

Aus dem Zentrum für Kardiologie
Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH, Herzzentrum Ludwigshafen,
akademisches Lehrkrankenhaus
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Langzeitverlauf nach interventionellem Plug- Verschluss paravalvulärer Lecks.
Ergebnisse eines prospektiven multizentrischen Registers

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

Vorgelegt von

Hanna Konrad
aus Starnberg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 02. April 2024

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
1. EINLEITUNG.....	9
2. LITERATURDISKUSSION.....	11
2.1 EINFÜHRUNG IN PARAVALVULÄRE LECKAGEN	11
2.1.1 <i>Definition und Ätiologie der paravalvulären Leckage</i>	11
2.1.2 <i>Symptomatik und klinische Relevanz</i>	12
2.1.3 <i>Diagnostische Möglichkeiten des paravalvulären Lecks</i>	12
2.2 THERAPIEOPTIONEN PARAVALVULÄRER LECKAGEN	15
2.2.1 <i>Verschlussoptionen paravalvulärer Leckagen</i>	16
2.2.1.1 <i>Operativer Leckverschluss</i>	16
2.2.1.2 <i>Interventioneller Plug- Verschluss</i>	17
2.2.1.3 <i>Mögliche Zugangswege und diverse Verschlussysteme</i>	19
2.2.1.4 <i>Vergleich operativer versus interventioneller PVL- Verschluss</i>	21
3. METHODIK	23
3.1 STUDIENDESIGN DES PLUG- REGISTERS	23
3.1.1 <i>Einschlusskriterien</i>	23
3.1.1.1 <i>Einverständniserklärung und Patienteninformation</i>	23
3.1.2 <i>Studienablauf</i>	24
3.2 ELEKTRONISCHER ERHEBUNGSBOGEN	25
3.2.1 <i>Patienten- und Aufnahmedaten</i>	25
3.2.2 <i>Patientencharakteristika und Symptomatik</i>	25
3.2.3 <i>Labor und Medikation bei Aufnahme</i>	26
3.2.4 <i>Begleiterkrankungen und Risikofaktoren</i>	26
3.2.5 <i>Interventionelle und operative Vorgeschichte</i>	26
3.2.6 <i>Präinterventionelle Diagnostik und Indikation</i>	27
3.2.7 <i>Interventioneller PVL- Verschluss</i>	27
3.2.8 <i>Postprozeduraler Verlauf</i>	28
3.2.9 <i>Follow- up</i>	28
3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	28
4. ERGEBNISSE.....	30
4.1 PATIENTENMERKMALE UND BEGLEITERKRANKUNGEN	30
4.2 OPERATIVE UND INTERVENTIONELLE VORGESCHICHTE	34
4.3 PRÄINTERVENTIONELLE DIAGNOSTIK	37
4.4 PROZEDURALE CHARAKTERISTIK	41
4.5 POSTPROZEDURALER VERLAUF	47
4.6 NACHBEOBACHTUNG UND LANGZEITVERLAUF	49
5. DISKUSSION	61
5.1 BASISCHARAKTERISTIKA UND INDIKATION	61
5.1.1 <i>Patientenkollektiv</i>	61
5.1.2 <i>Präinterventionelle Diagnostik</i>	63
5.1.3 <i>Indikation</i>	63
5.2 PROZEDURALE CHARAKTERISTIK	64
5.3 POSTPROZEDURALER VERLAUF	65
5.4 LANGZEITVERLAUF	67
5.5 LIMITATIONEN UND AUSBLICK	69
6. ZUSAMMENFASSUNG	71
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	73
8. ANHANG.....	76

8.1 ELEKTRONISCHER ERHEBUNGSBOGEN	76
8.2 PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	95
9. DANKSAGUNG	103
10. LEBENSLAUF	104

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

PVL	Paravalvuläre Leckage
MKE/ MVR	Operativer Mitralklappenersatz/ Mitralklappenrekonstruktion
AKE	Operativer Aortenklappenersatz
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
NYHA	New York Heart Association
BNP	Brain Natriuretic Peptide
NT- proBNP	N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
3D	3- dimensional
LV	Linksventrikulär
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
RVol	Regurgitationsvolumen
RF	Regurgitationsfraktion
EROA	Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
PHT	Druckhalbwertszeit
CT	Computertomographie
Kardio- MRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
ESC	European Society of Cardiology
TIA	Transitorische ischämische Attacke
ASD	Atriumseptumdefekt
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
AV- Block	Atrioventrikulärer Block
CCS	Canadian Cardiovascular Society
BMI	Body- Mass- Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
ACE- Hemmer	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer
AT1- Rezeptorblocker	Angiotensin 1-Rezeptorblocker
ASS	Acetylsalicylsäure
PCI	Perkutane Koronarintervention
ACB	Aortokoronare Bypassoperation
mPAP	Pulmonal- arterieller Mitteldruck
TMVI	Transkathetergestützte Mitralklappenimplantation
Reha	Rehabilitation

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Prävalenz und Ätiologie	11
Abbildung 2: Uhrzeigersystem nach Ruiz et al.: Linkatriale Perspektive in "Surgical view"..	13
Abbildung 3: Therapiemöglichkeiten des PVL- Verschlusses	16
Abbildung 4: Häufig verwendete interventionelle Verschlussysteme für PVL	21
Abbildung 5: Beschreibung des Patientenkollektivs und der Plug Implantationen.....	41
Abbildung 6: Mortalität nach 30 Tagen, 1- , 3- und 5 Jahren	50
Abbildung 7: Vergleich der NYHA- Klassen bei Aufnahme, Entlassung und nach 3 Jahren..	51
Abbildung 8: Berechnete Ereignisrate für Mortalität und/oder alle kardiologischen Reinterventionen nach 30 Tagen, 1, 3 und 5 Jahren	52

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Zusammenfassung der echokardiographischen Kriterien für die PVL der Mitralklappe und Aortenklappe	14
Tabelle 2: Patientendemographie, Aufnahmelabor und Komorbiditäten.....	33
Tabelle 3: Operative Vorgeschichte	36
Tabelle 4: Interventionelle Vorgeschichte	36
Tabelle 5: Präprozedurale echokardiographische Diagnostik.....	39
Tabelle 6: Präinterventionelle Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung und Indikation zum perkutanen PVL- Verschluss	40
Tabelle 7: Anzahl an Prozeduren.....	41
Tabelle 8: Prozedurale Charakteristik der ersten Prozedur	44
Tabelle 9: Prozedurale Charakteristik der zweiten Prozedur	45
Tabelle 10: Prozedurale Charakteristik aller Prozeduren.....	46
Tabelle 11: Intraprozedurale Komplikationen.....	47
Tabelle 12: Beschreibung des postprozeduralen Verlaufs.....	49
Tabelle 13: Follow- up nach 30 Tagen.....	54
Tabelle 14: Follow- up nach 1 Jahr	56
Tabelle 15: Follow- up nach 3 Jahren	58
Tabelle 16: Follow- up nach 5 Jahren	60

1. EINLEITUNG

Weltweit nimmt die Anzahl der Herzklappenerkrankungen zu, was vor allem durch die immer älter werdende Bevölkerung, als auch durch die Optimierung der diagnostischen Möglichkeiten bedingt ist (1).

Zu einer der häufig auftretenden Komplikationen nach Implantation einer Herzklappenprothese zählt die paravalvuläre Leckage (PVL) (1). Als paraprosthetische Leckage wird ein Defekt mit Insuffizienz bezeichnet, welcher zwischen dem äußeren Rand einer interventionell implantierten oder chirurgischen Herzklappe oder auch eines Rekonstruktionsrings und dem natürlichen Gewebe einer Herzklappe entsteht (2). Hierbei kann die PVL frühzeitig periinterventionell entstehen, aber auch postinterventionell zu einem späteren Zeitpunkt in Folge einer Nahtdehiszenz durch eine Anulusdegeneration oder Endokarditis (2). Während eine PVL in bis zu 2-10% nach prothetischem Aortenklappenersatz auftreten kann, wird die Inzidenz der PVL nach prothetischem Mitralklappenersatz mit 7-17% beschrieben (2-5). In einer von Hammermeister et al. durchgeführten randomisierten Studie konnte in 575 Patienten belegt werden, dass nicht nur die Inzidenz einer PVL nach einem operativen Mitralklappenersatz (MKE) höher ist im Vergleich zu einem operativen Aortenklappenersatz (AKE), sondern dass auch eine PVL häufiger nach mechanischem Klappenersatz auftritt, als bei einer implantierten Bioprothese (6). Eine randomisierte Studie beschreibt bei 179 Patienten, welche eine transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) erhalten haben, die Inzidenz einer moderaten bis schweren PVL mit 11,8 % nach 30 Tagen und 10,5% nach 1 Jahr (7). Während ein Großteil aller Patienten mit PVL asymptomatisch verbleiben, entwickeln bis zu 5% der Patienten mit PVL Symptome einer Herzinsuffizienz, welche alleine oder auch in Kombination mit einer mechanischen hämolytischen Anämie auftreten können (3, 5).

Zu den Therapiemöglichkeiten der symptomatischen PVL zählen zum einen der kathetertechnische Verschluss mittels Implantation eines Plug- Devices und zum anderen die chirurgischen Rezidiveingriffe mit Möglichkeit einer chirurgischen Refixation der Herzklappenprothese oder eines chirurgischen Verschlusses der PVL (2). Für Patienten mit symptomatischer PVL, welche ein niedriges operatives Risiko ausweisen, ist der chirurgische Rezidiveingriff auch heute noch First- Line- Therapie in der Behandlung der PVL (2, 8). Während die chirurgischen Rezidiveingriffe mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind, stellt die recht neue Methode des interventionellen kathetertechnischen Verschlusses paravalvulärer Leckagen wegen der niedrigen Komplikations- und hohen Erfolgsrate, besonders für Patienten mit hohem operativem Risiko und vielen Komorbiditäten eine gute Therapiemöglichkeit dar (2, 4, 9, 10). Über einen möglichen kathetertechnischen Verschluss mittels Implantation eines Plug- Devices bei PVL wird erstmalig in der Studie von Hourihan et al. 1992 berichtet (11). Hierbei wird eine erfolgreiche Plug Implantation bei PVL an der Aortenklappenprothese in 2 von 4 Patienten beschrieben (11). Der kathetertechnische Verschluss einer PVL hat sich über die Jahre zu einer attraktiven Alternative gegenüber den chirurgischen Rezidiveingriffen entwickelt, in mehreren Studien wird eine Erfolgsrate nach interventioneller Plug Implantation mit bis zu 80 bis 90 % beschrieben (12, 13). Allerdings liegen aufgrund der Neuheit und der eher selten durchgeführten kathetergestützten Plug Implantation bei PVL relativ wenige Daten über den klinischen Erfolg, sowie den postinterventionellen Verlauf und die Langzeitmortalität vor (3, 14). Bisherige Veröffentlichungen beruhen zudem meist auf Daten aus retrospektiven und monozentrischen Registern, prospektive Daten fehlen fast vollständig.

Eine der wenigen multizentrisch durchgeführten Studien über den Langzeitverlauf nach Plug Implantation bei PVL ist die 2016 von Calvert et al. veröffentlichte retrospektive Studie (15). In 20 britischen und irischen Zentren konnte durch den interventionellen Verschluss der PVL bei 259 Patienten eine wesentliche Symptomverbesserung und Reduktion des Schweregrades der PVL erzielt werden (15). Die Studie konnte belegen, dass vermehrt schwere kardiale Komplikationen in Patienten mit einer PVL der Mitralklappe auftreten (15). Die multizentrische Studie ist durch die retrospektive Datenerhebung und durch eine kurze mediane Follow- Up Zeit von nur 110 Tagen limitiert (15).

Zusammenfassend ist die Datenlage über den langfristigen Verlauf nach Plug Implantation bei PVL stark begrenzt. Die Nachbeobachtungen der bereits erhobenen Studien weisen die Erfolgs- und Morbiditätsrate nach einer nur sehr kurzen Follow- Up Periode auf. Ein Großteil der Studien basiert auf monozentrisch erhobene Daten und berücksichtigt daher nur die klinische Erfahrung der einzelnen spezialisierten Zentren. Zudem sind die erhobenen Daten überwiegend durch das retrospektive und nicht randomisierte Studiendesign limitiert. Die Daten können zum einen Erinnerungsverzerrungen der Patienten bei der Befragung nach deren Symptomatik und klinischen Zustand nach Intervention aufweisen. Zum anderen sind viele der monozentrisch und häufig auch retrospektiv erhobenen Studien durch eine kleine Probandenzahl begrenzt (13, 16-19). Es gibt bislang keine Studien, welche die Frage nach der Lebensqualität der Patienten nach perkutanem PVL- Verschluss im Langzeitverlauf bearbeitet.

Ziel der Dissertation ist es mittels eines multizentrischen, prospektiven Registers den Langzeitverlauf bis zu 5 Jahren und die Lebensqualität der Patienten nach interventioneller Plug Implantation bei paravalvulärer Leckagen zu erfassen. Die Studie bezieht Patienten aus insgesamt 9 Zentren ein, welche eine signifikante PVL mit hämolytischer Anämie oder eine Dyspnoe nach New- York- Heart- Association- Klassifikation (NYHA) \geq II aufweisen und die Indikation zum perkutanen PVL- Verschluss gestellt wurde. Patientencharakteristika, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, die präinterventionelle Diagnostik, sowie die Indikation für einen interventionellen Plug- Verschluss sollten evaluiert werden. Prozedurale Daten, der prozedurale Erfolg, mögliche schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen, die intrahospitale Mortalität, sowie erneut notwendige Reinterventionen und eine klinische Verbesserung der Patienten nach Plug Implantation sollten ausgewertet werden. Auch die Entlassmedikation der Patienten sollte festgehalten werden. Im Vergleich zur aktuell bestehenden Datenlage sollte eine möglichst lange Follow- up Periode mit einer Visite nach 30 Tagen, 1, 3 und 5 Jahren erfolgen. Eine umfassende Nachbeobachtung sollte sowohl die Morbidität und Mortalität, die klinische Symptomatik, den prozeduralen Erfolg, als auch die Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit nach Intervention erfassen.

2. LITERATURDISKUSSION

2.1 Einführung in paravalvuläre Leckagen

2.1.1 Definition und Ätiologie der paravalvulären Leckage

Eine PVL ist ein periprothetischer Defekt mit begleitender Regurgitation, welche als retrograden Fluss zwischen dem nativen Klappenannulus und dem äußeren Rand einer Herzklappenprothese oder eines Rekonstruktionsrings bezeichnet wird (2, 20). Eine PVL kann sowohl nach chirurgischer Herzklappenrekonstruktion, als auch nach einem chirurgischem oder einem katheterbasiertem Herzklappenersatz vorkommen (14). Hammermeister et al. konnte belegen, dass eine PVL häufiger nach mechanischem Herzklappenersatz im Vergleich zu einer biologischen Herzklappenprothese zu sehen ist (6, 21). In den bisher veröffentlichten Publikationen wird die Inzidenz einer PVL nach prothetischem Mitralklappenersatz mit bis zu 17% beschrieben und ist somit häufiger als die PVL nach prothetischem Aortenklappenersatz (2-10%) (1-3). Moderate bis höhergradige PVL treten in 3-4% nach perkutanem Herzklappenersatz auf (14). Auch wenn die perkutanen Herzklappenprothesen in ständiger Weiterentwicklung sind und somit das Auftreten einer PVL nach perkutanem Herzklappenersatz reduziert werden kann, entsteht eine PVL dennoch häufiger nach perkutanem Herzklappenersatz im Vergleich zu dem chirurgischen Herzklappenersatz (14). Die PVL der Mitralklappe wird am häufigsten posteromedial und anterolateral beschrieben, die akoronare Tasche bietet die häufigste Lokation der PVL der Aortenklappe (9, 22). Diverse Risikofaktoren können zur Genese einer PVL beitragen, hierzu zählen vor allem eine starke Kalzifikation des Klappenannulus, vorherige Endokarditiden, Gewebeeinstabilität des Klappenrings, inflammatorische Prozesse, und die Einleitung einer Corticosteroid Therapie (22). Wie zuvor bereits beschrieben, ist auch der Typ der Herzklappenprothese entscheidend für die Entstehung einer PVL (14). Eine frühzeitige PVL tritt in bis zu 74% im ersten postoperativen Jahr auf (22). Ein Risikofaktor hierfür ist zum einen eine Herzklappenprothese der Aortenklappe in supraannulärer Position und zum anderen erhöht eine kontinuierliche Naht im Gegensatz zur diskontinuierlichen Naht, das Risiko einer PVL nach Mitralklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion (MVR) (22). Die Nahtdehiszenz ist die häufigste Genese einer spät auftretenden PVL und geht häufig mit einer zunehmenden Kalzifikation des Annulus oder einer Endokarditis einher (2, 14, 22).

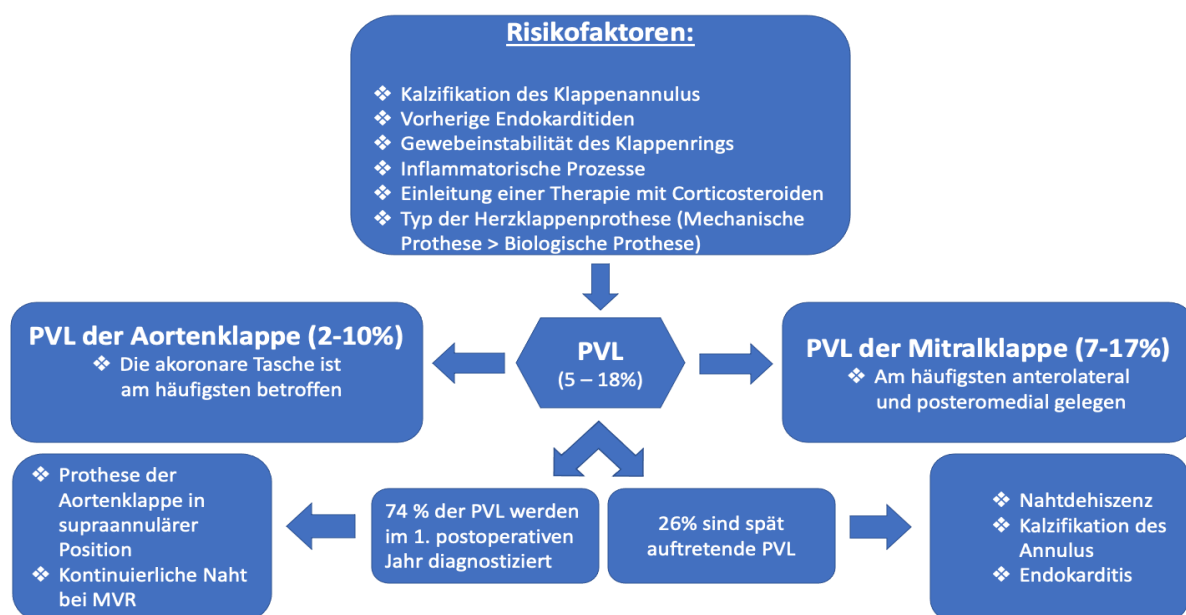


Abbildung 1: Prävalenz und Ätiologie (22)

2.1.2 Symptomatik und klinische Relevanz

Während bis zu 5% aller Patienten mit PVL schwere klinische Komplikationen entwickeln, verbleiben die meisten aller PVL angesichts eines nur kleinen Regurgitationsvolumens asymptomatisch und werden nur zufällig in der Echokardiographie diagnostiziert (1, 2, 23). Zu den häufigsten klinischen Komplikationen zählt vor allem die Entstehung einer Herzinsuffizienz, welche durch einen linksatrialen und linksventrikulären Overload, bedingt durch die Regurgitation der PVL, verursacht wird (1). Hierdurch können Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie, sowie Lungenödem, Fatigue und Dyspnoe entwickeln (1). Die Mehrheit aller Patienten mit einer Herzinsuffizienz weisen eine Belastungsdyspnoe nach New-York- Heart- Association- Klassifikation (NYHA) III- IV° auf (23). Etliche der Patienten mit symptomatischer PVL leiden unter einer hämolytischen Anämie, welche durch die Scherkräfte der PVL an den Erythrozyten bedingt ist (1). Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hämolyse und der Größe der PVL bleibt in bisherigen Publikationen ungeklärt, während eine relativ kleine Leckage schwere Hämolysen verursachen kann, kann durch eine schwergradige Leckage auch gar keine Hämolyse entstehen (24). Eine hämolytische Anämie kann als Zufallsbefund im Labor auffallen, Patienten können aber auch symptomatisch im Sinne einer Herzinsuffizienz oder sogar transfusionspflichtig werden (1). Zudem ist zu erwähnen, dass eine PVL, bedingt durch das Entstehen eines turbulenten Flusses, auch das Risiko einer Bakteriämie und somit die Entwicklung einer Endokarditis erhöhen kann (23).

