, Stephan Ensminger, Volkmar Falk, Christian Frerker, Christoph Liebetrau, Helge Möllmann, Volker Rudolph, Volker Schächinger, P. Christian Schulze, Holger Thiele, Thomas Walther & Friedhelm Beyersdorf Gemeinsamer Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zu den Leitlinien (2021) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. 2022.
2. G. Nickenig FWM, · M. Kelm, · K.-H. Kuck, · P. Boekstegers, J. Hausleiter, ·, W. Schillinger JB, · R. Lange, · H. Reichenspurner,. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Online publiziert: 15. März 2013: Springer Verlag; 2013.
3. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, et al. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart*. 2021.
4. Lung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2019;140(14):1156-69.
5. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515-22.
6. 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.
7. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999;83(6):897-902.
8. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670-80.
9. Chen J, Li W, Xiang M. Burden of valvular heart disease, 1990-2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Glob Health*. 2020;10(2):020404.
10. Fleck EH, M.; Meinertz, T.; Bestehorn K.; Pott, A.; Rohjans, M. 33. Deutscher Herzbericht 2021, Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kindermedizin in Deutschland. Deutsche Herzstiftung. 2022:63-5.
11. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 3.6 Herzklappen im Überblick (Ventilebene und Herzskelett). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 5. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
12. Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart*. 2002;88(suppl 4):iv5-iv10.
13. Herold G. Berlin, Boston: De Gruyter; 2021.

14. Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Caretta A, Viani GM, Schlossbauer SA, et al. Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(8):843-57.
15. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker AE. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *British Heart Journal*. 1988;59(6):712-6.
16. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987;75(4):756-67.
17. Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D. Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *J Anat*. 2020;237(2):209-24.
18. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(10):i3-i9.
19. Wilcox AG, Buchan KG, Espino DM. Frequency and diameter dependent viscoelastic properties of mitral valve chordae tendineae. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014;30:186-95.
20. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. Koronararterien und Herzvenen: Systematik und Topografie. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
21. El-Maasarany S, Ferrett CG, Firth A, Sheppard M, Henein MY. The coronary sinus conduit function: anatomical study (relationship to adjacent structures). *Europace*. 2005;7(5):475-81.
22. Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, Mangia F, Borelli G, Minzioni G. Percutaneous mitral annuloplasty: an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation*. 2006;114(5):377-80.
23. Spencer JH, Prael G, Iazzo PA. The prevalence of coronary sinus and left circumflex artery overlap in relation to the mitral valve. *J Interv Cardiol*. 2014;27(3):308-16.
24. Randhawa A, Saini A, Aggarwal A, Saikia UN, Tubbs RS, Gupta T, et al. Spatial relationship of coronary sinus–great cardiac vein to mitral valve annulus and left circumflex coronary artery: implications for cardiovascular interventional procedures. *Cardiovascular Pathology*. 2016;25(5):375-80.
25. Tops LF, Van de Veire NR, Schuijf JD, de Roos A, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Noninvasive evaluation of coronary sinus anatomy and its relation to the mitral valve annulus: implications for percutaneous mitral annuloplasty. *Circulation*. 2007;115(11):1426-32.
26. Linzbach AJ. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy*. *The American Journal of Cardiology*. 1960;5(3):370-82.
27. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993;87(3):755-63.
28. Anand IS, Florea VG. Chapter 15 - Alterations in Ventricular Structure: Role of Left Ventricular Remodeling. In: Mann DL, editor. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p. 232-53.

29. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323-37.
30. Carpentier A, Adams DH, Filsoufi F. *Carpentier's reconstructive valve surgery*: Elsevier Health Sciences; 2010. 353 p.
31. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet.* 2009;373(9672):1382-94.
32. Leitman M, Tyomkin V, Raanani E, Sharony R, Tzatskin L, Peleg E, et al. Assessment and Management of Acute Severe Mitral Regurgitation in the Intensive Care Unit. *J Heart Valve Dis.* 2017;26(2):161-8.
33. Theresa A McDonagh MM, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 21 September 2021;Volume 42(Issue 36):3599–726.
34. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:h910.
35. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1735-43.
36. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362(9380):316-22.
37. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31.
38. Alec Vahanian FB, Fabien Praz, Milan Milojevic, Stephan Baldus, Johann Bauersachs, Davide Capodanno, Lenard Conradi, Michele De Bonis, Ruggero De Paulis, Victoria Delgado, Nick Freemantle, Martine Gilard, Kristina H Haugaa, Anders Jeppsson, Peter Jüni, Luc Pierard, Bernard D Prendergast, J Rafael Sádaba, Christophe Tribouillo, Wojtek Wojakowski, ESC/EACTS Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies,. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal,* Volume 43, Issue 7 ed14 February 2022. p. Pages 561–632.
39. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Michelena H, Maalouf J, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet.* 2018;391(10124):960-9.

40. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):569-82.
41. Baldus S, Bauersachs J, Beckmann A, Bleiziffer S, Böning A, Conradi L, et al. Gemeinsamer Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zu den Leitlinien (2021) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Die Kardiologie*. 2022;16(4):270-8.
42. Grigioni F, Clavel MA, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Pizarro R, Huebner M, et al. The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2018;39(15):1281-91.
43. Reith S, Zhang Y, Bach C, Deschka H. [Mitral valve: When conservative, when surgical, when interventional therapy?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2022;147(16):1039-47.
44. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, et al. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation*. 2017;135(5):410-22.
45. Lange R, Voss B, Kehl V, Mazzitelli D, Tassani-Prell P, Günther T. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(2):573-9.
46. Goldstone AB, Atluri P, Szeto WY, Trubelja A, Howard JL, MacArthur JW, et al. Minimally invasive approach provides at least equivalent results for surgical correction of mitral regurgitation: A propensity-matched comparison. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;145(3):748-56.
47. Colli A, Manzan E, Aidietis A, Rucinkas K, Bizzotto E, Besola L, et al. An early European experience with transapical off-pump mitral valve repair with NeoChord implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(3):460-6.
48. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, et al. Angiotensin Receptor Nprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2019;139(11):1354-65.
49. Januzzi JL, Omar AMS, Liu Y, Murphy S, Butler J, Felker GM, et al. Association Between Sacubitril/Valsartan Initiation and Mitral Regurgitation Severity in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The PROVE-HF Study. *Circulation*. 2022.
50. Spinka G, Bartko PE, Heitzinger G, Prausmüller S, Winter M-P, Arfsten H, et al. Guideline directed medical therapy and reduction of secondary mitral regurgitation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022;23(6):755-64.
51. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
52. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
53. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93.

54. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
55. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJ, van Rijnsoever EP, Schalij MJ, et al. 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.
56. Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, Elsässer A, Hausleiter J, Ince H, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Der Kardiologe*. 2020;14(5):339-63.
57. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227.
58. Sorajja P, Gössl M, Babaliaros V, Rizik D, Conradi L, Bae R, et al. Novel Transcatheter Mitral Valve Prosthesis for Patients With Severe Mitral Annular Calcification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(11):1431-40.
59. GEBRAUCHSANWEISUNG Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (XE2) [Internet]. 2016 [cited 16.06.2020]. Available from: [https://cardiacdimensions.com/wp-content/uploads/ifu/LAB-1505-04AF%20CMCS%20\(XE2\)%20CE%20Mark%20IFU_German.pdf](https://cardiacdimensions.com/wp-content/uploads/ifu/LAB-1505-04AF%20CMCS%20(XE2)%20CE%20Mark%20IFU_German.pdf).
60. Lipiecki J, Siminiak T, Sievert H, Muller-Ehmsen J, Degen H, Wu JC, et al. Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial. *Open Heart*. 2016;3(2):e000411.
61. Topilsky Y, Vaturi O, Watanabe N, Bichara V, Nkomo VT, Michelena H, et al. Real-time 3-dimensional dynamics of functional mitral regurgitation: a prospective quantitative and mechanistic study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3):e000039.
62. Witte Klaus K, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith Ian T, Malkin Christopher J, Goldberg Steven L, et al. The REDUCE FMR Trial. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(11):945-55.
63. Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, et al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):931-8.
64. Koell B, Kalbacher D, Lubos E. Current devices and interventions in mitral regurgitation. *Herz*. 2021;46(5):419-28.
65. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):674-81.
66. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):1050-5.
67. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1052-61.

68. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(2):172-81.
69. Unbekannt. Carillon Mitral Contour System reaches 1,000 implants for functional mitral regurgitation. *Cardiovascular News.* 2019.
70. Dimensions tAvMvC. 2023.
71. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation.* 2009;120(4):326-33.
72. DeMorett C FM. The EMPOWER Trial - The Carillon® Mitral Contour System® in Treating Heart Failure With at Least Mild FMR. 2018.
73. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(8):686-94.
74. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011;364(15):1395-406.
75. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-306.
76. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18.
77. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(2):353-62.
78. Grasso C, Attizzani GF, Ohno Y, Dipasqua F, Mangiafico S, Ministeri M, et al. Catheter-Based Edge-to-Edge Mitral Valve Repair After Percutaneous Mitral Valve Annuloplasty Failure. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2014;7(7):e85-e6.
79. Abdelrahman N, Chowdhury MA, Al Nooryani A, Elabbassi W. A case of dilated cardiomyopathy and severe mitral regurgitation treated using a combined percutaneous approach of MitraClip followed by CARILLON® mitral contour system. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(8):578-81.
80. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24(9):881-2.
81. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
82. Kobayashi KJ, Williams JA, Nwakanma LU, Weiss ES, Gott VL, Baumgartner WA, et al. EuroSCORE Predicts Short- and Mid-Term Mortality in Combined Aortic Valve Replacement and Coronary Artery Bypass Patients. *Journal of Cardiac Surgery.* 2009;24(6):637-43.
83. Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, Tanoue Y, Nakashima A, Shiokawa Y, et al. The novel EuroSCORE II algorithm predicts the hospital mortality of thoracic aortic surgery in 461

- consecutive Japanese patients better than both the original additive and logistic EuroSCORE algorithms. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013;18(4):446-50.
84. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94(8):488-509.
85. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
86. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.
87. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*. 2020;14(5):396-431.
88. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.
89. Solomon SD. *Essential Echocardiography: A Practical Guide With DVD*: Springer Science & Business Media; 2007.
90. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.
91. Grossgasteiger M, Hien MD, Graser B, Rauch H, Motsch J, Gondan M, et al. Image Quality Influences the Assessment of Left Ventricular Function: An Intraoperative Comparison of Five 2-Dimensional Echocardiographic Methods With Real-time 3-Dimensional Echocardiography as a Reference. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(2):297-306.
92. Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2009;4(1):3-51.
93. Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, Stobe S, Haghi D, Ruf T, et al. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation: discussion of practical and methodologic aspects of severity quantification to improve diagnostic conclusiveness. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(11):1704-33.
94. Hagendorff A, Stöbe S. *Basiswissen Echokardiografie: "ars echocardiographica"-Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*: Elsevier Health Sciences; 2021.
95. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802.
96. Kahlert P, Plicht B, Schenk IM, Janosi R-A, Erbel R, Buck T. Direct assessment of size and shape of noncircular vena contracta area in functional versus organic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(8):912-21.

97. Enriquez-Sarano M, Miller FA, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(3):703-9.
98. Rivera JM, Vandervoort PM, Thoreau DH, Levine RA, Weyman AE, Thomas JD. Quantification of mitral regurgitation with the proximal flow convergence method: A clinical study. *American Heart Journal*. 1992;124(5):1289-96.
99. Cardiac Dimensions I. CARILLON® Mitral Contour System® (XE2) Gebrauchsanweisung CE 0 3 4 4 Internet2018 [Available from: [https://cardiacdimensions.com/wp-content/uploads/ifu/LAB-1505-04AF%20CMCS%20\(XE2\)%20CE%20Mark%20IFU_German.pdf](https://cardiacdimensions.com/wp-content/uploads/ifu/LAB-1505-04AF%20CMCS%20(XE2)%20CE%20Mark%20IFU_German.pdf)].
100. Cardiac Dimensions I. 2023 [cited 2023 24.04.2023]. Available from: <https://cardiacdimensions.com/news/media-kit/>.
101. Cardiac Dimensions I, Kirkland, WA, USA. Carillon Therapy 2022 [Available from: <https://cardiacdimensions.com/physicians/?lang=de>].
102. Vascular A. Gebrauchsanweisung MitraClip NT Clip-Einführsystem [instruction in use]. 2019 [updated 5.03.2019. 268]. Available from: <https://vascular.eifu.abbott/en/detail-screen.html>.
103. Park A. MitraClip G4 System 2020 [Available from: chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.structuralheart.abbott/int/fileadmin/content/Solutions-Products/Mitraclip/G4_Procedural_Positioning_and_Imaging_Guide_MAT-2005413_v1.0.pdf].
104. Lapp HK, I. 27.2 Mitralklappeninterventionen bei Mitralklappeninsuffizienz. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014 2014/03/24.
105. Instructions for Use MitraClip NTR_XTR Clip Delivery System [Internet]. 2019 [cited 06.07.2020]. Available from: <https://manuals.sjm.com/Search-Form?re=Europe&cc=DE&In=all&ct=professional&qry=MitraClip&ipp=10>].
106. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
107. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82.
108. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Jr., Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail*. 2004;10(5 Suppl 3):1-30.
109. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
110. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and

replacement: part 2: endpoint definitions: A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *European Heart Journal*. 2015;36(29):1878-91.

111. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, Abraham WT, Borer JS, Bax JJ, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(3):278-307.

8 Anhang

8.1 Publikation, veröffentlicht am 05.06.2020 in ESC Heart Failure


ESC HEART FAILURE

ESC Heart Failure 2020; 7: 1400–1408

Published online 5 June 2020 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.12710

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation

Tobias Friedrich Ruf¹ , Felix Kreidel¹, Alexander Robert Tamm¹, Martin Geyer¹, Omar Hahad¹, Julia Claudia Zirbs¹, Ben Luca Schwidtal¹, Andres Beiras-Fernandez², Klaus K. Witte³, Thomas Münzel¹ and Ralph Stephan von Bardeleben^{1*}

¹Heart Valve Center Mainz, Center for Cardiology I, University Medical Center Mainz, Johannes Gutenberg University Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131, Mainz, Germany; ²Heart Valve Center Mainz, Department of Heart and Vascular Surgery, University Medical Center Mainz, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; ³Leeds Institute for Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, UK

Abstract

Aims Mitral annuloplasty using the Carillon Mitral Contour System (CMCS) reduces secondary mitral regurgitation (SMR) and leads to reverse left ventricular remodelling. The aim of this study was to evaluate the effect of the CMCS on the mitral valve annulus (MA) and left atrial volume (LAV).

Methods and results We retrospectively evaluated the data of all patients treated with the CMCS at our centre. Using trans-thoracic echocardiography, MA diameters were assessed by measuring the anterolateral to posteromedial extend (ALPM) and the anterior to posterior (AP) dimensions, respectively. Also, LAV and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) were assessed. Patients were examined at three time points: baseline, at 20–60 days (30dFUP), and at 9–15 months (1yFUP), using paired analysis. From July 2014 until March 2019, 75 cases of severe SMR were treated using CMCS. Cases in which other devices were used in combination (COMBO therapy, $n = 35$) or in which the device could not be implanted (implant failure, $n = 3$) were excluded, leaving 37 patients in the present analysis. Analysis at 30dFUP showed a significant reduction of 16% in the mean ALPM diameter (7.27 ± 5.40 mm) and 15% in the AP diameter (6.57 ± 5.33 mm). Analysis of LAV also showed a significant reduction of 21% (36.61 ± 82.67 mL), with no significant change in LVEDV. At 1yFUP, the reduction of both the mean ALPM diameter of 14% (6.24 ± 5.70 mm) and the mean AP diameter of 12% (5.46 ± 4.99 mm) remained significant and stable. The reduction in LAV was also maintained at 23% (37.03 ± 56.91 mL). LAV index was significantly reduced by 17% at 30dFUP (15.44 ± 40.98 mL/m²) and by 13% at 1yFUP (11.56 ± 31.87 mL/m²), respectively. LVEDV index showed no significant change at 30dFUP and a non-significant 10% reduction at 1yFUP (17.75 ± 58.79 mL/m²).

Conclusions The CMCS successfully treats symptomatic SMR with a stable reduction of not only the AP diameter of the MA, but the current study also demonstrates an additional reduction of the ALPM dimension at both 30dFUP and 1yFUP. We have also shown for the first time that LAV and LAV index are significantly reduced at both 30dFUP and 1yFUP and a non-significant positive remodelling of the LVEDV. This positive left atrial remodelling has not been looked for and demonstrated in earlier randomized studies of CMCS.

Keywords Transcatheter; PMVR; Carillon; Remodelling; LAV; Mitral valve annulus

Received: 22 January 2020; Revised: 31 March 2020; Accepted: 1 April 2020

*Correspondence to: Ralph Stephan von Bardeleben, Heart Valve Center Mainz, Center for Cardiology I, University Medical Center Mainz, Johannes Gutenberg University Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Germany. Tel: +49 6131 176903; Fax: +49 6131 178793. Email: stephan.von_bardeleben@unimedizin-mainz.de; heartvalves@unimedizin-mainz.de

© 2020 The Authors. ESC Heart Failure published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the European Society of Cardiology

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

8.2 Publikation, veröffentlicht am 15.02.2023 in Frontiers in Cardiovascular Medicine



OPEN ACCESS

EDITED BY
Ofir Havakuk,
Tel Aviv Sourasky Medical Center, Israel

REVIEWED BY
Vladimir Uspensky,
Almazov National Medical Research Centre,
Russia
Masaki Izumo,
St. Marianna University School of Medicine,
Japan