2.1.3 Diagnostische Möglichkeiten des paravalvulären Lecks

Für die Entdeckung und dann gegebenenfalls anschließende präprozedurale Evaluation einer PVL sollte eine genaue Anamneseerhebung bezüglich eines vorherigen Herzklappenersatzes oder einer früheren Herzklappenrekonstruktion erfolgen (22). Zudem sollte die Symptomatik der Patienten mit PVL befragt werden und die Dyspnoe anhand der NYHA- Klassifikation eingeordnet werden (22). Auch laborchemische Parameter, wie das Brain Natriuretic Peptide (BNP) und das N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT- proBNP) können für die Evaluation einer Herzinsuffizienz im Rahmen der PVL eine Rolle spielen (22). Laborchemisch sollte auch eine mögliche hämolytische Anämie evaluiert werden (22). Für die Diagnose einer Hämolyse ist ein erhöhter Laktatdehydrogenase Wert auf mehr als 460 U/L erforderlich (24). Zudem müssen zwei der drei im Folgenden genannten Kriterien zutreffen, die Retikulozytenzahl muss größer als 2% sein, der Serum Haptoglobinspiegel kleiner als 50 mg/dL und der Hämoglobinwert für Frauen <12,4 g/dL und für Männer < 13.8 g/dL (24). Zu einer einfachen, aber auch unspezifischen diagnostischen Option der PVL zählt die Auskultation der PVL. Während bei einer PVL der Mitralklappe ein pansystolisches Herzgeräusch zu hören ist, ist bei der PVL der Aortenklappe ein hohes diastolisches Decrescendo Herzgeräusch wahrzunehmen (23). Für eine genauere Diagnose und Differenzierung der PVL sollte allerdings die transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE, TEE) angewendet werden (22). Durch die Echokardiographie kann die Klappenfunktion, der Schweregrad, die Lage und Anzahl der PVL, der pulmonalarterielle Druck, sowie die ventrikuläre und atriale Größe und Funktion evaluiert werden (22). Für die Bewertung der Herzhöhlen, der Kammerfunktion und des transvalvulären Gradienten ist die TTE der TEE überlegen (22). Die transösophageale Echokardiographie (TEE) und insbesondere die 3- dimensionale (3D) TEE ist die Diagnostik der Wahl um die exakte Lage, den Schweregrad und die Form der periprothetischen Regurgitation darzustellen (25). Die 3D-TEE, im Gegensatz zur bisherigen 2- D Bildgebung, bietet eine hervorragende Möglichkeit, die genaue Anatomie einer Leckage zu beurteilen, sie ist vor allem für die Evaluation einer PVL der Mitralklappe von Vorteil, da diese sich häufig länglich, halbmondförmig oder geschlängelt zeigen (26). Während eine anterior gelegene Leckage der Aortenklappe sehr gut mit der TTE zu erkennen sein mag, wird die TEE zur genaueren Darstellung einer posterior gelegenen Leckage benötigt (26). Die 3D-TEE bietet die Option einer Full- volume-

Anwendung und somit eine Möglichkeit zwischen einer valvulären und paravalvulären Regurgitation zu unterscheiden, indem der Farbdoppler in einem 3- Bild dargestellt werden kann (2). Auch intraprozedural ist die Live- 3D- TEE von großer Bedeutung, da eine dreidimensionale Sicht und somit eine sichere Steuerung des Katheters durch die PVL gegeben ist und eine Evaluation bezüglich eines residuellen Lecks oder aufgetretenen Komplikationen nach Positionierung des Verschlusssystems möglich ist (2). Für die Beschreibung der anatomischen Lage einer PVL mittels 3D- TEE, wird häufig das von Ruiz et al. beschriebene Uhrzeigersystem mit einer linksatrialen Perspektive in chirurgischem Aufblick verwendet, wobei 12 Uhr an beiden Uhren dem aortomitralen Übergang, 3 Uhr dem atrialem Septum, 6 Uhr der posterolateralen Wand und 9 Uhr dem Vorhofsohr entspricht (13). Für die Aortenklappe wird die rechtskoronare Tasche zwischen 3 und 7 Uhr beschrieben, zwischen 7 und 11 Uhr die akoronare Tasche und 11 bis 3 Uhr die linkskoronare Tasche (13). Nach Galrinho et al. kann die PVL der Mitralklappe auch noch weiter unterteilt werden, in medial/septal bei 0 bis 3 Uhr, in posterior bei 3 bis 6 Uhr, inferior bei 6 bis 9 Uhr und anterior bei 9 bis 12 Uhr (5).

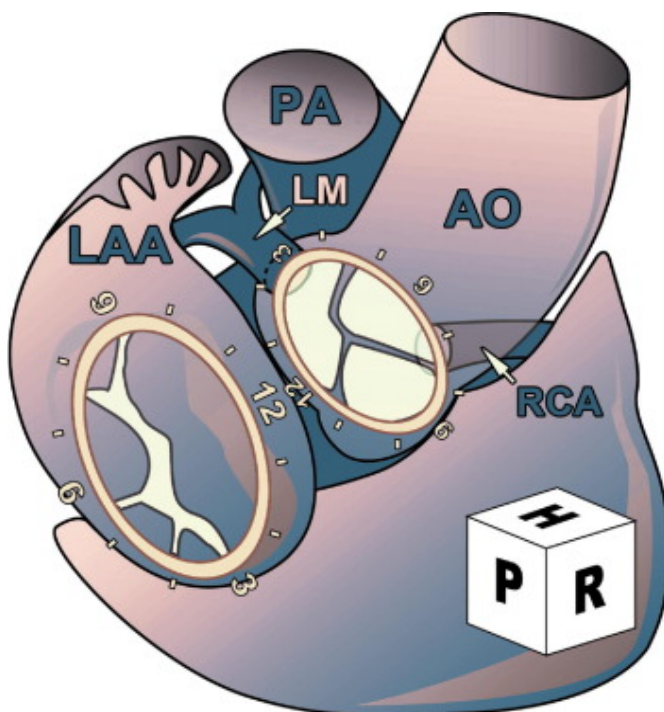


Abbildung 2: Uhrzeigersystem nach Ruiz et al.: Linksatriale Perspektive in "Surgical view",
Abbildung aus (13)

Zur Beurteilung des Schweregrades der periprothetischen Regurgitation gibt es zum einen das 3- Klassen Bewertungsschema, wobei zwischen milder, moderater und schwerer PVL unterschieden wird und zum anderen das angiographische 4- Klassen Modell, wobei die PVL zwischen dem I. bis IV. Grad differenziert wird (22). Das 5- Klassen Model erlaubt zusätzlich zur 3- Klasseneinteilung, noch die erweiterte Unterscheidung in die milde bis moderate und moderate bis schwere PVL (22). Für die jeweilige Einteilung werden unter anderem die Klappenbewegung, die linksatriale und linksventrikuläre (LV) Größe, der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT), die spezifischen Merkmale des Regurgitations- Jets, wie die Jet- Größe, die Jet- Anzahl, die Jet- Dichte, das Regurgitations- Volumen (RVol) mit der Regurgitationsfraktion (RF), die effektive Regurgitations- Öffnungsfläche (EROA), sowie die Vena contracta und die Druckhalbwertszeit (PHT) evaluiert (22).

<p>Primäre Kriterien für eine milde PVL der Mitral- und Aortenklappe</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ LVOT diameter < 30% ➤ Umfangsausdehnung < 10% ➤ Normale Bewegung der Herzklappenprothese ➤ Merkmale des Regurgitations- Jets: enge Jet- Weite 	<p>Primäre Kriterien für schwere PVL der Mitral- und Aortenklappe</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ LVOT diameter \geq 60% ➤ Umfangsausdehnung \geq 30% ➤ Abnormale Bewegung der Herzklappenprothese ➤ Merkmale des Regurgitations- Jets: große Jet- Weite
<p>Sekundäre Kriterien für eine milde PVL der Mitral- und Aortenklappe</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ PHT > 500 ms ➤ Normale LV Größe ➤ Vena contracta < 4 mm ➤ Keiner oder nur kurzer diastolischer Rückfluss 	<p>Sekundäre Kriterien für eine schwere PVL der Mitral- und Aortenklappe</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ PHT < 200 ms ➤ Moderat bis schwer vergrößerter LV ➤ Vena contracta \geq 6 mm ➤ Holodiastolischer Rückfluss (End- diastolische Geschwindigkeit > 20-30 cm/s)
<p>Quantitative Kriterien für eine milde PVL der Mitral- und Aortenklappe</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ RVol < 30 ml ➤ RF < 30% ➤ EROA < 0,1 cm² 	<p>Quantitative Kriterien für eine schwere PVL der Mitral- und Aortenklappe</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ RVol \geq 60 ml ➤ RF \geq 50% ➤ EROA \geq 0,3 cm²

Tabelle 1: Zusammenfassung der echokardiographischen Kriterien für die PVL der Mitral- und Aortenklappe (22)

Häufig fällt es schwer, den Schweregrad der PVL genau zu bestimmen, eine eigentlich schwere Regurgitation kann bedingt durch die akustische Verschattung als milde PVL eingestuft werden und umgekehrt kann eine leichte PVL auch als hochgradige Regurgitation eingeschätzt werden, wenn der Blutfluss durch nur sehr schmale Öffnungen ein extremes Doppler- Signal im gesamten LVOT verursacht (26). Für die Diagnosestellung des Schweregrades der PVL ist allerdings kein einzelner echokardiographischer Parameter ausreichend, vielmehr bedarf es an Zusammenschau aller Befunde, wie z.B. die Symptomatik des Patienten und laborchemische Veränderungen. Für die Indikationsstellung für einen PVL-Verschluss sollte echokardiographisch auch die LV- Funktion und Größe der Herzkammern evaluiert werden, führt die PVL zu einer Reduktion der Ejektionsfraktion und oder Vergrößerung der linken Herzkammer, die durch keine andere Genese erklärt werden kann, ist die Indikation für einen PVL- Verschluss gegeben (9).

Zur weiteren Diagnosesicherung wird oftmals noch eine Angiographie durchgeführt, insbesondere für die PVL der Aortenklappe, wobei eine Leckage an der rechtskoronaren Tasche am Besten in der links anterioren Schrägsicht, eine PVL an der akoronaren Tasche in lateraler Sicht und die PVL der linkskoronaren Tasche in der rechts anterioren Schrägsicht darzustellen ist (25). Zur weiteren Evaluation einer bereits bestätigten PVL kann auch die Computertomographie (CT) hinzugezogen werden, um die Kalzifikation einer Herzklappe, die Klappenfunktion, sowie Größe und Lage des Regurgitationsjets besser zu analysieren (22). Für einen geplanten transapikalen Zugangsweg bei PVL- Verschluss kann ein zuvor durchgeführtes CT auch vorteilhaft sein, um die Anatomie des Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den Apex darzustellen (25). Ein kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio- MRT) wird eher selten in der Diagnostik einer PVL angewendet, bietet aber den Vorteil bei multiplen Regurgitationsjets das genaue Regurgitationsvolumen zu quantifizieren und die Öffnungsflächen zu bestimmen (22, 25).

2.2 Therapieoptionen paravalvulärer Leckagen

Die Therapiemöglichkeiten einer PVL bestehen im Wesentlichen aus einem chirurgischen Rezidiveingriff und dem perkutanen Verschluss.

Eine erneute Operation ist indiziert, wenn die Leckage zu schweren Symptomen einer Herzinsuffizienz führt, eine hämolytische Anämie mit rezidivierender Transfusionsabhängigkeit bedingt ist, oder die PVL mit einer Endokarditis assoziiert werden kann (27).

In der 2021 veröffentlichten Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) wird der perkutane Verschluss einer Leckage für Patienten mit Hämolyse oder klinisch relevanter Regurgitation mit einer Klasse- IIa Indikation beschrieben, wenn ein erhöhtes chirurgisches Risiko besteht (27). Der perkutane PVL- Verschluss sollte durchgeführt werden, wenn Patienten eine symptomatische hämolytische Anämie aufweisen, mit Bedarf an Erythropoietininjektion oder Transfusion von Erythrozytenkonzentraten um den Hämoglobinwert über 10g/dl beizubehalten oder eine Herzinsuffizienzsymptomatik entwickeln, im Sinne einer Belastungsdyspnoe nach NYHA III- IV° (2, 13, 27). Bei hohem operativem Risiko und wenn die Anatomie der PVL mittels TEE und gegebenenfalls CT als geeignet eingestuft wird, kann die weitere Planung des perkutanen Verschlusses erfolgen (9).

Der bevorzugte Zugangsweg des perkutanen Verschlusses einer PVL der Mitralklappe ist der transeptale Zugangsweg, wobei bei nicht geeigneter Anatomie des atrialen Septums auch der transapikale Zugangsweg eine Option bietet (9). Entsteht die PVL nach einem Aortenklappenersatz wird primär der retrograd-arterielle Zugangsweg angewendet (9). Ist die PVL bedingt durch eine zu hohe oder zu tiefe Prothesenimplantation nach erfolgter TAVI kann eine Valve- in- Valve Implantation die PVL beheben (9). Falls nach TAVI mehrere kleinere Leckagen bestehen sollten, oder die Prothese nicht weit genug gedehnt wurde und dadurch die Leckage besteht, kann eine Ballon-Nachdilatation von Vorteil sein (9). Falls dies durch eine extreme Kalzifikation des Annulus nicht möglich ist, oder eine fokale Leckage vorhanden ist, sollte sich für die Implantation eines Plug- Devices entschieden werden (9).

Neben dem chirurgischen oder interventionellen Verschluss der PVL spielt die medikamentöse und konservative Therapie eine Rolle in der Symptomverbesserung (1). Für die Therapie der hämolytischen Anämie finden zum einen Folsäure, aufgrund des vermehrten Verbrauchs durch die gesteigerte Erythropoese und eine orale oder intravenöse Eisensubstitution eine große Verwendung (1, 28). Zudem kann die Notwendigkeit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten durch eine Behandlung mit Erythropoietin verringert werden (28). Auch die Verwendung von Betablockern kann in der Therapie der chronischen hämolytischen Anämie von Vorteil sein, indem durch den negativ inotropen und chronotropen Effekt, die Scherkraft an den Erythrozyten verringert wird (28). Eine weitere Symptomverbesserung kann auch durch eine Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen, indem durch das Einsetzen von Diuretika die Vor- und Nachlast reduziert wird (2).

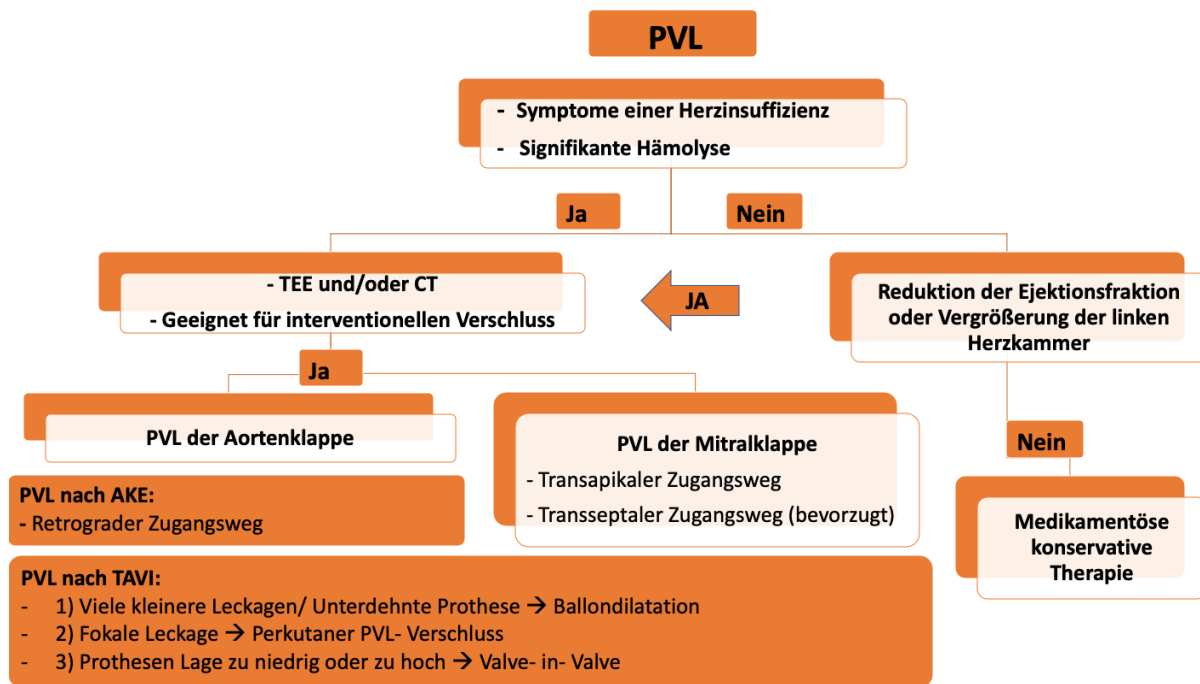


Abbildung 3: Therapiemöglichkeiten des PVL- Verschlusses (9)

2.2.1 Verschlussoptionen paravalvulärer Leckagen

2.2.1.1 Operativer Leckverschluss

Bis heute ist der operative Leckverschluss der Goldstandard im Falle eines niedrigen operativen Risikos seitens des Patienten mit symptomatischer PVL (9, 29, 30). Ein operativer Leckverschluss sollte trotz des erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko vor allem dann in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung der PVL in Zusammenhang mit einem anderen herzchirurgischen Eingriff steht, wie zum Beispiel eine Herz- Bypass- Operation oder ein separater Herzklappeneingriff (9). Weitere Möglichkeiten für die Entscheidung zu einem operativen PVL- Verschluss sind zum einen ein zuvor gescheiterter Versuch eines perkutanen PVL- Verschlusses, eine aktive Endokarditis oder eine große Dehiszenz der Herzklappenprothese (9).

Während bei Patienten mit isolierter PVL der Mitralklappe eine rechtsseitige Thorakotomie möglich ist, erhält die Mehrheit aller Patienten eine Operation mittels longitudinaler Sternotomie und kardiopulmonalen Bypass (4, 29). Während die Mitralklappenprothese über eine linksseitige Atriotomie erreicht werden kann, wird die Aortenklappenprothese über eine transversale Aortotomie erreicht (29). Je nach Anatomie der PVL, kann dann die Entscheidung zu einer Prothesenreparatur erfolgen, mit Wiederbefestigung der Herzklappenprothese durch eine kontinuierliche oder auch diskontinuierliche Naht, oder in komplizierten Fällen ein erneuter Herzklappenersatz (29). Häufig wird im Falle einer großen PVL der Mitralklappe ein erneuter Prothesenersatz bevorzugt (30). Sowohl die Studie von Genoni et al. , als auch von Bouhout et al. konnte keinen Unterschied bezüglich des klinischen Erfolges je nach Prothesenreparatur oder Prothesenersatz aufweisen (30, 31). Zu möglichen postoperativen Komplikationen zählen vor allem der kardiogene Schock, Sepsis und septischer Schock, Blutungskomplikationen und ein perioperativer akuter Herzinfarkt (29). Als weitere mögliche frühe Komplikationen nach dem operativen Verschluss der PVL werden in der Studie von Bouhout et al. ein akutes Nierenversagen mit Dialyseeinleitung, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall und das Neuauftreten von Vorhofflimmern beschrieben (31).

Ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei einem operativen Verschluss einer PVL besteht insbesondere für Patienten mit multiplen Reoperationen. Diverse Studien berichten von einer Mortalitätsrate von 6 bis 25% im Falle eines chirurgischen Rezidiveingriffes bei PVL (29-33). Die mediane Krankenhausaufenthaltslänge liegt zwischen 7 und 10 Tagen (29, 31). In der von Genoni et al. durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass ein chirurgischer Rezidiveingriff an der PVL der Mitralklappe im Gegensatz zu Patienten mit symptomatischer Therapie einer PVL zum einen die Überlebensrate verbesserte und zum anderen zu einer deutlichen Symptomverbesserung nach der Reoperation führte (30). Bouhout et al. konnte belegen, dass für den Langzeitverlauf, die Überlebensrate und das erneute Auftreten einer PVL die Anzahl der durchgeführten Operationen entscheidend ist und eine PVL um so häufiger wiederauftritt, je mehr Voroperation durchgeführt worden sind (31). In der von Taramasso et al. durchgeführten monozentrischen Studie wurde der Langzeitverlauf nach operativen Leckverschluss an 122 Patienten mit einem medianen Follow-up von 7 Jahren untersucht (29). Es konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit einer ersten Resternotomie die 30 Tage Mortalitätsrate mit 8% deutlich geringer ausfiel, im Gegensatz zu Patienten mit einer vierten Resternotomie, wo die 30 Tage Mortalitätsrate mit 25% beschrieben wurde (29). Die Überlebensrate nach 12 Jahren wurde mit weniger als 40% beschrieben, wobei Patienten mit einem chirurgischen Rezidiveingriff an der Aortenklappe im Vergleich zur Mitralklappe tendenziell eine höhere Überlebensrate aufwiesen (29). Dies steht im Gegensatz zur Studie von Bouhout et al., in der keine unterschiedliche Überlebensrate der Patienten mit einem erneutem Prothesenersatz an der Mitralklappe oder Aortenklappe festgestellt werden konnte (31).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein operativer Leckverschluss im Vergleich zur konservativen Therapie einer PVL, zu einer deutlichen Symptomverbesserung und erhöhten Überlebensrate führt (29-31). Wenn multiple Voroperationen, ein erhöhtes Patientenalter und Komorbiditäten, wie eine chronische Niereninsuffizienz und chronisch obstruktive Lungenerkrankung bestehen, ist der operative Eingriff mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert (29-31).

2.2.1.2 Interventioneller Plug- Verschluss

Der perkutane Verschluss einer PVL stellt für Patienten mit einem erhöhten chirurgischen Risiko eine gute Alternative zum chirurgischen Verschluss der PVL dar (2).

Zu Kontraindikationen für den perkutanen Verschluss einer PVL zählen eine aktive Endokarditis, intrakardiale Thromben, eine instabile Herzklappenprothese und wenn eine Dehiszenz der Klappenprothese besteht, die mehr als ein Drittel des annulären Umfangs betrifft (9, 34).

Nachdem bis heute die Datenlage bezüglich der interventionellen Plug Implantation bei PVL eher begrenzt ist, sollte die Entscheidung bezüglich eines chirurgischen und perkutanen Verschlusses seitens eines interdisziplinären Herzteams getroffen werden und anhand der lokalen Expertise, dem operativen Risiko des Patienten und der Anatomie der Leckage entschieden werden (27). 2011 wurde eine retrospektive Studie von Sorajja et al. veröffentlicht, welche sich mit peri- und postinterventionellen Komplikationen nach Plug Implantation bei PVL beschäftigt, wobei die 30 Tage Komplikationsrate in einer Kohorte von 115 Patienten mit 8,7% beschrieben wurde (16). Eine erfolgreiche Plug Implantation konnte in 77% erfolgen (16). Als postinterventionelle Komplikationen innerhalb der 30 Tage wurden vor allem Blutungskomplikationen, Schlaganfall, Hämatothorax, ein erneuter chirurgischer Eingriff, Sepsis und plötzlicher Herztod beschrieben (16). Als weitere mögliche Komplikationen nach perkutanem Verschluss einer PVL werden in der Literatur zum einen, eine Embolisation des Verschlussdevices, eine Endokarditis, sowie eine Herztamponade und ein akutes Nierenversagen berichtet (9). Eine Gefäßverletzung, ein Aneurysma spurium und eine postinterventionelle Blutung können in bis zu 2% auftreten (2).

Eine monozentrische Studie, die die Entwicklung und den Lernprozess des interventionellen Plug- Verschlusses bei 200 Patienten erfassen sollte, wurde von Sorajja et al. 2014 veröffentlicht (12). In 74% aller PVL handelte es sich um eine PVL der Mitralklappe und in 57% aller PVL um Leckagen einer mechanischen Klappenprothesen (12). In 92% wurde eine erfolgreiche Plug Implantation mit einer durchschnittlichen Interventionsdauer von 138 ± 48 Minuten beschrieben (12). In der Studie konnte belegt werden, dass je mehr Erfahrung seitens der Interventionalisten, dem verbesserten Einsatz der 3-D Echokardiographie und der Kathertertechniken bestand, desto mehr konnte die Interventionsdauer, die Durchleuchtungszeit und die Menge an Kontrastmittel perinterventionell und auch mögliche Komplikationen postinterventionell reduziert werden (12).

Zu eine der ersten Studien, welche sich mit der Frage nach einer langfristigen Verbesserung der Symptomatik nach dem interventionellen Verschluss bei PVL beschäftigt, zählt die von Ruiz et al. 2011 veröffentlichte retrospektive monozentrische Studie (13). Die Erfolgsrate der insgesamt 57 in 43 Patienten interventionell verschlossenen PVL lag bei 86% (13). Als erfolgreich durchgeführte Intervention zählt, wenn die Implantation des Devices den Regurgitationsjet reduzieren konnte und die Belastungsdysponoe nach New York Heart Association- Klassifikation (NYHA) um mehr als 1 NYHA- Klasse verbessert werden konnte (13). Zudem konnte die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach erfolgreicher Plug Implantation von 56% auf 5% reduziert werden (13). Die postinterventionelle Überlebensrate wurde mit 86,5% nach 18 Monaten beschrieben (13).

Eine Verbesserung der Hämolyse Parameter nach perkutanem PVL- Verschluss wird auch in der Studie von Nietlispach et al. berichtet, in 4 der 5 Patienten konnte erfolgreich bei einer PVL der Mitralklappe ein Vascular Plug III occluder transapikal implantiert werden, in einem weiteren Patienten konnte die aortale PVL erfolgreich über den retrograd transfemorale Zugangsweg mit einem Vascular Plug III occluder verschlossen werden (19). In 5 Patienten wurde mit einer Follow- Up Periode von 191 Tagen, eine deutliche laborchemische Verbesserung des Hämoglobinwertes von 89 g/l auf 115 g/l beschrieben (19). Auch der Kreatinin- Wert verbesserte sich postinterventionell von $109 \mu\text{mol/l}$ auf $89 \mu\text{mol/l}$ (19). In einem Patienten konnten zudem keine Hämolyse Parameter nach 191 Tagen nachgewiesen werden (19). Während in 2 Patienten mit PVL- Verschluss der Mitralklappe postinterventionell ein perikardiales Hämatom, sowie ein Hämatothorax berichtet wurden, wurden keine Komplikationen nach perkutanem Verschluss bei PVL der Aortenklappe beschrieben (19).

Eine weitere monozentrische Studie von Sorajja et al. stellt zusätzlich zu der Frage nach der Verbesserung der Symptomatik nach Plug-Implantation mit einer medianen Follow- Up Periode von 11 Monaten auch noch die Frage nach einer Korrelation bezüglich der residuellen Regurgitation und der weiterhin bestehenden Symptomatik nach Plug-Implantation (17). Zum einen konnte hier gezeigt werden, dass nach der Intervention bei 72% der Patienten eine deutliche klinische Verbesserung gemessen an der Dyspnoe und hämolytischen Anämie bestand (17). Zum anderen zeigte die Studie, dass im Langzeitverlauf eine weiterhin bestehende Dyspnoe mit dem Schweregrad der residuellen Regurgitation korrelierte (17).

Die von Werner et al. 2018 veröffentlichte monozentrische Studie ist im Vergleich zu vielen bisherigen Studien prospektiv aufgebaut (3). 85% der 14 Plug Implantationen an 10 Patienten konnten erfolgreich durchgeführt werden (3). Eine schwere paravalvuläre Leckage konnte durch die Implantation eines Amplatzer Vascular Plug III Occluder in 6 Patienten auf eine milde Regurgitation reduziert werden (3). Die intrahospitale Mortalitätsrate wurde mit 20% beschrieben, die 1 Jahres Überlebensrate wurde mit 70% festgehalten (3).

García et al. veröffentlichte 2017 die wohl bisher größte multizentrisch durchgeführte Studie, welche eine 73,2 % erfolgreiche Plug Implantation in 469 Patienten in 19 Zentren dokumentiert (35). Mögliche Komplikationen, wie Tod, Notfalloperation und Schlaganfall traten in 5,6% aller Fälle nach 30 Tagen auf (35). Es konnte zudem belegt werden, dass die Größe der PVL der Aortenklappe entscheidend für den prozeduralen Erfolg der Plug Implantation an der PVL der Aortenklappe war (35). Die Studie ist trotz der großen Studienpopulation und des multizentrischen Studienaufbaus durch die fehlende Dokumentation eines Langzeitverlaufes limitiert.

Seit des erstmalig dokumentierten perkutanen PVL- Verschlusses 1992 von Hourihan et al., hat sich der interventionelle Verschluss der PVL stetig weiterentwickelt, neuere Verschlussysteme sind hinzugekommen und auch die Anwendung der 3D- TEE erlaubt eine genauere Positionierung des Devices in Echtzeit und die Optimierung des prozeduralen Ergebnisses (2, 11). Dennoch ist auch heute noch die Datenlage zum perkutanen Verschluss der PVL begrenzt, dies ist vor allem durch die seltene Durchführung der Intervention bedingt und zum anderen ist der Großteil der Studien durch eine kleine Studienpopulation und durch ein retrospektives und monozentrisches Studiendesign limitiert (2).

2.2.1.3 Mögliche Zugangswege und diverse Verschlussysteme

Bei linksventrikulären Leckagen kann der Zugangsweg retrograd- arteriell, transapikal und antegrad- transseptal durchgeführt werden (2). Der jeweilige Zugangsweg wird je nach betroffener Herzklappe und Lage der paravalvulären Leckage festgelegt (2, 11, 15). Aufgrund der Komplexität des perkutanen Verschlusses der PVL und der kontinuierlichen Anwendung einer Live- 3D- TEE, welche die genaue Navigierung des Führungsdrahts und Katheters durch die Leckage neben der Angiographie ermöglicht, wird eine Allgemeinanästhesie angewendet (2). Im Falle einer PVL der Aortenklappe wird sich in der Regel für einen retrograden Zugangsweg über die Aorta zum linken Ventrikel entschieden, als seltenere Alternative bietet auch der transapikale Zugangsweg eine gute Möglichkeit für den perkutanen Verschluss, insbesondere wenn die PVL der Aortenklappe stark kalzifiziert ist (25). Der interventionelle Verschluss der PVL der Mitralklappe ist oftmals komplizierter, der transseptale Zugangsweg findet am häufigsten seine Anwendung und ist insbesondere für eine PVL zwischen 6 bis 11 Uhr geeignet (2). Wird die PVL der Mitralklappe zwischen 11 bis 6 Uhr beschrieben, ist der transapikale Zugangsweg eine gute Alternative, wobei sich in seltensten Fällen für einen retrograden Zugangsweg entschieden werden kann, wenn die PVL der Mitralklappe zwischen 10 bis 1 Uhr liegt (2).

1) Retrograd- arterieller Zugangsweg:

Im Falle eines retrograd- arteriellen Zugangswegs wird in der Regel nach der Punktion der Arteria femoralis ein hydrophiler Führungsdraht verwendet, um die Leckage mittels Live-3D-TEE und fluoroskopischer Führung zu sondieren (2, 25). Danach kann ein Katheter, häufig ein 5 F (French) Multipurpose-Katheter, durch die PVL in den linken Ventrikel geführt werden und danach der hydrophile Führungsdraht gegen einen Extra-support-Draht ausgewechselt werden (2). Im Anschluss kann durch den Austausch mit einem geeigneten Führungskatheter, in der Regel 6F oder 7F, das Device in den linken Ventrikel eingebracht werden. Im Folgenden kann dann zunächst der distale Anteil des Devices in der linken Herzkammer freigesetzt werden, das Verschlussystem in die PVL zurück mobilisiert werden und im darauffolgenden der proximale Teil freigesetzt werden (2). Bevor das Verschlussystem final vom Einführungssystem getrennt wird, wird mittels Live-3D- TEE und Angiographie die Lage des Devices, die Reduktion der PVL, sowie mögliche Komplikationen kontrolliert (2, 3, 25).

2) Transseptaler Zugangsweg:

Der perkutane Verschluss der PVL der Mitralklappe wird in der Regel bei geeigneter Lokalisation der Leckage (zwischen 6 bis 11 Uhr) über den transvenösen Zugangsweg mit transseptaler Punktion ermöglicht (3, 36). Nachdem die transseptale Punktion, nach dem von Brockenbrough 1960 beschriebenen Prozedere und unter TEE- Überwachung erfolgreich durchgeführt wurde, kann eine steuerbare Schleuse in den linken Vorhof eingebracht werden (2, 36). Über die Schleuse wird ein 4F oder 5F Katheter eingeführt, über den dann ein Draht

über die PVL in den linken Ventrikel eingebracht wird. Über diesen wird der Katheter in den linken Ventrikel vorgeschoben, worüber dann ein Wechsel auf einen steifen Draht erfolgen kann. Im Anschluss daran, kann der Delivery- Katheter eingeführt werden. Wie auch schon beim retrograd- arteriellen Zugangsweg beschrieben, kann dann das Verschlussystem an der geeigneten Stelle freigesetzt werden. Nach Implantation des Verschlussystems, kann die transseptale Schleuse zurückgezogen werden, wobei mittels TEE die Hämodynamik und Größe des iatrogen induzierten Atriumseptumdefekts (ASD) evaluiert werden sollte und gegebenenfalls im Anschluss ein ASD- Verschluss erfolgen muss (2, 3, 36).

3) Transapikaler Zugangsweg:

Der transapikale Zugangsweg bietet eine gute, aber selten genutzte Alternative zum transseptalen und retrograden Zugangsweg, insbesondere für Patienten, bei denen ein transfemorale Zugang nicht möglich ist, oder die PVL der Mitralklappe zwischen 11 bis 6 Uhr beschrieben wird (2, 25). Zunächst wird mittels CT und Angiographie eine geeignete Punktionsstelle ausfindig gemacht, welche sich in der Regel an der Vorderwand des linken Ventrikels befindet und möglichst weit entfernt von den Koronararterien und Lungengewebe liegen sollte (2, 25). Der Ventrikel wird dann mit einer 21- G- Punktionsnadel punktiert, mittels eines 0,018- Inch - Führungsdraht wird eine Schleuse, in der Regel 5- bis 12-F-Schleuse, in den linken Ventrikel eingeführt und die PVL mittels hydrophilen Führungsdrahts sondiert (2). Nach Einführung des Katheters kann der Draht mit einem Extra- support- Draht ausgetauscht werden und das Device mit einem Delivery- System in den linken Vorhof geführt werden und an geeigneter Lokalisation freigesetzt werden (2). Nach Rückzug der Schleuse, falls eine Schleuse mit größerem Durchmesser als 5F verwendet wurde, muss die Punktionsstelle mit einem Verschlussystem, wie zum Beispiel einem 6 × 4 mm großen Amplatzer duct occluder versehen werden (2). Im weiteren Verlauf sind echokardiographische Kontrollen zum Ausschluss möglicher Komplikationen, wie eines Perikardergusses unabdingbar (2).

Für eine stabilere Führung des Katheters und des Verschlussystems bietet sich die Möglichkeit einer Externalisierung des Führungsdrahtes an, wie zum Beispiel die Formation einer arteriovenösen Schienung beim retrograden Zugangsweg bei PVL- Verschluss der Mitralklappe, wobei eine Externalisierung des Drahtes über die V. femoralis und den rechten Vorhof nach transseptaler Punktion erfolgt (2). Während beim transseptalen Zugangsweg für den PVL- Verschluss der Mitralklappe eine venös- ventrikuläre Schienung mittels Externalisierung des Drahtes über einen transapikalen Zugangs eine Option ist, ist beim transapikalen Zugangsweg für den PVL- Verschluss der Aortenklappe eine arterioventrikuläre Schienung mittels Externalisierung über die Aorta und A. femoralis möglich (2).

4) Diverse Verschlussysteme:

Die Auswahl des passenden Verschlussystems wird je nach Größe und Form der PVL, der Anzahl der benötigten Verschlussysteme, der jeweiligen Herzklappenprothese und je nach möglichem Zugangsweg und der Kathetergröße entschieden (14). Obwohl seit dem ersten Einsetzen eines Rashkind-double-umbrella-Devices von Hourihan et al. 1992 die interventionellen Verschlussysteme für den PVL- Verschluss in stetiger Weiterentwicklung sind, werden auch heute noch die Verschlussysteme überwiegend im Off- Label- Use angewendet (2, 11). Ein Verschlussystem sollte von der Bauweise so beschaffen sein, dass eine gute Führung mittels kleineren Katheters möglich ist, ein optimaler Verschluss der Leckage gegeben ist, auch ohne die Klappensegel der Herzklappenprothese zu beeinträchtigen und dass auch geschlängelte PVL gut abgedichtet werden können (14, 37). Zudem sollte ein optimales Verschlussystem durch ein niedriges Embolisationsrisiko gekennzeichnet sein und gut auffindbar für eine mögliche Repositionierung sein (14). Zu den für den PVL- Verschluss speziell entworfenen Verschlussystemen zählen der Amplatzer Vascular Plug III (AVP III; St Jude Medical, St Paul, MN, USA) und der Occlutech PVL Device

(PLD; Occlutech, Jena, Germany) (14). Wie die Mehrheit aller Verschlussysteme besteht auch der AVP III aus einem Nitinol Netz (14). Aufgrund der ellipsenförmigen Flügel gelingt häufig eine gute Abdichtung der serpiginösen PVL (14). Der AVP III wird gerne für den Verschluss größerer PVL angewendet und findet häufig die Verwendung in PVL einer mechanischen Herzklappe, aufgrund der nur sehr geringen Beeinträchtigung des Verschlussystems auf die mechanischen Klappensegel (14). In der Literatur werden verschiedene Amplatzer- Verschlussysteme beschrieben, wie z.B. der Amplatzer duct occluder, der VSD occluder und die Amplatzer Vascular Plug Familie, mit AVP II, AVP III und AVP IV (14). Generell lässt sich sagen, dass die Gruppe der Vascular Plugs gut verformbar sind, aufgrund des sehr dünnen und dicht gewobenen Nitinol Netzes (14). Für langgezogene PVL bietet der AVP II occluder eine gute Option (14). Der AVP IV occluder bietet den Vorteil im Verschluss von möglichst kleinen PVL, wie z.B. für PVL nach TAVI und kann mittels 4F Katheter eingebracht werden (14). Der VSD occluder wird gerne für den Verschluss größerer PVL und auch für runde oder große halbmondförmige PVL angewendet, hat allerdings aufgrund des recht großen Umfangs einen Nachteil in der Versorgung von PVL einer mechanischen Herzklappe (14).

Im Falle größerer PVL bietet auch die simultane oder sequenzielle Implantation mehrerer Verschlussysteme eine gute Möglichkeit für den Verschluss der PVL (2). Für größere PVL kann sowohl der Amplatzer Septal Occluder, als auch der Amplatzer Muscular VSD Occluder oder Amplatzer Duct Occluder angewendet werden, wobei der Amplatzer Duct Occluder nur über den anterograden Zugangsweg implantiert werden darf (37, 38).








AVP II (Amplatzer vascular plug II)	AVP III (Amplatzer vascular plug III)	AVP IV (Amplatzer vascular plug IV)	ADO (Amplatzer duct occluder)	ASO (Amplatzer atrial septal occluder)	AMVSDO (Muscular ventric. septal defect occluder)	Occlutech PLD (Paravalvular leak device)
						
<ul style="list-style-type: none"> • Multiple layer nitinol mesh • For long tunnel-shaped leaks with a large central cavity 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple layer nitinol mesh • For crescent-shaped defects 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple layer nitinol mesh • Often used in PVL closure after TAVI 	<ul style="list-style-type: none"> • Nitinol with interwoven polyester • Only one retention skirt, which could increase the risk of embolization 	<ul style="list-style-type: none"> • Nitinol with interwoven polyester • Allows closure of large defects • Risk of interference with mechanical leaflets 	<ul style="list-style-type: none"> • Nitinol with interwoven polyester • Allows closure of large defects • Risk of interference with mechanical leaflets 	<ul style="list-style-type: none"> • Nitinol braided mesh • Two different shapes: square or rectangular shape • CE-marked device dedicated to closure of PVL

Abbildung 4: Häufig verwendete interventionelle Verschlussysteme für PVL, Abbildung aus (37)

2.2.1.4 Vergleich operativer versus interventioneller PVL- Verschluss

2017 wurde eine Studie von Wells et al. veröffentlicht, welche den Verlauf zwischen chirurgischen Rezidiveingriffen und kathetertechnischen Interventionen bei PVL analysiert (39). Hierbei wurde retrospektiv der klinische Erfolg von 56 kathetertechnischen Interventionen mittels Plug Implantation und 58 chirurgischen Rezidiveingriffen bei PVL verglichen (39). Es konnte gezeigt werden, dass ein niedrigeres Risiko für eine perioperative Morbidität, Blutungen und einer Rehospitalisierung nach 30 Tagen bei einem interventionell durchgeführten Verschluss der PVL im Vergleich zum chirurgischen Rezidiveingriff bestand

(39). Zudem wurde ein kürzerer postoperativer Intensiv- und Krankenhausaufenthalt für Patienten mit einer kathetertechnischen Interventionen nachgewiesen (39). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Reinterventionen nach interventioneller Plug Implantation häufiger nach einem Jahr waren als bei einem chirurgischen Rezidiveingriff (39). Jedoch ergab die 1 - Jahres Mortalitätsrate und der klinische Verlauf nach einem Jahr beider Interventionen keinen Unterschied (39). Der retrospektive und monozentrische Aufbau der Studie schränkt jedoch die Aussagekraft der Studie erheblich ein. Außerdem bleibt die Frage nach einer langfristigen Verbesserung der Symptomatik im Vergleich der beiden Methoden offen. Darüber hinaus stellt sich bei der gleichbleibenden Mortalitätsrate nach einem Jahr die Frage nach einem langfristigen Vergleich der Sterbe- und Überlebensrate beider Interventionen.

Einen gewissen Einblick in die Gleichwertigkeit beider Interventionen gemessen an der langfristigen Überlebensrate gibt die monozentrische und retrospektiv durchgeführte Studie von Alkhouli et al. (40). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der langfristigen Überlebensrate der chirurgischen Rezidiveingriffe und dem interventionellen Verschluss bei PVL der Mitralklappe (40). Die Mehrheit der 195 interventionellen Plug Implantationen an der PVL der Mitralklappe wurden über den transeptalen Zugangsweg mit einem AVP II occluder versorgt (40). In 50% der 186 chirurgischen Rezidiveingriffe an der PVL der Mitralklappe wurde sich für einen Mitralklappenersatz entschieden (40). Während eine höhere prozedurale Erfolgsrate mit verbesserter Reduktion des Schweregrades der PVL nach chirurgischem PVL- Verschluss im Vergleich zur perkutanen Plug Implantation belegt werden konnte, wurde auch in dieser Studie ein höheres perioperatives Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und ein längerer Krankenhausaufenthalt für den operativen Leckverschluss beschrieben (40). Jedoch ist auch hier die Aussagekraft aufgrund des monozentrischen und retrospektiven Studiendesigns limitiert (40).

Auch die von Busu et al. durchgeführte Metaanalyse beschreibt anhand von 2373 Patienten eine höhere technische Erfolgsrate bei chirurgischen PVL- Verschlüssen, allerdings mit einem erhöhtem 30-Tage- Mortalitätsrisiko und einem erhöhtem perioperativen Schlaganfallrisiko, aber ähnlicher 1- Jahres- Mortalitätsrate bezüglich beider Interventionen (41).

Eine monozentrische und retrospektive Studie von Taramasso et al. vergleicht den klinischen Langzeitverlauf nach chirurgischem PVL- Verschluss und perkutanen Verschluss einer PVL über den transapikalen Zugangsweg (4). Von 122 Patienten erhielten 68% einen chirurgischen PVL- Verschluss an der Mitralklappe und 32% einen chirurgischen Reizidiveingriff an der Aortenklappe (4). An 17 Patienten wurde ein perkutaner PVL- Verschluss an der Mitralklappe über den transapikalen Zugangsweg durchgeführt, wobei ein Patient einen kombinierten PVL- Verschluss an der Aorten- und Mitralklappe erhielt (4). Die intrahospitale Mortalitätsrate wurde mit 9,3% beschrieben, es wurden keine Todesfälle nach perkutanen PVL- Verschluss dokumentiert (4). Zudem konnte gezeigt werden, dass die langfristige Überlebensrate nach 9 Jahren deutlich reduziert war, wenn mehr als ein chirurgischer Rezidiveingriff bestand (4). Generell lässt sich festhalten, dass der perkutane PVL- Verschluss mittels transapikalen Zugangsweges eine sichere Alternative mit niedrigerer intrahospitaler Mortalitätsrate darstellt, wenn bei Patienten ein erhöhtes chirurgisches Risiko besteht (4). Jedoch ist die Studie monozentrisch und retrospektiv aufgebaut und durch das nicht randomisierte Studiendesign mit numerisch inhomogenen Gruppen (17 Patienten mit perkutanen PVL- Verschluss versus 122 Patienten mit chirurgischen PVL- Verschluss) limitiert (4).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein operativer PVL- Verschluss einen hohen prozeduralen Erfolg aufweist, aber auch mit einem höheren perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, sowie mit einem erhöhten Risiko einer erneuten chirurgischen Reintervention verbunden ist, insbesondere wenn es sich um mehr als einen chirurgischen Rezidiveingriff handelt (9, 39, 40). Zudem wurde in mehreren Studien auch von einem verlängerten Krankenhausaufenthalt nach chirurgischem PVL- Verschluss berichtet (39, 40). Bisherige Studien beruhen allerdings auf ein monozentrisches und retrospektives Studiendesign. Um die Vor- und Nachteile beider Therapiemöglichkeiten besser miteinander vergleichen zu können und um eine Stichprobenverzerrung zu vermeiden, bedarf es in der Zukunft an multizentrischen, randomisierten und prospektiven Studien mit einer großen Studienpopulation.