*CORRESPONDENCE
Tobias Friedrich Ruf
✉ tobias.ruf@unimedizin-mainz.de

†These authors have contributed equally
to this work

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Heart Failure and Transplantation,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

RECEIVED 26 August 2022
ACCEPTED 02 January 2023
PUBLISHED 15 February 2023

CITATION
Yokoyama H, Ruf TF, Geyer M, Tamm AR, Da
Rocha E Silva JG, Gößler TAM, Zirbs J,
Schwidtal B, Münzel T and von Bardeleben RS
(2023) Reverse cardiac remodeling in patients
undergoing combination therapy
of transcatheter mitral valve repair.
Front. Cardiovasc. Med. 10:1029103.
doi: 10.3389/fcvm.2023.1029103

COPYRIGHT
© 2023 Yokoyama, Ruf, Geyer, Tamm, Da Rocha
E Silva, Gößler, Zirbs, Schwidtal, Münzel and von
Bardeleben. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with
these terms.

Reverse cardiac remodeling in patients undergoing combination therapy of transcatheter mitral valve repair

Hiroaki Yokoyama^{1†}, Tobias Friedrich Ruf^{2*†}, Martin Geyer²,
Alexander R. Tamm², Jaqueline Grace Da Rocha E Silva²,
Theresa Ann Maria Gößler², Julia Zirbs², Ben Schwidtal²,
Thomas Münzel² and Ralph Stephan von Bardeleben²

¹Department of Cardiology and Catheterisation Laboratories, Shonan Kamakura General Hospital, Kamakura, Japan, ²Department of Cardiology, Cardiology I, University Medical Center Mainz, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

Aims: For patients with severe mitral valve regurgitation (MR), different kinds of transcatheter mitral valve repair (TMVr) exist, targeting the leaflets, annulus, and chordae. The concomitant combination (COMBO) therapy of TMVrs is rarely used as treatment, and there are very few publications about this therapeutic strategy. We evaluated the effect of COMBO-TMVr on the cardiac left chambers and clinical data, including survival.

Methods: We included 35 patients at high risk who underwent concomitant sequential transcatheter mitral valve edge-to-edge repair (M-TEER) and another TMVr for severe MR in our hospital between March 2015 and April 2018. Of these, 13 had adequate follow-up transthoracic echocardiography (TTE) up to around 1 year after the procedure.

Results: Survival for all patients was 83% at 1 year, 71% at 2 years, and 63% at 3 years, respectively. In the 13 patients with adequate TTE follow-up, M-TEER plus either Cardioband ($n = 4$), Carillon Mitral Contour System ($n = 7$), or NeoChord ($n = 2$) were used, respectively. Ten patients had secondary, and three patients primary MR. After 1 year, changes [median (Q1, Q3)] of left ventricular (LV) end-systolic diameter of -9.9 cm ($-11.1, 0.4$), LV end-diastolic diameter of -3.3 cm ($-8.5, 0.0$), LV end-systolic volume (LVESV) of -17.4 mL ($-32.6, -0.4$), LV end-diastolic volume (LVEDV) of -13.5 mL ($-15.9, -3.2$), LV mass of -19.5 g ($-24.2, -7.6$), and left atrial volume (LAV) index (LAVi) of -16.4 mL ($-23.3, -11.3$) were observed. A significant reduction was also seen in the change ratios of LVESV, LVEDV, LV mass, and LAVi, respectively.

Conclusion: We found that COMBO therapy of TMVr seems feasible and may support reverse remodeling of left cardiac chambers during 1 year after the procedure in a cohort of patients at high risk.

KEYWORDS

mitral regurgitation, mitral annuloplasty, COMBO therapy, reverse cardiac remodeling in patients with dilated cardiomyopathy, TMVr, transcatheter

9 Danksagung

Für die Unterstützung bei der Anfertigung und Fertigstellung meiner Doktorarbeit möchte ich mich an dieser Stelle insbesondere bei den folgenden Personen bedanken:

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater, der mir ein so aktuelles und interessantes Thema ermöglicht hat.

Meinem Betreuer möchte ich dafür danken, dass er stetig Lösungsvorschläge für auftretende Probleme und Schwierigkeiten aufzeigte. Er übertrug mir viel Eigenverantwortung beispielsweise im Hinblick auf die Auswertung der echokardiographischen Daten, die ich von ihm Erlernen durfte. Daraufhin konnte ich meinen Wissenstand und meine praktischen Fertigkeiten für den ärztlichen Beruf formen.

Meinem Ehemann und meiner Familie möchte ich von Herzen für die liebevolle, aufmerksame und bedingungslose, stete Unterstützung und Ermutigung danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.