3. METHODIK

Für die Erfassung des Langzeitverlaufs nach interventionellem Plug- Verschluss paravalvulärer Lecks wurden Patienten mit signifikanter PVL von 2014 bis 2020 in 9 verschiedenen Zentren in das deutsche Plug- Register eingeschlossen. Beim deutschen Plug- Register handelt es sich um eine prospektive und multizentrische Studie. Die Voraussetzung zur Teilnahme am deutschen Plug- Register war die Abgabe einer schriftlichen Einwilligungserklärung seitens der Patienten. Eine Teilnahme am Plug- Register war für alle deutsche Zentren möglich, welche interventionelle Plug- Verschlüsse durchführen. Es wurde eine Werbung für die Teilnahme am Plug- Register seitens der ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte) und durch die Hersteller von Plug- Systemen durchgeführt. In einem Follow- up bis zu fünf Jahren wurde die Mortalität und Morbidität, mögliche kardiovaskuläre Komplikationen und Hospitalisierungen, Wirksamkeitsendpunkte, wie ein erneut notwendiger Herzklappeneingriff, die aktuelle Symptomatik, sowie die Lebensqualität der Patienten und die Patientenzufriedenheit festgehalten.

3.1 Studiendesign des Plug- Registers

Das deutsche Plug- Register (Registernummer - NCT03179969) ist ein multizentrisches und prospektives Register mit einem Nachbeobachtungszeitraum bis zu fünf Jahren. Von Mai 2017 bis Juni 2020 wurden Patienten mit signifikanter PVL, welche entweder eine Herzinsuffizienzsymptomatik mit NYHA \geq II oder eine relevante hämolytische Anämie aufwiesen und die Indikation für einen perkutanen PVL- Verschluss gestellt wurde, prospektiv in die Studie eingeschlossen. Patienten konnten auch retrospektiv in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie vor dem Beginn des Registers bis August 2014 eine perkutane Plug Implantation erhalten haben. Das deutsche Plug- Register schließt Patienten aus insgesamt neun Zentren ein. Die klinischen Patientendaten wurden aus den jeweiligen Patientenakten erfasst und in einen elektronischen Prüfbogen, welcher von dem Institut für Herzinfarktforschung entwickelt wurde, übertragen. Jedes der teilnehmenden Zentren erhielt für den elektronischen Prüfbogen einen individuellen Zugang. Mittels elektronischen Prüfbogens wurden Patientendaten, Patientencharakteristika, Begleiterkrankungen, die Patientenvorgeschichte, die Indikation für das interventionelle Vorgehen, die prozeduralen Daten und der postprozedurale Verlauf, sowie das Follow- up festgehalten. Die verwendeten Patientendaten wurden pseudonymisiert ausgewertet. Eine Unterstützung des Plug- Registers erfolgte durch die **Deutsche Herzstiftung** mit einem unrestricted grant.

3.1.1 Einschlusskriterien

In das deutsche Plug- Register wurden volljährige Patienten nach Abgabe einer schriftlichen Einwilligungserklärung eingeschlossen, bei denen die Indikation zum perkutanen PVL- Verschluss gestellt wurde. Patienten, welche retrospektiv in die Studie eingeschlossen wurden und zuvor verstorben sind, wurden auch im Register erfasst. Ein zustimmendes Votum für das deutsche Plug- Register wurde von der Ethik- Kommission der Landesärztekammer Rheinland- Pfalz erteilt (Bearbeitungsnummer: 837.203.17 (11037)).

3.1.1.1 Einverständniserklärung und Patienteninformation

Bevor ein Patient in das Plug- Register eingeschlossen wurde, wurde der Patient zunächst über die Ziele und den Ablauf des Registers informiert. Zudem wurde dem Patienten erklärt, dass die Teilnahme an dem Register vorbehaltlos freiwillig und unentgeltlich ist, auch die Entscheidung zur einer Nichtteilnahme hat keinen Einfluss auf die weitere medizinische

Betreuung. Der Patient wurde darüber informiert, dass er auch nach Entlassung postalisch oder telefonisch über seinen Gesundheitszustand bis zu fünf Jahren kontaktiert wird. Die Auswertung der Patientendaten erfolgt pseudonymisiert. Dem Patienten wurde ein schriftlicher Informationsbogen über die Studie ausgehändigt. Die Teilnahme an der Studie konnte nur bei Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung erfolgen. Der Patient wurde auch darüber informiert, dass die Teilnahme an dem Register und die Löschung der Patientendaten jeder Zeit vorbehaltlos und ohne Erklärung beendet werden kann.

3.1.2 Studienablauf

In neun deutschen Herzzentren stellten sich Patienten von 2014 bis 2020 mit einer signifikanten PVL vor. Die Patienten wiesen entweder eine Herzinsuffizienzsymptomatik NYHA \geq II aufgrund der PVL oder eine relevante hämolytische Anämie auf. Bei allen Patienten wurde die Indikation zum PVL- Verschluss gestellt. Zunächst wurden die klinische Symptomatik, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, die operative Vorgeschichte, die Aufnahmemedikation und das aktuelle Labor dokumentiert. Alle Patienten erhielten eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie. Hierbei wurde die linksventrikuläre Funktion und die jeweilige Insuffizienz der Aorten-, der Mitral-, der Trikuspidal- und der Pulmonalklappe gemessen. Eine paravalvuläre Insuffizienz wurde als pathologischer Fluss zwischen dem nativen Klappenannulus und dem äußeren Rand einer Herzklappenprothese oder eines Rekonstruktionsrings definiert. Die PVL wurde dann in unterschiedliche Schweregrade (leicht, mittelschwer und schwer) nach den jeweiligen echokardiographischen Parametern (LVOT, Regurgitationsjet, Jet- Größe, Jet- Anzahl, Jet- Dichte, RVol, RF, EROA, vena contracta und PHT) eingeteilt. Zudem wurde der maximale Druck (pmax) und der Mitteldruck (pmean) über den jeweiligen Herzklappen gemessen. Sowohl die Anzahl, als auch die Größe, Form (oval, rund, halbmondförmig) und Lage der PVL wurden mittels TEE beschrieben, wobei die Lage der PVL nach dem Uhrzeigersystem von Ruiz et al. beschrieben wurde (13). Zur weiteren Evaluierung der PVL erhielten die Patienten eine Herzkatheteruntersuchung, wobei die Ejektionsfraktion (EF) mittels LV- Angiographie (normal mit EF > 55%, leicht eingeschränkt mit EF 45-55%, mittelgradig eingeschränkt mit EF 35- 45% und schwer eingeschränkt < 35%), sowie der Schweregrad der PVL der Aorten- und Mitralklappe (I- IV°) gemessen wurde. Bei Patienten, die eine perkutane Plug Implantation mittels transapikalen Zugangsweges erhalten sollten, wurde zuvor ein Kardio- CT zur genaueren Darstellung der Anatomie und Koronargefäße durchgeführt. Für jeden Patienten wurde das operative Risiko für eine chirurgische Intervention mittels Log- Euro- Score I bestimmt. Die perkutane Plug Implantation wurde im Falle einer PVL der Aortenklappe über den retrograd- arteriellen Zugangsweg durchgeführt, im Falle einer PVL der Mitralklappe erfolgte die perkutane Plug Implantation über den transseptalen oder über den transapikalen Zugangsweg. Perinterventionell erfolgte die Bildgebung mittels Angiographie und 3D- TEE. Die Plug Implantation wurde unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Alle verwendeten Plug- Verschlussysteme wurden im Off- Label- Use implantiert. Die Verschlussysteme wurden je nach Lage und Größe der PVL ausgewählt. Der arterielle Zugangsweg kann am Ende der Prozedur sowohl mit Verschluss- System, chirurgisch oder mittels manueller Kompression verschlossen werden. Im Falle eines transapikalen Zugangsweges erfolgte der Verschluss der Punktionsstelle des linken Ventrikels mittels Implantation eines Plug Device, z.B. Amplatzer Duct Occluder II. Mögliche intraprozedurale und postprozedurale Komplikationen wurden im elektronischen Erhebungsbogen, welcher im Anhang einzusehen ist festgehalten, wie Tod, Myokardinfarkt, Blutungen, vaskuläre Komplikationen im Bereich des Zugangsweges, Embolisation des Verschlussdevices, Perikardtamponade, Veränderung der Prothesenfunktion, Schlaganfall und mögliche Herzrhythmusstörungen. Am Ende der Prozedur wurde die jeweilige Insuffizienz und die linksventrikuläre Funktion mittels Echokardiographie und gegebenenfalls auch mittels Angiographie erneut bestimmt. Die Intervention wurde dann als insgesamt erfolgreich beurteilt, wenn eine Verbesserung des

Schweregrades der PVL mittels erfolgreicher Plug Implantation erzielt werden konnte. Als teilweise erfolgreiche Intervention wurde eine erfolgreiche Plug Implantation bezeichnet, bei der postinterventionell eine deutliche klinische Verbesserung bemerkt wurde, aber echokardiographisch oder angiographisch keine Verbesserung des Schweregrades der PVL erreicht werden konnte. Eine Plug Implantation wurde als nicht erfolgreich erklärt, wenn keine Implantation eines Verschlusssystems gelang. Mögliche Gründe für eine misslungene Plug Implantation sind zum einen eine Plug Embolisation, eine gescheiterte Sondierung des Defektes mittels Drahtes oder die fehlende Möglichkeit, den Defekt mittels Schleuse oder Plug zu passieren. Postinterventionell kamen die Patienten zur weiteren Überwachung auf eine Überwachungsstation oder Intensivstation. Vor Entlassung wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben, um mögliche neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Vorhofflimmern oder einen atrioventrikulären Block (AV-Block) zu detektieren. Um eine mögliche Verbesserung der klinischen Symptomatik zum Entlassungszeitpunkt festzuhalten, wurde die Dyspnoe nach der NYHA-Klassifikation (NYHA I-IV) und mögliche pektanginöse Beschwerden nach der CCS (Canadian Cardiovascular Society) – Klassifikation (CCS I-IV) dokumentiert. Zum Entlassungszeitpunkt wurden laborchemische Daten, eine mögliche Veränderung des Blutbilds und eine mögliche Transfusionsbedürftigkeit festgehalten. Die Medikation zum Entlassungszeitpunkt, die empfohlene Einnahmedauer des Thrombozytenaggregationshemmers und eine mögliche Antikoagulation wurde im elektronischen Prüfbogen des Plug-Registers beschrieben. In der Regel wurde Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulationstherapie eine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung mittels Clopidogrel für einen Monat empfohlen, Patienten ohne Indikation zur oralen Antikoagulationstherapie wurde eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel für drei Monate angeraten.

Ein Follow-up wurde nach 30 Tagen, 1 Jahr, 3 und 5 Jahren durchgeführt. Die Nachbeobachtungen wurden telefonisch über das **Institut für Herzinfarktforschung** für alle der 9 teilnehmenden Zentren durchgeführt. In den Nachbeobachtungen sollte ein möglicher Todesfall und Sicherheitsendpunkte, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, thrombembolische Ereignisse, Blutungen, eine neue Dialysepflichtigkeit und erneute Hospitalisierungen erörtert werden. Die Patienten wurden nach echokardiographischen Veränderungen der LV-Funktion und erneut notwendigen Herzklappeneingriffen befragt. Die Symptomatik wurde erneut anhand der NYHA- und CCS-Klassifikation beschrieben. Die aktuelle Lebensqualität der Patienten wurde anhand eines EQ-5D-5L Fragebogens geschildert, dieser kann im Anhang eingesehen werden. In der Studie wurde die perkutane Plug Implantation als klinisch erfolgreich bezeichnet, wenn bei den Patienten keine Transfusionsbedürftigkeit durch eine Verbesserung der mechanischen Hämolyse bestand oder sich die Dyspnoe postinterventionell um mindestens eine NYHA-Klasse verbesserte.

3.2 Elektronischer Erhebungsbogen

3.2.1 Patienten- und Aufnahme­daten

Der erste Abschnitt des elektronischen Prüfbogens umfasst die Allgemeinen Daten des Patienten, das Alter zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register, das Geschlecht, das Aufnahmedatum, ob es sich um einen retrospektiven oder prospektiven Einschluss handelt, das Vorhandensein der unterschriebenen Einwilligungserklärung und ob der Patient bereits im Register dokumentiert wurde.

3.2.2 Patientencharakteristika und Symptomatik

Im folgenden Abschnitt wurden zunächst Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), die Symptomatik der Patienten anhand der NYHA- und CCS-Klassifikation, sowie eine

gegebenenfalls stattgefunden kardiale Dekompensation erfragt. Der Patient wurde dann anhand der ASA (American Society of Anesthesiologists) – Klassifikation eingeschätzt, wobei ASA 1 einem gesunden Patienten entspricht, ASA 2 einem Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung, ASA 3 einem Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungseinschränkung, ASA 4 einem Patienten mit ständiger Lebensbedrohung und ASA 5 einem moribunden Patienten. Im weiteren Verlauf wurde die Killip- Klassifikation angegeben, hierbei entspricht Klasse I einem Patienten ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz, bei Patienten mit Klasse II können feinblasige Rasselgeräusche der Lunge oder ein 3. Herzton auskultiert werden, Klasse III steht für Patienten mit einem Lungenödem und Klasse IV entspricht Patienten mit einem kardiogenen Schock.

3.2.3 Labor und Medikation bei Aufnahme

In diesem Abschnitt wurden das Aufnahmelabor und die Aufnahmemedikation des Patienten dokumentiert. Hierbei wurde an laborchemischen Parametern das Troponin, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, LDH, Haptoglobin, BNP, NT- proBNP bestimmt. Es sollte eine mögliche bestehende Hämolyse diagnostiziert werden, zudem wurden die Patienten nach einer bestehenden Transfusionsbedürftigkeit oder notwendigen Nierenersatztherapie befragt. Die aktuelle Medikation, eine mögliche Thrombozytenaggregationshemmung, eine Antikoagulationstherapie, sowie Antihypertensiva und eine mögliche Herzinsuffizienzmedikation wurden dokumentiert. Patienten, die prospektiv in das deutsche Plug- Register eingeschlossen wurden, hatten die Möglichkeit einen Gesundheitsfragebogen- EQ-5D-5L mit Fragen zur aktuellen Lebensqualität zu beantworten.

3.2.4 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

In diesem Teil des Fragebogens wurden die Begleiterkrankungen und Risikofaktoren der Patienten festgehalten. Eine bestehende koronare Herzerkrankung mit Zustand nach Myokardinfarkt, Bypass- Operation und Zustand nach einer perkutanen Koronarintervention konnte dokumentiert werden. Weitere Erkrankungen, wie ein Zustand nach kardiogenem Schock, eine pulmonale Hypertonie, akute Infektionen, Herzrhythmusstörungen, ein bestehender Schrittmacher oder Defibrillator, Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, Schlaganfall, Malignom und arterielle Gefäßerkrankungen wurden erfragt.

3.2.5 Interventionelle und operative Vorgeschichte

Zunächst wurde wiedergegeben, ob eine stattgehabte kardiale Voroperation mit oder ohne Thoraxeröffnung besteht. Die Indikation (Stenose, Insuffizienz, Endokarditis) und die genaue Art der Voroperation wurden in diesem Abschnitt festgehalten, ob es sich um einen Einzeleingriff oder um eine Kombination mit einer Herzbybypassoperation handelte und ob ein mechanischer oder biologischer Herzklappenersatz oder eine Herzklappenrekonstruktion erfolgte. Bei erfolgtem Klappenersatz wurde der Prothesenhersteller und die Prothesengröße angegeben. Auch die interventionelle Vorgeschichte, wie eine bereits durchgeführte kathetergestützte Herzklappenersatzimplantation wurde erfragt. Die Indikation zur Intervention (Stenose oder Insuffizienz) und die genaue Art des jeweiligen Herzklappenersatzes wurden geschildert. Der Zugangsweg, die Prothesengröße und der Prothesenhersteller des interventionellen Aortenklappenersatzes wurden beschrieben. Im Falle eines interventionellen Mitralklappenersatzes wurde der Implantat- Typ und die spezifische Lage (TAVI- Prothese im Mitralklappenersatz, TAVI- Prothese im Mitralklappenring und TAVI- Prothese im nativen verkalkten Mitraring) angegeben.

3.2.6 Präinterventionelle Diagnostik und Indikation

In diesem Abschnitt wurden die echokardiographischen und angiographischen Daten, welche präinterventionell erhoben wurden, festgehalten. Die linksventrikuläre Funktion wurde in normal mit einer EF größer 55%, in leichtgradig eingeschränkt mit einer EF von 45- 55%, in mittelgradig eingeschränkt mit einer EF von 35- 45% und in schwergradig mit einer EF kleiner 35% eingeteilt. Mittels TEE wurde die genaue Insuffizienz der Aorten-, Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalklappe diagnostiziert. Bei bestehender Insuffizienz erfolgte eine Differenzierung in valvulär und paravalvulär und eine Graduierung in leicht, mittelschwer und schwer. Die Anzahl der paravalvulären Insuffizienzen, sowie die genaue Lage (1 -12 Uhr), Größe (Durchmesser in mm) und Konfiguration (rund, oval, und halbmondförmig) wurden beschrieben. Auch angiographisch wurde die LV- Funktion in normal mit einer EF größer 55%, in leichtgradig eingeschränkt mit einer EF von 45- 55%, in mittelgradig eingeschränkt mit einer EF von 35- 45% und in schwergradig mit einer EF kleiner 35% eingeteilt. Die Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz wurden in I°, II°, III°, IV° eingeteilt. Während der Angiographie konnte ein zusätzliches Sizing der PVL mittels Ballons dokumentiert werden. Zudem konnte angegeben werden, ob vor einem PVL- Verschluss über den transapikalen Zugangsweg ein Kardio- CT durchgeführt wurde. Die Indikation zur perkutanen Plug Implantation wurde festgehalten. Der Grund für ein nicht- chirurgisches Vorgehen, wie z.B. Alter, mögliche, Voroperationen, Frailty, Patientenwunsch und Prognose limitierende Zweiterkrankungen, sowie die Dringlichkeit der Intervention wurden beschrieben. Zudem wurde im Register angegeben, ob die Entscheidung zur Intervention mittels Heart- Team- Konferenz oder seitens der Kardiologie oder Herzchirurgie erfolgte. Das operative Risiko wurde mittels Log- Euro- Score I, II und dem STS (Society of Thoracic Surgeons) - score bestimmt, wobei mindestens eines der Scores berechnet werden muss.

3.2.7 Interventioneller PVL- Verschluss

Zunächst wurde die insgesamt Anzahl der durchgeführten Interventionen mit versuchter Plug Implantation während des stationären Aufenthaltes festgehalten. Prozedurale Daten, wie die Interventionsdauer, die Durchleuchtungszeit, das Flächendosisprodukt und der Kontrastmittelverbrauch wurden angegeben. Der gewählte Zugangsweg, retrograd- arteriell (transfemorale, transradial, transaxillär), antegrad-transvenös/ transseptal oder transapikal und die verwendete Schleusengröße, sowie die Verwendung einer arteriovenösen Schienung wurden dokumentiert. Im Folgenden wurde die Anzahl, der genaue Plug- Typ, der Durchmesser, die Länge und die Lokalisation des implantierten Verschlusssystems beschrieben. Mögliche auftretende intraprozedurale Komplikationen, wie Tod, Myokardinfarkt, Blutungen, vaskuläre Komplikationen im Bereich des Zugangsweges, Schlaganfall, eine Embolisation des Verschlusssystems, Aortendissektion, Hämatothorax und Herzrhythmusstörungen konnten beschrieben werden. Eine mögliche residuelle paravalvuläre Insuffizienz am Ende der Prozedur wurde erneut echokardiographisch und angiographisch beurteilt. Die verschiedenen Verschlussoptionen im Falle eines arteriellen, venösen oder transapikalen Zugangsweges konnten im Register beschrieben werden. Am Ende des Abschnittes wurde der technische Erfolg der Prozedur beurteilt und in insgesamt erfolgreich, teilweise erfolgreich und nicht erfolgreich eingeteilt.

3.2.8 Postprozeduraler Verlauf

In diesem Abschnitt wurde der postprozedurale Verlauf beschrieben. Mögliche Komplikationen wie Tod, Blutungen, vaskuläre Komplikationen im Bereich des Zugangsweges, ein neu aufgetretener Myokardinfarkt, Schlaganfall, eine Embolisation des Verschlussdevices, eine Aortendissektion, eine Endokarditis und eine neu aufgetretene relevante Beeinträchtigung der Herzklappenfunktion, sowie ein veränderter Herzrhythmus bei Entlassung wurden dokumentiert. Die Indikation zur Herzschrittmacherimplantation, die genaue Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und die Symptomatik bei Entlassung wurden angegeben. Das Labor (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, LDH, Haptoglobin, BNP, NT-proBNP) wurde zur Entlassung bestimmt und im Register dokumentiert. Ein Fragebogen zur Lebensqualität- EQ-5D-5L wurde den Patienten, die prospektiv in das Register eingeschlossen wurden, erneut zur Entlassung ausgehändigt. Die Medikation zum Entlassungszeitpunkt, die Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung, eine orale Antikoagulation, Antihypertensiva und eine Herzinsuffizienzmedikation wurden dokumentiert. Zudem konnte festgehalten werden, ob eine Entlassung nach Hause, in ein anderes Krankenhaus, in eine Reha- Einrichtung oder in eine Pflegeeinrichtung erfolgte.

3.2.9 Follow- up

In der Nachbeobachtung, die telefonisch nach 30 Tagen, 12 Monaten, 3 und 5 Jahren durchgeführt wurde, wurde zunächst der Vitalstatus des Patienten abgefragt. Ein Todesfall mit möglicher Todesursache, sowie ein plötzlicher Tod konnte angegeben werden. Sicherheitsendpunkte seit der Basisvisite oder letzten Nachbeobachtung wurden festgehalten, wie ein neu aufgetretener Myokardinfarkt, Schlaganfall, thrombembolische Ereignisse, schwere Blutungen, eine neue Dialysepflichtigkeit und eine erneute Hospitalisierung. Des Weiteren wurden Wirksamkeitsendpunkte, ein erneut notwendiger Herzklappeneingriff, die betroffene Herzklappe, Art und Indikation der Reintervention, sowie die aktuelle LV- Funktion und Symptomatik abgefragt. Zuletzt wurde bei jeder telefonischen Visite mit den Patienten der Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L mit Fragen zur Lebensqualität durchgegangen. Die Patienten wurden nach ihrer Beweglichkeit, deren Selbstversorgung und Fähigkeit den alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen, nach aktuellen Schmerzen, körperlichen Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit befragt. Die Patienten sollten ihren aktuellen Gesundheitszustand in Prozenten beurteilen, wobei 0% dem schlechtesten Gesundheitszustand und 100% dem besten Zustand entsprach. Zuletzt beschrieben die Patienten ihre Patientenzufriedenheit und stufen die Prozedur als insgesamt erfolgreich, teilweise erfolgreich, nicht erfolgreich und nicht bestimmbar ein. Im Falle einer Nichterreichbarkeit des Patienten/ der Patientin wurden die Angehörigen oder auch die Hausärzte für die Erhebung des Vitalstatus kontaktiert. Der Fragebogen des Follow- ups ist im Anhang einzusehen.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte ausschließlich unter Verwendung pseudonymisierter Daten. Patienten wurden von August 2014 an retrospektiv und ab Mai 2017 prospektiv in die multizentrische Studie eingeschlossen. Mittels deskriptiver statistischer Methoden wurde die Patientenpopulation, die operative Vorgeschichte, die prozedurale Charakteristik und der postinterventionelle Verlauf charakterisiert. Die Verteilung von kategorialer Variablen wurde durch die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben und die Verteilung von kontinuierlichen Variablen wurde durch die Angabe des Medians und des oberen und unteren Quartils, sowie mittels eines Mittelwertes mit Standardabweichung charakterisiert. Die Veränderung der NYHA- Klassen wurde mittels

Sign-Tests analysiert. Der kombinierte Endpunkt „Reintervention und/oder Tod“ wurde nach 30 Tagen, 1, 3 und 5 Jahren mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt. Weitere Komplikationen im Follow-up, sowie die Angaben der Patienten zur Lebensqualität wurden deskriptiv ausgewertet. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf komplexe statistische Verfahren verzichtet. Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte unter Verwendung der Statistik-Software SAS (Version 9.4, SAS Institut Inc., Cary, NC) und wurde mit Hilfe des Instituts für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientenmerkmale und Begleiterkrankungen

Für die Erfassung des Langzeitverlaufs nach interventionellem Plug- Verschluss paravalvulärer Lecks wurden 41 Patienten mit signifikanter PVL von 2014 bis 2020 in das deutsche Plug- Register eingeschlossen. Insgesamt wurden 23 Patienten prospektiv von Mai 2017 bis Juni 2020 und 18 Patienten retrospektiv von August 2014 bis Mai 2017 eingeschlossen. Das deutsche Plug- Register schließt Patienten aus insgesamt 9 Zentren ein: Medizinische Klinik B, Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gemeinnützige GmbH; das Medizinische Versorgungszentrum [REDACTED] GmbH Hamburg; das universitäre Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf; das Herz- und Gefäßzentrum, Kardiologie und Angiologie der Segeberger Kliniken; Medizinisches Versorgungszentrum Cardioangiologisches Centrum Bethanien Frankfurt und Main- Taunus GbR; das Herzzentrum Brandenburg, Immanuel Klinikum Bernau, Universitätsklinikum der MHB; Klinik für Kardiologie und Angiologie, Contilia Herz- und Gefäßzentrum, Elisabeth-Krankenhaus Essen GmbH; Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Zentrum Innere Medizin, katholisches Marienkrankenhaus gGmbH Hamburg; Klinik für Innere Medizin 2, das Westpfalz- Klinikum GmbH Kaiserslautern.

In das deutsche Plug- Register wurden insgesamt 10 Frauen und 31 Männer eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Studienbevölkerung lag bei $68,7 \pm 13,5$ Jahren. Der durchschnittliche BMI wurde mit $26,2 \pm 3,5$ kg/m² festgehalten. Die Indikation für einen PVL- Verschluss wurde für Patienten gestellt, welche sich entweder mit einer Herzinsuffizienzsymptomatik mit NYHA \geq II vorstellten oder wenn laborchemisch eine relevante hämolytische Anämie bestand. Insgesamt gaben 22,0% eine NYHA II, 63,4% eine NYHA III und 9,8% eine NYHA IV Symptomatik vor Intervention an. 2,5% der Patienten präsentierten sich zudem mit pektanginösen Beschwerden im Sinne einer CCS II Symptomatik und 2,5% mit einer CCS III Symptomatik. Das perioperative Risiko der Patienten wurde mittels der ASA- Klassifikation eingeschätzt, 66,7% der Patienten wurden in eine ASA III Klasse mit schweren Allgemeinerkrankungen und Leistungseinschränkungen eingestuft. 17,9% der Patienten präsentierten sich mit einer leichten Herzinsuffizienz- Symptomatik im Sinne einer Killip II Klasse. Im durchgeführten Aufnahmelabor konnte eine Hämolyse in 36,6% der Patienten festgestellt werden, mit einem Hämoglobin- Wert von $11,0 \pm 1,9$ g/dl und einem erhöhten LDH- Wert von $776,5 \pm 731,2$ U/l. In 5 der 41 Patienten bestand zudem eine Transfusionsbedürftigkeit. Als Parameter für die Herzinsuffizienz imponierte laborchemisch ein deutlich erhöhtes NT-proBNP mit $4133,7 \pm 4573,0$ pg/ml. An Vormedikation bestand in der Mehrheit aller Patienten eine Herzinsuffizienztherapie. 82,9% der Patienten wurden diuretisch behandelt, 78,0% der Patienten standen unter einer ACE-Hemmer (Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer) oder AT1 (Angiotensin 1) - Rezeptorblocker Therapie und in 87,8% bestand eine Betablocker Therapie. Während 29,3% als Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) als Vormedikation hatten, bestand in 70,7% eine orale Antikoagulation, wobei 56,1% der Patienten mit einem Vitamin- K- Antagonisten therapiert wurden. An Begleiterkrankungen bestand in 53,7% eine Koronare Herzerkrankung mit Zustand nach Myokardinfarkt in 5,0% und perkutaner Koronarintervention (PCI) in 19,5%, sowie eine aortokoronare Bypassoperation (ACB) in 24,4%. Als weitere Vorerkrankungen wurden eine Pulmonale Hypertonie (39,0%) mit einem pulmonal- arteriellen Mitteldruck (mPAP) von 30-50 mmHg (50,0%) und einem mPAP > 50 mmHg (50,0%), sowie Lungenerkrankungen (29,3%), eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (2,4%), Diabetes Mellitus (22,0%), Zustand nach Schlaganfall (14,6%), Vorhofflimmern (26,8%), sowie Carotisstenosen (2,4%) und Aortenaneurysma (4,9%) festgehalten.

Die Patientendemographie und Komorbiditäten sind in Tabelle 2 dargestellt.

	TOTAL
Anzahl Patienten	41 (100,0 %)
<u>1) Demographische Daten</u>	
Männer	75,6 % (31/41)
Retrospektiv	43,9 % (18/41)
Prospektiv	56,1 % (23/41)
Alter in Jahren	68,7 ± 13,5; N=41
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	73,0 (62,0; 79,0)
Größe [cm]	174,9 ± 10,2; N=41
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	176,0 (168,0; 180,0)
Gewicht [kg]	80,4 ± 15,0; N=41
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	80,0 (67,0; 89,0)
BMI [kg/m ²]	26,2 ± 3,5; N=41
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	25,8 (23,5; 28,4)
<u>2) Symptomatik vor Intervention</u>	
NYHA	3,0 (2,0; 3,0)
NYHA I	4,9 % (2/41)
NYHA II	22,0 % (9/41)
NYHA III	63,4 % (26/41)
NYHA IV	9,8 % (4/41)
CCS	1,0 (1,0; 1,0)
CCS I	95,0 % (38/40)
CCS II	2,5 % (1/40)
CCS III	2,5 % (1/40)
CCS IV	0,0 % (0/40)
ASA-Klassifikation	
ASA I	2,6 % (1/39)
ASA II	25,6 % (10/39)
ASA III	66,7 % (26/39)
ASA IV	5,1 % (2/39)
ASA V	0,0 % (0/39)
Killip-Klassifikation	
Killip I	82,1 % (32/39)
Killip II	17,9 % (7/39)
Killip III	0,0 % (0/39)
Killip IV	0,0 % (0/39)

3) Labor bei Aufnahme

Kreatinin [mg/dl]	1,5 ± 0,8; N=40
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	1,3 (0,9; 1,7)
Hämoglobin [g/dl]	11,0 ± 1,9; N=40
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	10,8 (9,7; 12,5)
LDH [U/l]	776,5 ± 731,2; N=30
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	466,5 (330,0; 942,0)
NT-proBNP [pg/ml]	4133,7 ± 4573,0; N=25
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	2020,0 (1184,0; 5326,0)
Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate	2,0 (2,0; 3,0)
Hämolyse	36,6 % (15/41)
Transfusionsbedürftigkeit	12,2 % (5/41)
Nierenersatztherapie/Dialyse	2,4 % (1/41)

4) Medikation bei Aufnahme

Thrombozytenaggregationshemmer	29,3 % (12/41)
ASS	29,3 % (12/41)
Clopidogrel	0,0 % (0/41)
Ticagrelor	0,0 % (0/41)
Prasugrel	0,0 % (0/41)
Orale Antikoagulation	70,7 % (29/41)
Niedermolekulares Heparin	0,0 % (0/41)
Unfraktioniertes Heparin	0,0 % (0/41)
VKA	56,1 % (23/41)
Dabigatran	2,4 % (1/41)
Rivaroxaban	2,4 % (1/41)
Apixaban	9,8 % (4/41)
Edoxaban	0,0 % (0/41)
Andere	0,0 % (0/41)
Diuretika	82,9 % (34/41)
Schleifendiuretikum	75,6 % (31/41)
Thiazid-Diuretikum	17,1 % (7/41)
Mineralokorticoidrezeptorantagonist	34,1 % (14/41)
ACE-Hemmer / AT1-Rezeptorblocker	78,0 % (32/41)
Betablocker	87,8 % (36/41)

5) Begleiterkrankungen

Koronare Herzerkrankung	53,7 % (22/41)
KHK-1	47,4 % (9/19)
KHK-2	31,6 % (6/19)
KHK-3	21,1 % (4/19)
Z.n. ACB	24,4 % (10/41)
Z.n. Myokardinfarkt	5,0 % (2/40)
Z.n. PCI	19,5 % (8/41)
Lungenerkrankung	29,3 % (12/41)
Z. n. Schlaganfall	14,6 % (6/41)
Diabetes mellitus	22,0 % (9/41)
Herzschrittmacher/ ICD- Träger	26,8 % (11/41)
Pulmonale Hypertonie	39,0 % (16/41)
mPAP <30mmHg	0,0 % (0/16)
mPAP 30-50mmHg	50,0 % (8/16)
mPAP >50mmHg	50,0 % (8/16)
Arterielle Gefäßerkrankung	7,3 % (3/41)
pAVK	0,0 % (0/41)
Carotisstenosen	2,4 % (1/41)
Aortenaneurysma	4,9 % (2/41)
Herzrhythmus bei Aufnahme	
Sinusrhythmus	58,5 % (24/41)
Vorhofflimmern	26,8 % (11/41)
Anderer	14,6 % (6/41)

Tabelle 2: Patientendemographie, Aufnahmelabor und Komorbiditäten

4.2 Operative und interventionelle Vorgeschichte

Vor der durchgeführten Plug Implantation wurde bei jedem Patienten die operative und interventionelle Vorgeschichte erhoben. Von den 41 Patienten, bei denen die Indikation für eine Plug Implantation bei PVL gestellt wurde, wurde an insgesamt 39 Patienten eine Voroperation mit Thoraxeröffnung durchgeführt. Von diesen erhielten 61% nur eine Voroperation, in 24,4% bestanden zwei Voroperationen mit Thoraxeröffnung und in 9,8% waren mehr als zwei Voroperationen vorbekannt. In 78,4% der Voroperation wurde ein Einzeleingriff an den Herzklappen durchgeführt, in 21,6% bestand ein Kombinationseingriff mit einer ACB- Operation. In 4 der 41 Patienten wurde zuvor eine kathetergestützte Intervention an den Herzklappen durchgeführt. Zwei Patienten erhielten bei einer Aortenklappenstenose eine TAVI. In einem Patienten wurde bei bestehender Mitralklappeninsuffizienz bei Zustand nach Mitralklappenrekonstruktion eine transkathetergestützte Mitralklappenimplantation (TMVI) durchgeführt, ein weiterer Patient erhielt bereits bei PVL der Aorten- und Mitralklappe bei Zustand nach mechanischem Aorten- und Mitralklappenersatz einen perkutanen Leckverschluss der Mitralklappe und Aortenklappe. Während im Durchschnitt 41 (Quartile: 6,1; 98,2) Monate von der zuletzt durchgeführten Operation bis zur Notwendigkeit eines perkutanen PVL- Verschlusses vergingen, wurde bereits nach 12,1 Monaten (Quartile: 2,5; 35,6) nach Intervention ein perkutaner Leckverschluss durchgeführt. Insgesamt wurden 26 Voroperationen an der Aortenklappe und 23 Voroperationen an der Mitralklappe durchgeführt. Während in 61,5% der Patienten ein biologischer und in 38,5% ein mechanischer Aortenklappenersatz implantiert wurde, erhielten 52,2% einen biologischen und 26,1% einen mechanischen Mitralklappenersatz. In 21,7% wurde eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt. Von den 4 der durchgeführten Vorinterventionen wurde jeweils ein Einzeleingriff ohne Kombinationseingriff mit perkutaner Koronarintervention (PCI) durchgeführt. In 66,7% wurde eine Aortenklappenstenose und in 33,3% wurde eine Aortenklappeninsuffizienz als Indikation zur Intervention an der Aortenklappe gestellt. In jeweils 33,3% wurde eine Edwards-Prothese und eine Medtronic- Prothese implantiert. Die Indikation für eine Intervention an der Mitralklappe war in 100% bedingt durch eine Mitralklappeninsuffizienz. Die Vorinterventionen wurden jeweils über den transfemorale Zugangsweg (100%) durchgeführt. Die operative Vorgeschichte ist in Tabelle 3 und die interventionelle Vorgeschichte ist in Tabelle 4 dargestellt.

	TOTAL
Anzahl Patienten	41 (100,0 %)
<u>1) Anzahl der Voroperationen mit Thoraxeröffnung</u>	1,0 (1,0; 2,0)
Keine Voroperation	4,9 % (2/41)
1 Voroperation	61,0 % (25/41)
2 Voroperationen	24,4 % (10/41)
>2 Voroperationen	9,8 % (4/41)
Monate seit der letzten Operation/ Intervention	39,0 (4,3; 96,3)
N	41
Monate seit der letzten Voroperation	41,0 (6,1; 98,2)
N	39
Monate seit der letzten Intervention	12,1 (2,5; 35,6)
N	4
<u>2) Art der Voroperation</u>	
Einzeleingriff	78,4 % (29/37)
Kombinationseingriff (mit ACB)	21,6 % (8/37)
<u>3) Indikation zur Voroperation der Aortenklappe</u>	
Stenose	61,5 % (16/26)
Insuffizienz	34,6 % (9/26)
Endokarditis	15,4 % (4/26)
<u>4) Aortenklappenoperation</u>	
Mechanischer AKE	38,5 % (10/26)
Biologischer AKE	61,5 % (16/26)
Prothesenhersteller	
Boston-Scientific	0,0 % (0/21)
Edwards	28,6 % (6/21)
Medtronic	4,8 % (1/21)
St.Jude Medical	9,5 % (2/21)
Symmetis	0,0 % (0/21)
Andere	57,1 % (12/21)
Prothesengröße (mm)	23,0 (21,0; 25,0)
<u>5) Indikation zur Voroperation der Mitralklappe</u>	
Stenose	0,0 % (0/23)
Insuffizienz	78,3 % (18/23)
Endokarditis	30,4 % (7/23)
<u>6) Mitralklappenoperation</u>	
Mechanischer MKE	26,1 % (6/23)
Biologischer MKE	52,2 % (12/23)
Mitralklappenrekonstruktion	21,7 % (5/23)
Prothesenhersteller	
Boston-Scientific	0,0 % (0/21)
Edwards	19,0 % (4/21)

Medtronic	19,0 % (4/21)
St.Jude Medical	14,3 % (3/21)
Andere	47,6 % (10/21)
Prothesengröße [mm]	29,0 (28,0; 31,0)
<u>7) Indikation zur Voroperation der Trikuspidalklappe</u>	
Stenose	0,0 % (0/5)
Insuffizienz	100,0 % (5/5)
Endokarditis	0,0 % (0/5)
<u>8) Trikuspidalklappenoperation</u>	
Trikuspidalklappenrekonstruktion	100,0% (5/5)

Tabelle 3: Operative Vorgeschichte

	TOTAL
Anzahl Patienten	4 (100,0 %)
<u>1) Indikation zur Intervention der Aortenklappe</u>	
Stenose	66,7 % (2/3)
Insuffizienz	33,3 % (1/3)
<u>2) Indikation zur Intervention der Mitralklappe</u>	
Stenose	0,0 % (0/2)
Insuffizienz	100,0 % (2/2)
<u>3) Art der Intervention</u>	
Einzeleingriff	100,0 % (4/4)
Kombinationseingriff mit PCI	0,0 % (0/4)
TAVI	50,0 % (2/4)
TMVI bei Z.n. MVR	25,0 % (1/4)
PVL- Verschluss der Aorten- und Mitralklappe	25,0 % (1/4)
<u>4) Prothesenhersteller</u>	
Boston-Scientific	0,0 % (0/3)
Edwards	33,3 % (1/3)
Medtronic	33,3 % (1/3)
St.Jude Medical	0,0 % (0/3)
Symmetis	0,0 % (0/3)
Andere	33,3 % (1/3)
Prothesengröße (mm)	30,0 (26,0;34,0)
<u>5) Zugangsweg</u>	
Transfemoral	100,0 % (3/3)
Transapikal	0,0 % (0/3)
Transaxillär	0,0 % (0/3)
Transaortal	0,0 % (0/3)
Sonstige	0,0 % (0/3)

Tabelle 4: Interventionelle Vorgeschichte

4.3 Präinterventionelle Diagnostik

Vor dem geplanten perkutanen PVL- Verschluss erhielten alle Patienten eine TTE und eine TEE, um die Lage und den Schweregrad der PVL festzustellen. Echokardiographisch wurde die linksventrikuläre Funktion beurteilt. In 52,5% lag eine normale LV- Funktion mit einer EF größer 55% vor, in 17,5% bestand eine mittelschwer eingeschränkte LV- Funktion mit einer EF von 35-45% und in 7,5% lag eine schwer reduzierte LV- Funktion mit einer EF kleiner 35% vor. In 85,7% der Patienten lag eine paravalvuläre Insuffizienz der Aortenklappe vor, in 41,7% wurde jeweils eine mittelschwere und eine schwere PVL der Aortenklappe nach den echokardiographischen Kriterien diagnostiziert. Die mediane Anzahl der paravalvulären Leckagen der Aortenklappe lag bei 1,0 (Quartile: 1,0; 1,0). Die linkskoronare Tasche (11-3 Uhr) war mit 46,2% die am häufigsten betroffene Lage der PVL der Aortenklappe. In 30,8% wurde die PVL an der akoronaren Tasche (7-11 Uhr) und in 23,1% an der rechtskoronaren Tasche (3-7 Uhr) beschrieben. Die PVL der Aortenklappe wurde echokardiographisch am häufigsten als halbmondförmige Leckage (41,7%) beschrieben. In 56,8% der Patienten wurde eine paravalvuläre Insuffizienz der Mitralklappe diagnostiziert. Hierbei wurde in 47,6% eine mittelschwere und in 47,6% eine schwere PVL der Mitralklappe diagnostiziert. Im Durchschnitt wurden jeweils 2 (Quartile: 1,0; 2,0) PVL an der Mitralklappe beschrieben. Die PVL an der Mitralklappe wurde mit 51,6% am häufigsten am aortomitralen Übergang (10-1 Uhr) diagnostiziert, 25,8% waren anteromedial (2 Uhr) und 22,6% der PVL waren posterior (4-6 Uhr) gelegen. In 52,6% wurde eine ovale Form der paravalvulären Insuffizienz beschrieben und in 26,3% lag eine halbmondförmige PVL der Mitralklappe vor. Die präinterventionelle Diagnostik ist in Tabelle 5 dargestellt.

	TOTAL
Anzahl Patienten	41 (100,0 %)
<u>1) LV- Funktion</u>	
Normal (EF >55%)	52,5 % (21/40)
Leicht eingeschränkt (EF 45-55%)	22,5 % (9/40)
Mittelgradig eingeschränkt (EF 35-45%)	17,5 % (7/40)
Schwer eingeschränkt (EF <35%)	7,5 % (3/40)
<u>2) Aortenklappeninsuffizienz</u>	
Paravalvulär	68,3 % (28/41)
Valvulär	85,7 % (24/28)
Valvulär	14,3 % (4/28)
<u>3) Graduierung der PVL der Aortenklappe vor der Intervention</u>	
Leicht	16,7 % (4/24)
Mittelschwer	41,7 % (10/24)
Schwer	41,7 % (10/24)
pmax [mmHg]	26,5 (21,0; 40,0)
pmean [mmHg]	16,0 (8,0; 20,0)
Anzahl der paravalvulären Defekte	1,0 (1,0; 1,0)
<u>4) Lage der PVL der Aortenklappe</u>	
Rechtskoronare Tasche (3-7 Uhr)	23,1 % (3/13)
Akoronare Tasche (7-11 Uhr)	30,8 % (4/13)
Linkskoronare Tasche (11-3 Uhr)	46,2 % (6/13)
<u>5) Konfiguration der PVL</u>	
Rund	25,0 % (3/12)
Oval	33,3 % (4/12)
Halbmondförmig	41,7 % (5/12)
<u>6) Mitralklappeninsuffizienz</u>	
Paravalvulär	90,2 % (37/41)
Valvulär	56,8 % (21/37)
Valvulär	43,2 % (16/37)
<u>7) Graduierung der PVL der Mitralklappe vor der Intervention</u>	
Leicht	4,8 % (1/21)
Mittelschwer	47,6 % (10/21)
Schwer	47,6 % (10/21)
pmax [mmHg]	15,0 (12,0; 24,0)
pmean [mmHg]	6,0 (5,0; 9,0)
Anzahl der paravalvulären Defekte	2,0 (1,0; 2,0)

<u>8) Lage der PVL der Mitralklappen</u>	
Anteromedial (2 Uhr)	25,8 % (8/31)
Posterior (4-6 Uhr)	22,6 % (7/31)
Aortomitral (10-1 Uhr)	51,6 % (16/31)
<u>9) Konfiguration der PVL</u>	
Rund	21,1 % (4/19)
Oval	52,6 % (10/19)
Halbmondförmig	26,3 % (5/19)
<u>10) Trikuspidalklappeninsuffizienz</u>	
Paravalvulär	0,0 % (0/33)
Valvulär	100,0 % (33/33)
<u>11) Trikuspidalklappeninsuffizienz - Graduierung</u>	
Leicht	63,6 % (21/33)
Mittelschwer	27,3 % (9/33)
Schwer	9,1 % (3/33)
<u>12) Pulmonalklappeninsuffizienz</u>	
Paravalvulär	0,0 % (0/5)
Valvulär	100,0 % (5/5)
<u>13) Pulmonalklappeninsuffizienz - Graduierung</u>	
Leicht	100,0 % (5/5)
Mittelschwer	0,0 % (0/5)
Schwer	0,0 % (0/5)

Tabelle 5: Präprozedurale echokardiographische Diagnostik

Zur weiteren Evaluation der PVL wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die LV- Funktion wurde mittels LV- Angiographie erneut beschrieben. In 53,8% lag eine normale LV- Funktion, in 15,4 % bestand eine mittelschwer eingeschränkte LV- Funktion und in 7,7% lag eine schwer reduzierte LV- Funktion vor. Zudem wurde angiographisch der Schweregrad der Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienz bestimmt. In 26,3% bestand eine Aortenklappeninsuffizienz III° und in 15,8% eine Aortenklappeninsuffizienz IV°. In 12 Patienten wurde eine Mitralklappeninsuffizienz III° und in 7 Patienten wurde eine Mitralklappeninsuffizienz IV° beschrieben. In 2 Patienten wurde präinterventionell zur weiteren Planung des perkutanen Plug- Verschlusses ein Kardio- CT durchgeführt.

Die Indikation zum perkutanen PVL- Verschluss wurde gestellt, wenn die Patienten eine Dyspnoe nach NYHA- \geq II (63,4%) aufwiesen, eine relevante mechanische Hämolyse (4,9%) diagnostiziert wurde, oder wenn eine NYHA- Symptomatik \geq II und eine Hämolyse (31,7%) bestand. In 85,4% erfolgte eine elektive Durchführung einer perkutanen Plug Implantation und in 14,6% war eine dringliche perkutane Plug Implantation indiziert. Das operative Risiko wurde mittels logistic EuroSCORE I ($16,6 \pm 11,6$) berechnet. Gründe für ein nicht- chirurgisches Vorgehen waren überwiegend multiple Voroperationen (80,5%), ein erhöhtes Patientenalter (43,9%), Hochrisikopatienten (43,9%) und eine Herzinsuffizienz- Symptomatik (24,4%). Die präinterventionelle Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung und die Indikation zum interventionellen PVL- Verschluss sind in Tabelle 6 einzusehen.

Herzkatheteruntersuchung:	
<u>1) LV- Funktion</u>	
Normal (EF >55%)	53,8 % (21/39)
Leicht eingeschränkt (EF 45-55%)	23,1 % (9/39)
Mittelgradig eingeschränkt (EF 35-45%)	15,4 % (6/39)
Schwer eingeschränkt (EF <35%)	7,7 % (3/39)
<u>2) Aortenklappeninsuffizienz</u>	
Keine	39,5 % (15/38)
I°	13,2 % (5/38)
II°	5,3 % (2/38)
III°	26,3 % (10/38)
IV°	15,8 % (6/38)
<u>3) Mitralklappeninsuffizienz</u>	
Keine	10,3 % (4/39)
I°	17,9 % (7/39)
II°	23,1 % (9/39)
III°	30,8 % (12/39)
IV°	17,9 % (7/39)
Kardio-CT durchgeführt	5,1 % (2/39)
<u>4) Indikation</u>	
Logistic EuroSCORE I [%]	14,0 (8,0; 22,0)
Mittelwert ± Standardabweichung	16,6 ± 11,6; N=41
NYHA ≥ II	95,1 % (39/41)
Nur NYHA ≥ 2	63,4 % (26/41)
Nur Hämolyse	4,9 % (2/41)
NYHA ≥ 2 und Hämolyse	31,7 % (13/41)
<u>5) Dringlichkeit</u>	
Elektiv	85,4 % (35/41)
Dringlich	14,6 % (6/41)
Notfall	0,0 % (0/41)
<u>6) Grund für nicht-chirurgisches Vorgehen</u>	
Alter	43,9 % (18/41)
Voroperation	80,5 % (33/41)
Frailty	9,8 % (4/41)
Herzinsuffizienz	24,4 % (10/41)
Hämolyse	22,0 % (9/41)
Hochrisiko	43,9 % (18/41)
Prognose-limitierende Zweiterkrankung	2,4 % (1/41)
Patientenwunsch	2,4 % (1/41)
Sonstiger	4,9 % (2/41)

Tabelle 6: Präinterventionelle Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung und Indikation zum perkutanen PVL- Verschluss

4.4 Prozedurale Charakteristik

Das deutsche Plug- Register schließt 41 Patienten aus neun Zentren ein: Medizinische Klinik B, Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gemeinnützige GmbH (13 Patienten mit 19 Interventionen); das Medizinische Versorgungszentrum [REDACTED] GmbH Hamburg (6 Patienten mit 7 Interventionen); das universitäre Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf (5 Patienten mit 6 Interventionen); das Herz- und Gefäßzentrum, Kardiologie und Angiologie der Segeberger Kliniken (5 Patienten mit 5 Interventionen); Medizinisches Versorgungszentrum Cardioangiologisches Centrum Bethanien Frankfurt und Main- Taunus GbR (3 Patienten mit 4 Interventionen); das Herzzentrum Brandenburg, Immanuel Klinikum Bernau, Universitätsklinikum der MHB (4 Patienten mit 4 Interventionen); Klinik für Kardiologie und Angiologie, Contilia Herz- und Gefäßzentrum, Elisabeth- Krankenhaus Essen GmbH (2 Patienten mit 2 Interventionen); Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Zentrum Innere Medizin, katholisches Marienkrankenhaus gGmbH Hamburg (2 Patienten mit 2 Interventionen) und Klinik für Innere Medizin 2, das Westpfalz- Klinikum GmbH Kaiserslautern (1 Patient mit 1 Intervention). Insgesamt wurden 50 Interventionen im Zeitraum von August 2014 bis Juni 2020 durchgeführt. 33 Patienten haben jeweils nur eine Prozedur, sieben Patienten haben zwei Prozeduren und ein weiterer Patient hat insgesamt drei Prozeduren erhalten. Während in 82% eine einmalige Intervention erfolgte, wurde in 16% zweimalig und in 2% dreimalig ein perkutaner Plug - Verschluss durchgeführt. Die Anzahl aller Prozeduren wird in Tabelle 7 gezeigt. In Abbildung 5 werden die Interventionen, sowie das Patientenkollektiv dargestellt.

	TOTAL
Anzahl aller Prozeduren	50 (100,0 %)
1) Anzahl Prozeduren	1,0 (1,0; 1,0)
1 Prozedur	82,0 % (41/50)
2 Prozeduren	16,0 % (8/50)
3 Prozeduren	2,0 % (1/50)

Tabelle 7: Anzahl an Prozeduren

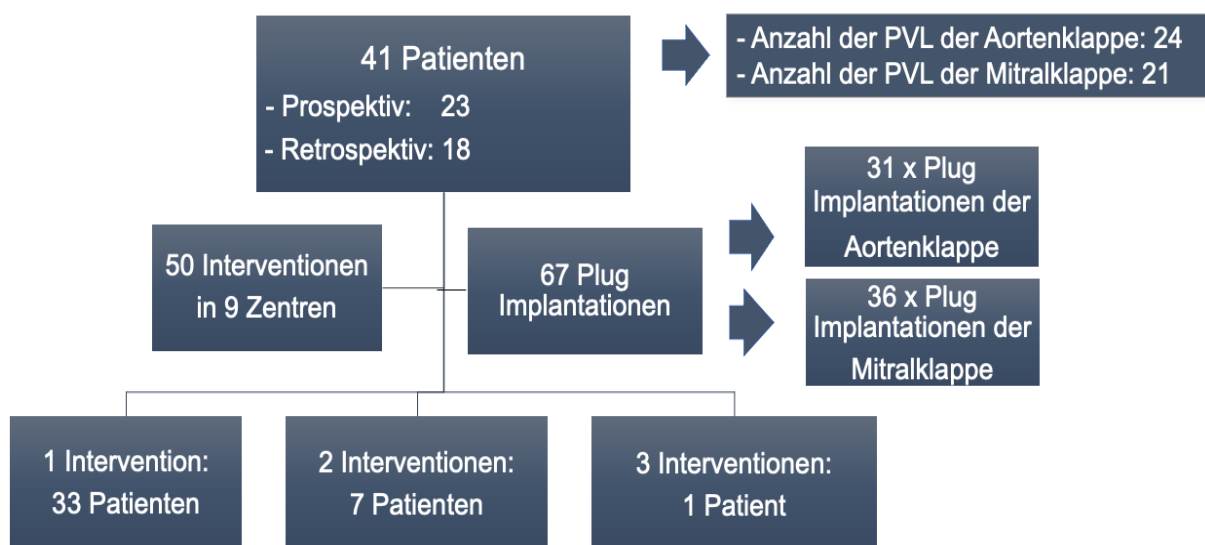


Abbildung 5: Beschreibung des Patientenkollektivs und der Plug Implantationen

Für die einmalig durchgeführte Intervention lag die Interventionsdauer im Durchschnitt bei 100,0 Minuten (Quartile: 63,0; 140,0) und die Durchleuchtungszeit bei 31,0 Minuten (Quartile: 24,0; 57,0). Durchschnittlich wurden 70,0 ml (Quartile: 45,0;120,0) Kontrastmittel verwendet, überwiegend wurde eine 7,0 F (Quartile: 6,0;8,0) Schleuse verwendet. Der PVL- Verschluss der Aortenklappe erfolgte in 95% über den retrograd- arteriellen Zugangsweg. Ein weiterer PVL- Verschluss der Aortenklappe wurde bereits bei der erstmalig durchgeführten Intervention über den transapikalen Zugangsweg (5%) durchgeführt, während der gleichen Intervention erfolgte zudem noch ein PVL-Verschluss der Mitralklappe. Alle weiteren PVL- Verschlüsse der Mitralklappe wurden über den antegrad- transvenös/transseptalen Zugangsweg (95,5%) durchgeführt. Ein arteriovenöses rail wurde in 7,7% durchgeführt. Durchschnittlich wurde während der ersten Intervention nur 1,0 (Quartile: 1,0;2,0) Verschlussystem implantiert. Die perkutane Plug Implantation wurde postinterventionell in 80,5% als insgesamt erfolgreich beurteilt. In 7,3% war die Intervention nur teilweise erfolgreich. Als teilweise erfolgreiche Intervention wurde eine Plug Implantation bezeichnet, bei der postinterventionell eine deutliche klinische Verbesserung bemerkt wurde, aber echokardiographisch oder angiographisch keine Verbesserung des Schweregrades der PVL erreicht werden konnte. Eine Plug Implantation wurde als nicht erfolgreich (12,2%) erklärt, wenn keine Implantation eines Verschlussystems gelang. Nach der durchgeführten Intervention wurde die PVL der Aortenklappe nur noch leicht in 58,3%, mittelschwer in 16,7% und schwer in 8,3% beschrieben. Postinterventionell war auch eine Verbesserung des Schweregrades der PVL der Mitralklappe zu sehen. Eine schwere PVL der Mitralklappe wurde nur noch in 4,8%, eine mittelschwere PVL der Mitralklappe in 14,3% und eine leichte PVL der Mitralklappe wurde in 66,7% beschrieben. Die prozedurale Charakteristik der ersten Prozedur wird in Tabelle 8 aufgezeigt.

Zu der Notwendigkeit einer erneuten Durchführung einer zweiten perkutanen Plug Implantation kam es in 16%. Hierbei wurde die durchschnittliche Interventionsdauer etwas länger mit 120,0 min (Quartile: 107,0;127,0) festgehalten, die Durchleuchtungszeit wurde mit 30,0 min (Quartile: 15,0;73,0) und der Kontrastmittelverbrauch wurde mit 90,0 ml (Quartile: 65,0;118,5) dokumentiert. Die PVL- Verschlüsse der Aortenklappe wurden jeweils über den retrograd- arteriellen Zugangsweg (100%) durchgeführt, die PVL- Verschlüsse der Mitralklappe erfolgten jeweils über den antegrad- transvenös/transseptalen Zugangsweg (100%). Vier der durchgeführten Interventionen wurden postinterventionell als erfolgreich beurteilt, in zwei Interventionen gelang keine Plug Implantationen und zwei der Prozeduren wurden als nur teilweise erfolgreich beschrieben. Auch nach der zweiten Prozedur gelang eine Verbesserung des Schweregrades der PVL der Aorten- und Mitralklappe. Die PVL der Aortenklappe wurde nur noch in 20% als mittelschwer und in 60% als leichte PVL beschrieben, in 20% lag keine PVL der Aortenklappe mehr vor. In 66,7% lag noch eine mittelschwere und in 33,3% lag eine schwere PVL der Mitralklappe vor. Die prozedurale Charakteristik der zweiten Prozedur wird in Tabelle 9 aufgeführt.

Zu der Notwendigkeit einer dritten Prozedur kam es in nur einem Patienten. Bei weiterhin bestehender schwerer PVL der Mitralklappe konnte über den transapikalen Zugangsweg erfolgreich ein Plug- Verschluss (Amplatzer Vascular Plug III) implantiert werden. Die Interventionsdauer wurde mit 140 min, die Durchleuchtungszeit mit 15 min und der Kontrastmittelverbrauch wurde mit 40 ml festgehalten. Als intraprozedurale Komplikation wurde ein Hämatothorax beschrieben. Die Intervention wurde als insgesamt erfolgreich beurteilt. Postinterventionell ließ sich nur noch eine leichte PVL der Mitralklappe darstellen. Insgesamt wurde von allen durchgeführten Interventionen eine PVL der Aortenklappe in 95,8% über den retrograd- arteriellen Zugangsweg verschlossen. Zu einer transapikalen Plug Implantation der Aortenklappe kam es in nur 4,2%. Ein PVL- Verschluss der Mitralklappe wurde in 92,6% über den antegrad-transvenös/transseptalen Zugangsweg durchgeführt, in 7,4% kam es zu der Notwendigkeit eines transapikalen PVL- Verschlusses der Mitralklappe. Insgesamt wurden in allen 3 Prozeduren 67 Plug- Verschlussysteme implantiert. Von diesen sind 61 PVL- Verschlüsse während der ersten Intervention erfolgt, fünf Plug Implantationen wurden in einer zweiten Intervention und eine Plug Implantation wurde während einer dritten Prozedur durchgeführt. Insgesamt waren 31 Plug Implantationen an der Aortenklappe (46,3%)

und 36 Plug Implantationen an der Mitralklappe (53,7%) erfolgt. In insgesamt 76% wurde der PVL- Verschluss als erfolgreich beurteilt, in 10% war die Intervention nur als teilweise erfolgreich beurteilt worden und in 14% konnte ein PVL- Verschluss nicht durchgeführt werden und wurde somit als nicht erfolgreich beurteilt. Nach allen drei durchgeführten Interventionen konnte keine schwere PVL der Aortenklappe mehr dargestellt werden, eine mittelschwere PVL der Aortenklappe konnte nur noch in 12,5% und eine leichte PVL der Aortenklappe konnte in 66,7% dargestellt werden. In 20,8% bestand keine PVL der Aortenklappe mehr. Präinterventionell hingegen wurde sowohl eine schwere, als auch eine mittelschwere PVL der Aortenklappe in 41,7% beschrieben, eine leichte PVL der Aortenklappe lag präinterventionell nur in 16,7% vor. Während eine schwere PVL der Mitralklappe postinterventionell nur noch in 4,8% und eine mittelschwere PVL der Mitralklappe in 14,3% diagnostiziert werden konnte, wurde sowohl eine schwere, als auch eine mittelschwere PVL der Mitralklappe vor Intervention in 47,6% beschrieben. Postinterventionell lag in 66,7% eine leichte PVL der Mitralklappe vor, nach den Interventionen konnte in 14,3% keine PVL der Mitralklappe mehr diagnostiziert werden. Der Schweregrad der PVL der Aortenklappe konnte durch die Interventionen um eine Klasse in 45,8% verbessert werden, eine Verbesserung des Schweregrades um zwei Klassen gelang in 41,7% und um drei Klassen in 4,2%. Postinterventionell konnte nur in 8,3% keine Verbesserung der PVL der Aortenklappe erzielt werden. Während eine postinterventionelle Verbesserung des Schweregrades der PVL der Mitralklappe um eine Klasse in 33,3%, um zwei Klassen in 38,1% und um 3 Klassen in 9,5% erreicht werden konnte, konnte nach den Interventionen keine Verbesserung der PVL der Mitralklappe in 14,3% nachgewiesen werden. Postinterventionell wurde nur bei einer PVL der Mitralklappe eine Verschlechterung des Schweregrades um eine Klasse (4,8%) diagnostiziert. Die prozedurale Charakteristik aller Prozeduren wird in Tabelle 10 dargestellt.

	TOTAL
Anzahl aller Prozeduren	41 (100,0 %)
<u>1) Allgemeine Charakteristik- Prozedur 1</u>	
Interventionsdauer [min]	100,0 (63,0; 140,0)
Mittelwert ± Standardabweichung	111,9 ± 58,8; N=27
Durchleuchtungszeit [min]	31,0 (24,0; 57,0)
Flächendosisprodukt [cGy*cm ²]	8487,0 (4554,0; 14521,0)
Kontrastmittelverbrauch [ml]	70,0 (45,0; 120,0)
Schleusengröße [F]	7,0 (6,0; 8,0)
<u>2) Zugangsweg</u>	
PVL- Verschluss der Aortenklappe - Retrograd- arteriell	95,0 % (19/20)
PVL- Verschluss der Aortenklappe -Transapikal	5,0 % (1/20)
PVL- Verschluss der Mitralklappe - Antegrad- transvenös/transseptal	95,5 % (21/22)
PVL- Verschluss der Mitralklappe - Transapikal	4,5 % (1/22)
Arteriovenöses rail	7,7 % (2/26)
<u>3) Anzahl der implantierten Plugs bei der 1. Prozedur</u>	
Gesamtanzahl aller implantierten Plugs	61
<u>4) Graduierung der PVL der Aortenklappe am Ende der 1. Prozedur</u>	
Keine	16,7 % (4/24)
Leicht	58,3 % (14/24)
Mittelschwer	16,7 % (4/24)
Schwer	8,3 % (2/24)
<u>5) Graduierung der PVL der Mitralklappe am Ende der 1. Prozedur</u>	
Keine	14,3 % (3/21)
Leicht	66,7 % (14/21)
Mittelschwer	14,3 % (3/21)
Schwer	4,8 % (1/21)
<u>6) Technischer Erfolg der 1. Prozedur</u>	
Insgesamt erfolgreich	80,5 % (33/41)
Teilweise erfolgreich	7,3 % (3/41)
Nicht erfolgreich	12,2 % (5/41)

Tabelle 8: Prozedurale Charakteristik der ersten Prozedur

TOTAL	
Anzahl aller Prozeduren	8 (100,0 %)
<u>1) Allgemeine Charakteristik- Prozedur 2</u>	
Interventionsdauer [min]	120,0 (107,0; 127,0)
Mittelwert ± Standardabweichung	118,0 ± 10,1; N=3
Durchleuchtungszeit [min]	30,0 (15,0; 73,0)
Flächendosisprodukt [cGy*cm ²]	10978,5 (7413,0; 16043,0)
Kontrastmittelverbrauch [ml]	90,0 (65,0; 118,5)
Schleusengroesse [F]	6,0 (6,0; 7,0)
<u>2) Zugangsweg</u>	
PVL- Verschluss der Aortenklappe - Retrograd- arteriell	100,0 % (4/4)
PVL- Verschluss der Mitralklappe - Antegrad- transvenös/transseptal	100,0 % (4/4)
Arteriovenöses rail	0,0 % (0/2)
<u>3) Anzahl der implantierten Plugs bei der 2. Prozedur</u>	
Gesamtanzahl aller implantierten Plugs	0,5 (0,0; 1,0) 5
<u>4) Graduierung der PVL der Aortenklappe am Ende der 2. Prozedur</u>	
Keine	20,0 % (1/5)
Leicht	60,0 % (3/5)
Mittelschwer	20,0 % (1/5)
Schwer	0,0 % (0/5)
<u>5) Graduierung der PVL der Mitralklappe am Ende der 2. Prozedur</u>	
Keine	0,0 % (0/3)
Leicht	0,0 % (0/3)
Mittelschwer	66,7 % (2/3)
Schwer	33,3 % (1/3)
<u>6) Technischer Erfolg der 2. Prozedur</u>	
Insgesamt erfolgreich	50,0 % (4/8)
Teilweise erfolgreich	25,0 % (2/8)
Nicht erfolgreich	25,0 % (2/8)

Tabelle 9: Prozedurale Charakteristik der zweiten Prozedur

<u>1) PVL der Aortenklappe am Ende aller Prozeduren</u>	
Keine	20,8 % (5/24)
Leicht	66,7 % (16/24)
Mittelschwer	12,5 % (3/24)
Schwer	0,0 % (0/24)
<u>2) PVL der Mitralklappe am Ende aller Prozeduren</u>	
Keine	14,3 % (3/21)
Leicht	66,7 % (14/21)
Mittelschwer	14,3 % (3/21)
Schwer	4,8% (1/21)
<u>3) Verbesserung des Schweregrades der PVL um 1 Klasse</u>	
PVL der Aortenklappe	45,8 % (11/24)
PVL der Mitralklappe	33,3 % (7/21)
<u>4) Verbesserung des Schweregrades der PVL um 2 Klassen</u>	
PVL der Aortenklappe	41,7 % (10/24)
PVL der Mitralklappe	38,1 % (8/21)
<u>5) Verbesserung des Schweregrades der PVL um 3 Klassen</u>	
PVL der Aortenklappe	4,2 % (1/24)
PVL der Mitralklappe	9,5% (2/21)
<u>6) Keine Verbesserung des Schweregrades der PVL</u>	
PVL der Aortenklappe	8,3 % (2/24)
PVL der Mitralklappe	14,3% (3/21)
<u>7) Verschlechterung des Schweregrades der PVL um 1 Klasse</u>	
PVL der Aortenklappe	0,0 % (0/24)
PVL der Mitralklappe	4,8% (1/21)
<u>8) Zugangsweg für die Prozeduren insgesamt</u>	
PVL- Verschluss der Aortenklappe - Retrograd- arteriell	95,8 % (23/24)
PVL- Verschluss der Aortenklappe -Transapikal	4,2 % (1/24)
PVL- Verschluss der Mitralklappe - Antegrad- transvenös/transseptal	92,6 % (25/27)
PVL- Verschluss der Mitralklappe - Transapikal	7,4% (2/27)
<u>9) Technischer Erfolg der Prozeduren</u>	
Insgesamt erfolgreich	76 % (38/50)
Teilweise erfolgreich	10 % (5/50)
Nicht erfolgreich	14 % (7/50)

Tabelle 10: Prozedurale Charakteristik aller Prozeduren

Intraprozedurale Komplikationen wurden in 9,7% dokumentiert. In zwei Patienten kam es während der Intervention zu einer Embolisation des Verschlussdevices (4,9%), in einem weiteren Patienten wurden vaskuläre Komplikationen im Bereich des Zugangswegs (2,4%) beschrieben und ein weiterer Patient entwickelte als intraprozedurale Komplikation einen Hämatothorax (2,4%). Die intraprozeduralen Komplikationen sind in Tabelle 11 einzusehen.

	TOTAL
Anzahl Patienten	41 (100,0 %)
Intraprozedurale Komplikationen	9,7 % (4/41)
Tod	0,0 % (0/41)
Myokardinfarkt	0,0 % (0/41)
Blutung (klinisch relevant)	0,0 % (0/41)
Vaskuläre Komplikation im Bereich des Zugangsweges	2,4 % (1/41)
Schlaganfall	0,0 % (0/41)
Embolisation des Verschlussdevices	4,9 % (2/41)
Aortendissektion	0,0 % (0/41)
Beeinträchtigung der Funkt. einer mech. Herzklappenprothese durch implantiertes Plug-Device	0,0 % (0/41)
Perikardtamponade	0,0 % (0/41)
Hämatothorax	2,4 % (1/41)
Notwendigkeit zur chirurgischen Konversion	0,0 % (0/41)
Reanimation	0,0 % (0/41)
Kardiale Dekompensation	0,0 % (0/41)
Maligne Herzrhythmusstörung (VT/VF)	0,0 % (0/41)

Tabelle 11: Intraprozedurale Komplikationen

4.5 Postprozeduraler Verlauf

Postinterventionell traten in 21,9% Komplikationen auf, in 7,3% kam es postprozedural zu einer größeren Blutung mit Transfusionspflichtigkeit. Als weitere Komplikationen wurden vaskulären Komplikationen im Bereich des Zugangsweges (7,3%) beschrieben. Die intrahospitale Mortalitätsrate wurde mit 4,9% festgehalten. Bei Entlassung wurden pektanginöse Beschwerden im Sinne einer CCS II – Klasse mit 2,6% beschrieben. In nur noch 2,6% der Patienten lag eine Dyspnoe mit einer NYHA IV- Klassifikation vor, in 74,4 % wurde eine NYHA II- Symptomatik festgehalten. Insgesamt gelang postinterventionell eine Verbesserung der NYHA- Klasse um einen Grad in 56,4% und um zwei Grade in 15,4%. Eine ausbleibende Verbesserung der NYHA- Symptomatik wurde in 23,1% und eine Verschlechterung der Dyspnoe wurde in 5,1% beschrieben. Während postinterventionell eine deutliche Verbesserung der NYHA- Symptomatik erreicht wurde, bestand auch noch zum Zeitpunkt der Entlassung eine mechanische Hämolyse in 31,7% und eine Transfusionsbedürftigkeit in 17,1%. In 20% der Patienten konnte durch die perkutane Plug Implantation eine zuvor bestehende Hämolyse therapiert werden. In 60% der Patienten konnte eine zuvor bestehende Transfusionsbedürftigkeit durch die Intervention behoben werden. In 13,9% der Patienten bestand nach durchgeführter Intervention eine neue Transfusionsbedürftigkeit. Dies ist am ehesten durch die postinterventionellen Komplikationen, wie akuten Blutungen und vaskulären Komplikationen im Bereich des Zugangsweges zu erklären. Als Entlassmedikation erhielten 29,3% weiterhin ASS in der Therapie und in 48,8% wurde den Patienten Clopidogrel im Durchschnitt für 3,0 (Quartile: 1,0; 3,0) Monate verschrieben. In 70% bestand weiterhin eine orale Antikoagulation, 51,2% wurden mit einem Vitamin- K- Antagonisten therapiert. Postinterventionell wurden 32 Patienten direkt nach Hause entlassen und 7 Patienten konnten direkt in eine Rehabilitations (Reha) – Einrichtung verlegt werden. Die Beschreibung des postprozeduralen Verlaufs ist in Tabelle 12 dargestellt.

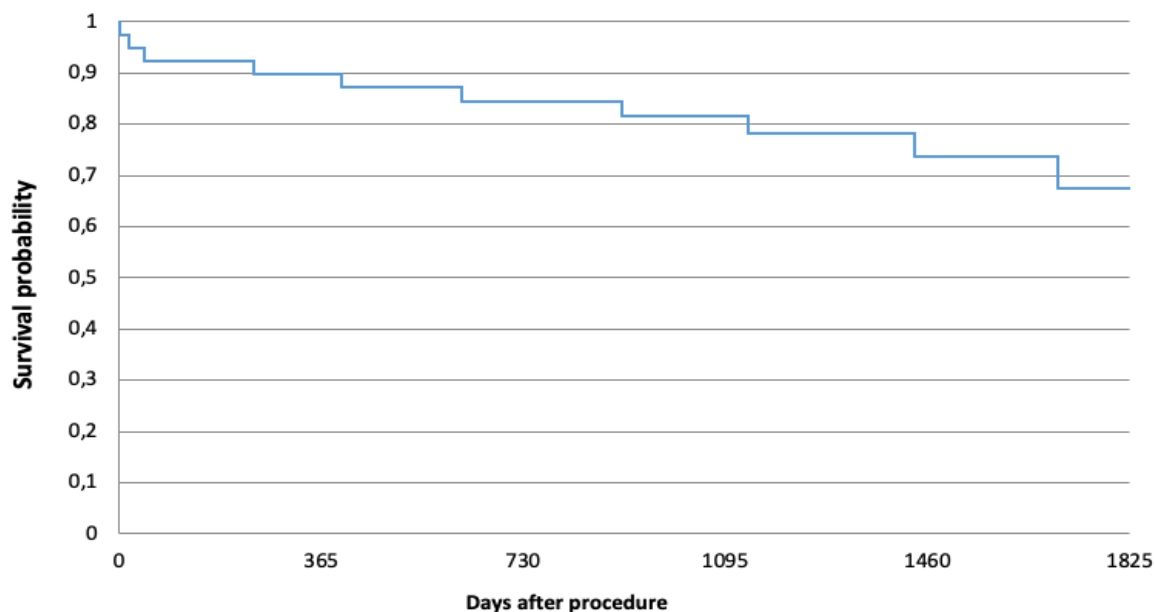
	TOTAL
Anzahl Patienten	41 (100,0 %)
<u>1) Komplikation bei Entlassung</u>	21,9 % (9/41)
Tod	4,9 % (2/41)
Größere Blutung mit Transfusionspflichtigkeit	7,3 % (3/41)
Kleinere Blutung	0,0 % (0/41)
Vaskuläre Komplikation im Bereich des Zugangsweges	7,3 % (3/41)
Neu-aufgetretener Myokardinfarkt	0,0 % (0/41)
Neu-aufgetretener Schlaganfall	0,0 % (0/41)
Embolisation des Verschlussdevices	0,0 % (0/41)
Aortendissektion	0,0 % (0/41)
Notwendigkeit herzchirurgischer Eingriff	0,0 % (0/41)
Endokarditis	2,4 % (1/41)
Maligne Herzrhythmusstörung	0,0 % (0/41)
<u>2) NYHA bei Entlassung</u>	2,0 (2,0; 2,0)
NYHA I	15,4 % (6/39)
NYHA II	74,4 % (29/39)
NYHA III	7,7 % (3/39)
NYHA IV	2,6 % (1/39)
<u>3) NYHA Veränderung Aufnahme-Entlassung</u>	
Verbesserung um einen Grad	56,4 % (22/39)
Verbesserung um zwei Grade	15,4 % (6/39)
Keine Veränderung	23,1 % (9/39)
Verschlechterung	5,1 % (2/39)
<u>4) CCS bei Entlassung</u>	1,0 (1,0; 1,0)
CCS I	97,4 % (38/39)
CCS II	2,6 % /1/39)
CCS III	0,0 % (0/39)
CCS IV	0,0 % (0/39)
<u>5) Labor bei Entlassung</u>	
Hämolyse bei Entlassung	31,7 % (13/41)
Transfusionsbedürftigkeit bei Entlassung	17,1 % (7/41)
<u>6) Veränderung der Hämolyse - Aufnahme/Entlassung</u>	
Hämolyse +/+	80,0 % (12/15)
Hämolyse +/-	20,0 % (3/15)
Hämolyse -/+	3,8 % (1/26)
Hämolyse -/-	96,2 % (25/26)
Transfusionsbedürftig +/+	40,0 % (2/5)
Transfusionsbedürftig +/-	60,0 % (3/5)
Transfusionsbedürftig -/+	13,9 % (5/36)
Transfusionsbedürftig -/-	86,1% (31/36)

7) Medikation bei Entlassung	
Thrombozytenaggregationshemmer	58,5 % (24/41)
ASS	29,3 % (12/41)
Clopidogrel	48,8 % (20/41)
Monate	3,0 (1,0; 3,0)
Ticagrelor	0,0 % (0/41)
Prasugrel	0,0 % (0/41)
Niedermolekulares- Heparin	4,9 % (2/41)
Unfraktioniertes Heparin	0,0 % (0/41)
Orale Antikoagulation	70,0 % (28/40)
VKA	51,2 % (21/41)
Dabigatran	2,4 % (1/41)
Rivaroxaban	2,4 % (1/41)
Apixaban	12,2 % (5/41)
Edoxaban	0,0 % (0/41)
8) Entlassung	
Entlassung nach Hause	78,0 % (32/41)
Verlegung in ein anderes Krankenhaus	0,0 % (0/41)
Verstorben vor Entlassung	4,9 % (2/41)
Entlassung in eine Reha-Einrichtung	17,1 % (7/41)
Entlassung in eine Pflegeeinrichtung	0,0 % (0/41)

Tabelle 12: Beschreibung des postprozeduralen Verlaufs

4.6 Nachbeobachtung und Langzeitverlauf

Die Nachbeobachtungen wurden telefonisch nach 30 Tagen, 12 Monaten, 3 und 5 Jahren durchgeführt. Die Patienten wurden jeweils nach dem aktuellen Vitalstatus und Symptomatik, sowie neuen Erkrankungen und erneut notwendigen Herzklappeneingriffen befragt. Zudem wurde die Patientenzufriedenheit und die Lebensqualität anhand eines Gesundheitsfragebogens EQ-5D-5L abgefragt. Die berechnete 30- Tages Mortalitätsrate lag bei 5,0%. Innerhalb eines medianen Zeitraums von 8,5 (Quartile: 0,0; 17,0) Tagen nach Entlassung sind insgesamt 2 Patienten verstorben. Während die berechnete 1- Jahres Mortalitätsrate mit 10,1% beschrieben wurde, betrug die berechnete 3- Jahres Mortalitätsrate 18,5% und die 5- Jahres Mortalitätsrate 32,5%. In einem medianen Zeitraum von 511,0 (Quartile: 45,0;1136,0) Tagen sind insgesamt 10 Patienten verstorben. Die Überlebensrate nach 5 Jahren betrug 67,5%. Im Folgenden wird die Überlebensrate während des Follow- ups mittels einer Kaplan- Meier- Kurve dargestellt.



Days	0	30	365	1095	1825
N. at risk	41	37	35	25	9

	30-day	1-year	3-year	5-year
Estimated Mortality	5.0%	10.1%	18.5%	32.5%

Abbildung 6: Mortalität nach 30 Tagen, 1-, 3- und 5 Jahren

Telefonisch wurden die Patienten nach der aktuellen LV- Funktion befragt, welche durch den niedergelassenen Kardiologen diagnostiziert wurde. Nach 1 Jahr wurde in 15,4% eine schwer reduzierte LV- Funktion und in 7,7% eine mittelschwer reduzierte LV- Funktion angegeben. 1 Jahr nach Intervention gaben die Patienten eine NYHA III- Symptomatik mit 41,7% und eine NYHA II- Symptomatik mit 16,7% an. Bereits nach 3 Jahren wurde nur noch in 11,8% eine schwer reduzierte LV- Funktion und in 5,9% eine mittelschwer reduzierte LV- Funktion beschrieben. Nach 3 Jahren wurde eine NYHA IV- Symptomatik mit 6,9%, eine NYHA III- Symptomatik mit 17,2% und eine NYHA II- Symptomatik mit 27,6% beschrieben. Nach 5 Jahren wurde nur noch eine mittelschwer reduzierte LV- Funktion mit 27,3% und eine leicht reduzierte LV- Funktion mit 9,1% festgehalten. Eine NYHA III- Symptomatik lag nach 5 Jahren in 8,3% vor und eine NYHA II- Symptomatik wurde in 66,7% beschrieben. Wenn man die NYHA Entwicklung bei Aufnahme, nach Entlassung und nach 3 Jahren in 29 Patienten vergleicht, kann man feststellen, dass eine deutliche Verbesserung der NYHA- Klassen nach Plug Implantation zum Zeitpunkt der Entlassung und nach 3 Jahren erzielt werden konnte. Während eine NYHA III- Symptomatik bei Aufnahme in 65,52% beschrieben wurde, bestand eine NYHA III- Symptomatik nach Entlassung nur noch in 3,45% und nach 3 Jahren in 17,24%. Hingegen wurde eine NYHA I - Klasse zum Zeitpunkt der Aufnahme mit nur 3,45% festgehalten. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde eine NYHA I - Klasse mit 17,24% beschrieben, eine NYHA IV- Klasse konnte bei Entlassung bei keinem Patienten mehr nachgewiesen werden. Auch nach 3 Jahren Follow- up konnte eine NYHA I- Klasse noch in 48,28% dokumentiert werden. Im Folgenden wird die NYHA- Entwicklung bei Aufnahme, nach Entlassung und nach 3 Jahren dargestellt.

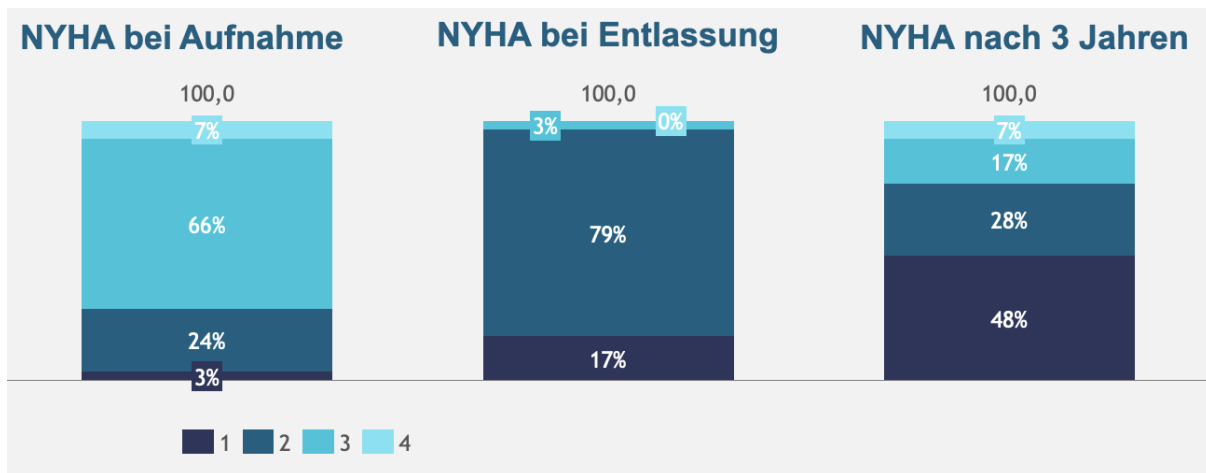
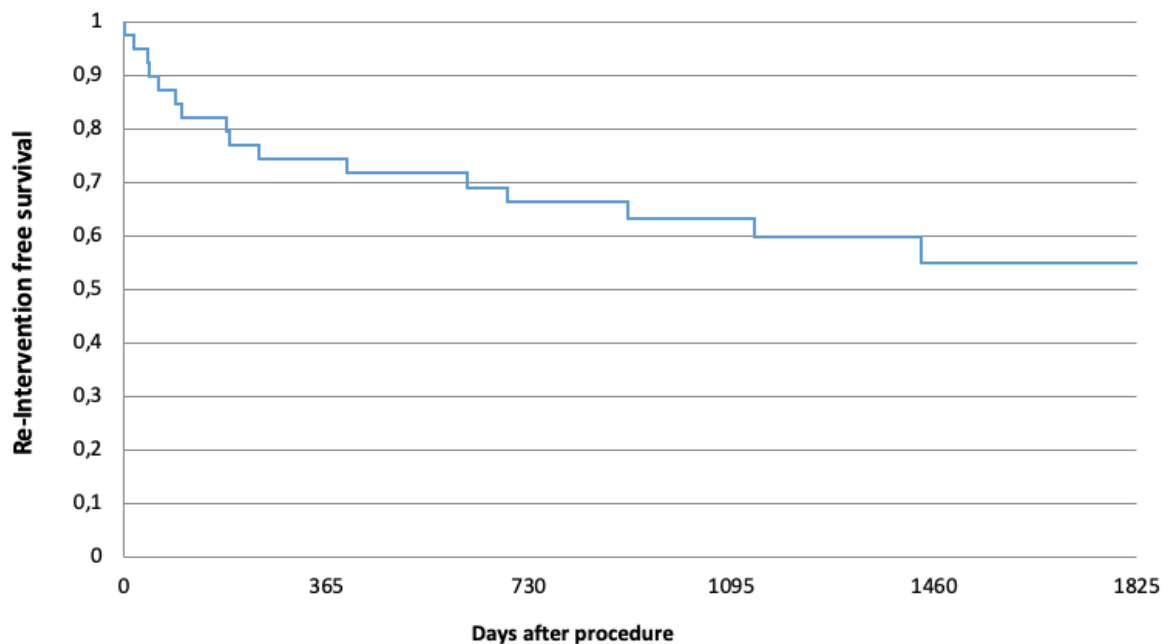


Abbildung 7: Vergleich der NYHA- Klassen bei Aufnahme, Entlassung und nach 3 Jahren

Während 2 Patienten innerhalb 30 Tage nach Entlassung erneut hospitalisiert wurden, erfolgte in 8 Patienten eine erneute Hospitalisierung nach einem Jahr. In 15,4% wurde bereits nach einem Jahr ein erneuter Herzklappeneingriff an der Aortenklappe (7,7%) und an der Mitralklappe (7,7%) durchgeführt. Ein erneuter interventioneller PVL- Verschluss an der Aortenklappe nach einem Jahr war in einem Patienten bedingt durch das Wiederauftreten einer PVL nach bereits erfolgreich durchgeführtem PVL- Verschluss der Aortenklappe mit einer damaligen Reduktion des Schweregrades der PVL von mittelschwer auf leicht. In einem weiteren Patienten war eine erneute Intervention indiziert aufgrund einer neu aufgetretenen Aortenklappenstenose. Zudem erfolgte ein erneuter interventioneller Plug- Verschluss der Mitralklappe nach einem Jahr bei Verschlechterung des Schweregrades der PVL der Mitralklappe von mittelschwer auf schwer nach bereits nur teilweise erfolgreich durchgeführtem PVL- Verschluss der Mitralklappe. In einem weiteren Patienten wurde sich nach einem Jahr für einen chirurgischen PVL- Verschluss bei Wiederauftreten einer PVL der Mitralklappe nach damaliger nur teilweise erfolgreicher Plug Implantation entschieden. Nach 3 Jahren wurden bereits 26,7% erneut stationär aufgenommen. 3,3% gaben als Grund hierfür einen Schlaganfall, 3,3% eine Blutung und 3,3% eine Dialysepflichtigkeit an. Insgesamt erfolgte nach 3 Jahren seit der letzten Basisvisite 3 erneute Herzklappeneingriffe (9,7%). In einem Patienten kam es nach 3 Jahren zu einem erneuten interventionellen Plug- Verschluss an der Aortenklappe (3,2%), nachdem zuvor ein erfolgreicher PVL- Verschluss an der Aortenklappe mit Reduktion des Schweregrades der PVL von schwer auf mittelschwer durchgeführt wurde. Zudem erfolgten nach 3 Jahren zwei erneute PVL- Verschlüsse der Mitralklappe (6,5%). In einem Patienten kam es zu einer erneuten Plug Implantation bei PVL der Mitralklappe bei Zustand nach nur teilweise erfolgreichem Plug- Verschluss. Ein weiterer Patient erhielt nach 3 Jahren einen chirurgischen PVL- Verschluss bei bereits erfolgreich durchgeführtem PVL- Verschluss der Mitralklappe und damaliger Reduktion des Schweregrades der PVL von schwer auf leicht. Nach 5 Jahren erfolgte in 6 Patienten eine Hospitalisierung, nur 1 Patient erhielt einen Herzklappeneingriff an der Trikuspidalklappe. Die berechnete 30- Tage Mortalitäts- und/oder Reinterventionsrate für einen erneuten PVL- Verschluss an der Aorten- oder Mitralklappe lag bei 5,0%, die 1- Jahres Mortalitäts- und/oder Reinterventionsrate wurde mit 25,6% festgehalten, die 3- Jahres Mortalitäts- und/oder Reinterventionsrate wurde mit 36,8% und die 5- Jahres- Rate wurde mit 45,1% beschrieben. Die berechnete Ereignisrate für Mortalität und/oder alle kardiologischen Reinterventionen nach 30 Tagen, 1, 3 und 5 Jahren wird in Abbildung 8 dargestellt.



	30-day	1-year	3-year	5-year
Estimated Mortality and/or Re-Intervention	5.0%	25.6%	36.8%	45.1%

Abbildung 8: Berechnete Ereignisrate für Mortalität und/oder alle kardiologischen Reinterventionen nach 30 Tagen, 1, 3 und 5 Jahren

Telefonisch wurde mit den Patienten die Lebensqualität anhand eines Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L abgefragt. Nach 30 Tagen gaben die Patienten in 42,9% an keine Probleme mit der Beweglichkeit, mit der Selbstständigkeit und mit alltäglichen Tätigkeiten zu haben. 21,4% gaben nach 30 Tagen an unter mäßigen körperlichen Beschwerden zu leiden. Ängste oder eine Niedergeschlagenheit wurden in 85,7% verneint. Zudem sollten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in Prozenten beurteilen, wobei 0% dem schlechtesten Gesundheitszustand und 100% dem besten Zustand entsprach. Nach 30 Tagen wurde der aktuelle Gesundheitszustand durchschnittlich mit 70,0 % (Quartile: 50,0; 80,0) beurteilt. Auch nach 1 Jahr hatten 47,6% der Patienten keine Probleme mit der Beweglichkeit und konnten den alltäglichen Tätigkeiten nachgehen, der mediane Gesundheitszustand wurde mit 60,0% (Quartile: 50,0; 80,0) angegeben. Auch nach 3 Jahren gaben die Patienten in 65,4% an keine Probleme mit der Selbstständigkeit und mit alltäglichen Tätigkeiten zu haben. Nach 3 Jahren wurde der aktuelle Gesundheitszustand im Durchschnitt mit 80,0% (Quartile: 60,0; 90,0) und nach 5 Jahren mit 70,0% (Quartile: 50,0; 77,5) beurteilt. Zuletzt wurden die Patienten nach deren Patientenzufriedenheit bezüglich der Intervention befragt. Nach 30 Tagen stuften 46,2% der Patienten die Intervention als insgesamt erfolgreich, in 30,8% als teilweise erfolgreich und in 23,1% als nicht erfolgreich ein. Nach 1 Jahr bestimmten die Patienten in 35,0% die Intervention als erfolgreich, in jeweils 30,0% als teilweise und nicht erfolgreich, in 5,0% konnten die Patienten den Erfolg der Intervention nicht bestimmen. Während nach 3 Jahren die Intervention mit 46,4% als erfolgreich und in 10,7% als nicht erfolgreich beurteilt wurde, gaben nach 5 Jahren noch 50,0% der Patienten die Prozedur als insgesamt erfolgreich, 41,7% als teilweise erfolgreich und 8,3% als nicht erfolgreich an. Im Folgenden werden die Nachbeobachtungen tabellarisch aufgeführt.

	TOTAL
Anzahl Patienten mit FU	14 (100,0 %)
Zeit bis zum FU	72,5 (50,0; 133,0)
<u>1) Berechnete 30-Tages Mortalität - KM</u>	5,0 % ^{KM}
30-Tages Mortalität - Anzahl Ereignisse	2 ^m
Zeit bis zum Tod	8,5 (0,0; 17,0)
<u>2) LVEF</u>	
Normal (>55%)	66,7 % (2/3)
Leicht eingeschränkt (45-55%)	0,0 % (0/3)
Mittelgradig eingeschränkt (35-45%)	0,0 % (0/3)
Schwer eingeschränkt (<35%)	33,3 % (1/3)
<u>3) NYHA</u>	2,0 (1,0; 3,0)
NYHA I/Keine	42,9 % (6/14)
NYHA II	28,6 % (4/14)
NYHA III	28,6 % (4/14)
NYHA IV	0,0 % (0/14)
<u>4) CCS</u>	1,0 (1,0; 2,0)
CCS I/Keine	64,3 % (9/14)
CCS II	21,4 % (3/14)
CCS III	14,3 % (2/14)
CCS IV	0,0 % (0/14)
<u>5) Patientenzufriedenheit</u>	
Insgesamt erfolgreich	46,2 % (6/13)
Teilweise erfolgreich	30,8 % (4/13)
Nicht erfolgreich	23,1 % (3/13)
Nicht bestimmbar	0,0 % (0/13)
<u>6) Sicherheitsendpunkte seit Basisvisite</u>	14,3 % (2/14)
Myokardinfarkt	0,0 % (0/14)
Schlaganfall	0,0 % (0/14)
Andere thromboembolische Ereignisse	0,0 % (0/14)
Schwere Blutung	0,0 % (0/14)
Neue Dialysepflichtigkeit	0,0 % (0/14)
Erneute Hospitalisation	14,3 % (2/14)
<u>7) Erneuter Herzklappeneingriff</u>	0,0 % (0/14)
Aortenklappe	(N=0)
Mitralklappe	(N=0)
Trikuspidalklappe	(N=0)

8) Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L	
<u>Beweglichkeit</u>	
Keine Probleme	42,9 % (6/14)
Leichte Probleme	21,4 % (3/14)
Mäßige Probleme	21,4 % (3/14)
Große Probleme	14,3 % (2/14)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/14)
<u>Für sich selbst sorgen</u>	
Keine Probleme	42,9 % (6/14)
Leichte Probleme	28,6 % (4/14)
Mäßige Probleme	14,3 % (2/14)
Große Probleme	14,3 % (2/14)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/14)
<u>Alltägliche Tätigkeiten</u>	
Keine Probleme	42,9 % (6/14)
Leichte Probleme	28,6 % (4/14)
Mäßige Probleme	14,3 % (2/14)
Große Probleme	14,3 % (2/14)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/14)
<u>Schmerzen/körperliche Beschwerden</u>	
Keine Probleme	71,4 % (10/14)
Leichte Probleme	7,1 % (1/14)
Mäßige Probleme	21,4 % (3/14)
Große Probleme	0,0 % (0/14)
<u>Angst/Niedergeschlagenheit</u>	
Keine Probleme	85,7 % (12/14)
Leichte Probleme	14,3 % (2/14)
Mäßige Probleme	0,0 % (0/14)
Große Probleme	0,0 % (0/14)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/14)
<u>9) Wie beurteilt der/die Patient/in seinen/ihren heutigen Gesundheitszustand</u>	
	65,0 ± 22,4; N=14
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	70,0 (50,0; 80,0)

Tabelle 13: Follow- up nach 30 Tagen

	TOTAL
Anzahl Patienten mit FU	26 (100,0 %)
Zeit bis zum FU	455,0 (357,0; 525,0)
<u>1) Berechnete 1-Jahres Mortalität - KM</u>	10,1 % ^{KM}
1-Jahres Mortalität - Anzahl Ereignisse	4 ^m
Zeit bis zum Tod	31,0 (8,5; 143,5)
<u>2) LVEF</u>	
Normal (>55%)	53,8 % (7/13)
Leicht eingeschränkt (45-55%)	23,1 % (3/13)
Mittelgradig eingeschränkt (35-45%)	7,7 % (1/13)
Schwer eingeschränkt (<35%)	15,4 % (2/13)
<u>3) NYHA</u>	2,0 (1,0; 3,0)
NYHA I/Keine	41,7 % (10/24)
NYHA II	16,7 % (4/24)
NYHA III	41,7 % (10/24)
NYHA IV	0,0 % (0/24)
<u>4) CCS</u>	1,0 (1,0; 2,0)
CCS I/Keine	66,7 % (16/24)
CCS II	16,7 % (4/24)
CCS III	16,7 % (4/24)
CCS IV	0,0 % (0/24)
<u>5) Patientenzufriedenheit</u>	
Insgesamt erfolgreich	35,0 % (7/20)
Teilweise erfolgreich	30,0 % (6/20)
Nicht erfolgreich	30,0 % (6/20)
Nicht bestimmbar	5,0% (1/20)
<u>6) Sicherheitsendpunkte seit letzter Nachbeobachtung</u>	30,8 % (8/26)
Myokardinfarkt	0,0 % (0/26)
Schlaganfall	0,0 % (0/26)
Andere thromboembolische Ereignisse	0,0 % (0/26)
Schwere Blutung	0,0 % (0/26)
Neue Dialysepflichtigkeit	0,0 % (0/26)
Erneute Hospitalisation	30,8 % (8/26)
Erneuter Herzklappeneingriff	15,4 % (4/26)
<u>7) Erneuter Herzklappeneingriff</u>	15,4% (4/26)
<u>8) Erneuter Herzklappeneingriff der Aortenklappe</u>	7,7% (2/26)
Interventionell	100,0 % (2/2)
Operativ mit Perikarderöffnung	0,0 % (0/2)
Erneute paravalvuläre Insuffizienz	50,0 % (1/2)
Endokarditis	0,0 % (0/2)
Stenose	50,0 % (1/2)
Andere Indikation	0,0 % (0/2)

9) Erneuter Herzklappeneingriff der Mitralklappe	7,7% (2/26)
Interventionell	50,0 % (1/2)
Operativ mit Perikarderöffnung	50,0 % (1/2)
Erneute paravalvuläre Insuffizienz	100,0 % (2/2)
Endokarditis	0,0 % (0/2)
Stenose	0,0 % (0/2)
Andere Indikation	0,0 % (0/2)
Erneuter Herzklappeneingriff der Trikuspidalklappe	0,0 % (0/4)
Erneuter Herzklappeneingriff der Pulmonalklappe	0,0% (0/4)
10) Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L	
<u>Beweglichkeit</u>	
Keine Probleme	47,6 % (10/21)
Leichte Probleme	23,8 % (5/21)
Mäßige Probleme	14,3 % (3/21)
Große Probleme	14,3 % (3/21)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/21)
<u>Für sich selbst sorgen</u>	
Keine Probleme	52,4 % (11/21)
Leichte Probleme	19,0 % (4/21)
Mäßige Probleme	14,3 % (3/21)
Große Probleme	14,3 % (3/21)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/21)
<u>Alltägliche Tätigkeiten</u>	
Keine Probleme	47,6 % (10/21)
Leichte Probleme	19,0 % (4/21)
Mäßige Probleme	19,0 % (4/21)
Große Probleme	14,3 % (3/21)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/21)
<u>Schmerzen/körperliche Beschwerden</u>	
Keine Probleme	66,7 % (14/21)
Leichte Probleme	19,0 % (4/21)
Mäßige Probleme	14,3 % (3/21)
Große Probleme	0,0 % (0/21)
Nicht in der Lage	0,0% (0/21)
<u>Angst/Niedergeschlagenheit</u>	
Keine Probleme	85,7 % (18/21)
Leichte Probleme	4,8 % (1/21)
Mäßige Probleme	9,5 % (2/21)
Große Probleme	0,0 % (0/21)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/21)
11) Wie beurteilt der/die Patient/in seinen/ihren heutigen Gesundheitszustand	61,0 ± 21,9; N=21
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	60,0 (50,0; 80,0)

Tabelle 14: Follow- up nach 1 Jahr

	TOTAL
Anzahl Patienten mit FU	31 (100,0 %)
Zeit bis zum FU	1075,0 (915,0; 1281,0)
<u>1) Berechnete 3-Jahres Mortalität - KM</u>	18,5 % ^{KM}
3-Jahres Mortalität - Anzahl Ereignisse	7 ^m
Zeit bis zum Tod	242,0 (17,0; 620,0)
<u>2) LVEF</u>	
Normal (>55%)	64,7 % (11/17)
Leicht eingeschränkt (45-55%)	17,6 % (3/17)
Mittelgradig eingeschränkt (35-45%)	5,9 % (1/17)
Schwer eingeschränkt (<35%)	11,8 % (2/17)
<u>3) NYHA</u>	2,0 (1,0; 2,0)
NYHA I/Keine	48,3 % (14/29)
NYHA II	27,6 % (8/29)
NYHA III	17,2 % (5/29)
NYHA IV	6,9 % (2/29)
<u>4) CCS</u>	1,0 (1,0; 1,0)
CCS I/Keine	86,2 % (25/29)
CCS II	10,3 % (3/29)
CCS III	3,4 % (1/29)
CCS IV	0,0 % (0/29)
<u>5) Patientenzufriedenheit</u>	
Insgesamt erfolgreich	46,4 % (13/28)
Teilweise erfolgreich	39,3 % (11/28)
Nicht erfolgreich	10,7 % (3/28)
Nicht bestimmbar	3,6 % (1/28)
<u>6) Sicherheitsendpunkte seit letzter Nachbeobachtung</u>	25,8 % (8/31)
Myokardinfarkt	0,0 % (0/30)
Schlaganfall	3,3 % (1/30)
Andere thromboembolische Ereignisse	0,0 % (0/30)
Schwere Blutung	3,3 % (1/30)
Neue Dialysepflichtigkeit	3,3 % (1/30)
Erneute Hospitalisation	26,7 % (8/30)
Erneuter Herzklappeneingriff	10,0 % (3/30)
<u>7) Erneuter Herzklappeneingriff</u>	9,7% (3/31)
<u>8) Erneuter Herzklappeneingriff der Aortenklappe</u>	3,2 % (1/31)
Interventionell	100,0 % (1/1)
Operativ mit Perikarderöffnung	0,0 % (0/1)
Erneute paravalvuläre Insuffizienz	100,0 % (1/1)
Endokarditis	0,0 % (0/1)
Stenose	0,0 % (0/1)
Andere Indikation	0,0 % (0/1)

9) Erneuter Herzklappeneingriff der Mitralklappe	6,5% (2/31)
Interventionell	50,0 % (1/2)
Operativ mit Perikarderöffnung	50,0 % (1/2)
Erneute paravalvuläre Insuffizienz	100,0 % (2/2)
Endokarditis	0,0 % (0/2)
Stenose	0,0 % (0/2)
Andere Indikation	0,0 % (0/2)
Erneuter Herzklappeneingriff der Trikuspidalklappe	0,0 % (0/3)
Erneuter Herzklappeneingriff der Pulmonalklappe	0,0 % (0/3)
10) Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L	
<u>Beweglichkeit</u>	
Keine Probleme	53,8 % (14/26)
Leichte Probleme	19,2 % (5/26)
Mäßige Probleme	7,7 % (2/26)
Große Probleme	15,4 % (4/26)
Nicht in der Lage	3,8 % (1/26)
<u>Für sich selbst sorgen</u>	
Keine Probleme	65,4 % (17/26)
Leichte Probleme	15,4 % (4/26)
Mäßige Probleme	15,4 % (4/26)
Große Probleme	0,0 % (0/26)
Nicht in der Lage	3,8 % (1/26)
<u>Alltägliche Tätigkeiten</u>	
Keine Probleme	65,4 % (17/26)
Leichte Probleme	11,5 % (3/26)
Mäßige Probleme	15,4 % (4/26)
Große Probleme	3,8 % (1/26)
Nicht in der Lage	3,8 % (1/26)
<u>Schmerzen/körperliche Beschwerden</u>	
Keine Probleme	57,7 % (15/26)
Leichte Probleme	19,2 % (5/26)
Mäßige Probleme	11,5 % (3/26)
Große Probleme	7,7 % (2/26)
Nicht in der Lage	3,8 % (1/26)
<u>Angst/Niedergeschlagenheit</u>	
Keine Probleme	88,5 % (23/26)
Leichte Probleme	7,7 % (2/26)
Mäßige Probleme	0,0 % (0/26)
Große Probleme	3,8 % (1/26)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/26)
11) Wie beurteilt der/die Patient/in seinen/ihren heutigen Gesundheitszustand	73,0 ± 23,9; N=26
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	80,0 (60,0; 90,0)

Tabelle 15: Follow – up nach 3 Jahren

	TOTAL
Anzahl Patienten mit FU	15 (100,0 %)
Zeit bis zum FU	1926,0 (1532,0; 2407,0)
<u>1) Berechnete 5-Jahres Mortalität - KM</u>	32,5 % ^{KM}
5-Jahres Mortalität - Anzahl Ereignisse	10 ^m
Zeit bis zum Tod	511,0 (45,0; 1136,0)
<u>2) LVEF</u>	
Normal (>55%)	63,6 % (7/11)
Leicht eingeschränkt (45-55%)	9,1 % (1/11)
Mittelgradig eingeschränkt (35-45%)	27,3 % (3/11)
Schwer eingeschränkt (<35%)	0,0 % (0/11)
<u>3) NYHA</u>	2,0 (1,5; 2,0)
NYHA I/Keine	25,0 % (3/12)
NYHA II	66,7 % (8/12)
NYHA III	8,3 % (1/12)
NYHA IV	0,0 % (0/12)
<u>4) CCS</u>	
CCS I/Keine	100,0 % (12/12)
CCS II	0,0 % (0/12)
CCS III	0,0 % (0/12)
CCS IV	0,0 % (0/12)
<u>5) Patientenzufriedenheit</u>	
Insgesamt erfolgreich	50,0 % (6/12)
Teilweise erfolgreich	41,7 % (5/12)
Nicht erfolgreich	8,3 % (1/12)
Nicht bestimmbar	0,0 % (0/12)
<u>6) Sicherheitsendpunkte seit letzter Nachbeobachtung</u>	40,0 % (6/15)
Myokardinfarkt	0,0 % (0/12)
Schlaganfall	0,0 % (0/12)
Andere thromboembolische Ereignisse	0,0 % (0/12)
Schwere Blutung	0,0 % (0/12)
Neue Dialysepflichtigkeit	0,0 % (0/12)
Erneute Hospitalisation	50,0 % (6/12)
Erneuter Herzklappeneingriff	8,3 % (1/12)
<u>7) Erneuter Herzklappeneingriff der Aortenklappe</u>	0,0 % (0/1)
<u>8) Erneuter Herzklappeneingriff der Mitralklappe</u>	0,0 % (0/1)
<u>9) Erneuter Herzklappeneingriff der Trikuspidalklappe</u>	100,0 % (1/1)
Interventionell	100,0 % (1/1)
Operativ mit Perikarderöffnung	0,0 % (0/1)

Erneute paravalvuläre Insuffizienz	0,0 % (0/1)
Endokarditis	0,0 % (0/1)
Stenose	0,0 % (0/1)
Andere Indikation	100,0 % (1/1)
<u>10) Erneuter Herzklappeneingriff der Pulmonalklappe</u>	0,0% (0/1)
<u>11) Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L</u>	
<u>Beweglichkeit</u>	
Keine Probleme	25,0 % (3/12)
Leichte Probleme	33,3 % (4/12)
Mäßige Probleme	16,7 % (2/12)
Große Probleme	25,0 % (3/12)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/12)
<u>Für sich selbst sorgen</u>	
Keine Probleme	58,3 % (7/12)
Leichte Probleme	16,7 % (2/12)
Mäßige Probleme	16,7 % (2/12)
Große Probleme	8,3 % (1/12)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/12)
<u>Alltägliche Tätigkeiten</u>	
Keine Probleme	33,3 % (4/12)
Leichte Probleme	33,3 % (4/12)
Mäßige Probleme	25,0 % (3/12)
Große Probleme	8,3 % (1/12)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/12)
<u>Schmerzen/körperliche Beschwerden</u>	
Keine Probleme	58,3 % (7/12)
Leichte Probleme	8,3 % (1/12)
Mäßige Probleme	25,0 % (3/12)
Große Probleme	8,3 % (1/12)
Nicht in der Lage	0,0% (0/12)
<u>Angst/Niedergeschlagenheit</u>	
Keine Probleme	66,7 % (8/12)
Leichte Probleme	25,0 % (3/12)
Mäßige Probleme	0,0 % (0/12)
Große Probleme	8,3 % (1/12)
Nicht in der Lage	0,0 % (0/12)
<u>12) Wie beurteilt der/die Patient/in seinen/ihren heutigen Gesundheitszustand</u>	66,1 ± 16,6; N=12
Median (1. Quartil, 3. Quartil)	70,0 (50,0; 77,5)

Tabelle 16: Follow- up nach 5 Jahren

5. DISKUSSION

Ziel der Dissertation war, mittels eines multizentrischen, prospektiven Registers den Langzeitverlauf bis zu 5 Jahren und die Lebensqualität der Patienten nach interventionellem PVL- Verschluss zu erfassen.

In der Literatur sind die bisher erhobenen Daten über einen Langzeitverlauf nach Plug Implantation überwiegend durch ein retrospektives und monozentrisches Studiendesign limitiert (13, 16, 17, 19). Bisher erhobene Studien weisen die Erfolgs- und Morbiditätsrate nach einem nur sehr kurzen Nachbeobachtungszeitraum auf (13, 16, 19).

Das Plug- Register ist multizentrisch aufgebaut und schließt Patienten aus insgesamt neun deutschen Zentren ein. Zudem ist das Studiendesign des Plug- Registers prospektiv aufgebaut. In dem multizentrischen Plug- Register wurde erstmals die Lebensqualität der Patienten nach Plug Implantation anhand eines EQ- 5D- 5L Fragebogens im Langzeitverlauf bis zu 5 Jahren befragt. Das Register legt zusammenfassend einen positiven Langzeitverlauf nach perkutanem PVL- Verschluss dar. Das Plug- Register weist insgesamt eine hohe prozedurale Erfolgsrate auf, in 76% wurde der PVL- Verschluss als erfolgreich beurteilt. Zudem konnte eine Verbesserung des Schweregrades der PVL durch den interventionellen Plug- Verschluss erzielt werden. Nach allen durchgeführten Interventionen konnte keine schwere PVL der Aortenklappe mehr nachgewiesen werden. Eine mittelschwere PVL der Aortenklappe wurde nur noch in 12,5% beschrieben, eine schwergradige PVL der Mitralklappe konnte nur noch in 4,8% und eine mittelschwere PVL der Mitralklappe konnte nur noch in 14,3% dargestellt werden. Zudem konnte die durch die PVL verursachte Dyspnoe postinterventionell verbessert werden. Eine Verbesserung der NYHA- Klasse konnte nach erfolgter Intervention um eine Klasse in 56,4% erreicht werden. Das deutsche Plug- Register weist eine niedrige intrahospitale Mortalitätsrate mit nur 4,9% auf. Insgesamt wurden die postprozeduralen Komplikationen mit 21,9% festgehalten. Die Studie konnte einen guten Langzeitverlauf der Patienten nach perkutaner Plug Implantation zeigen, die Überlebensrate nach 5 Jahren betrug 67,5%. Auch nach 5 Jahren waren die Patienten überwiegend in 70% (Quartile: 50,0; 77,5) mit ihrem aktuellen Gesundheitszustand zufrieden und bewerteten selbst die Intervention nach 5 Jahren mit 50% als erfolgreich.

5.1 Basischarakteristika und Indikation

5.1.1 Patientenkollektiv

Das multizentrische Plug- Register schließt insgesamt 41 Patienten ein. Insgesamt wurden 31 Männer und 10 Frauen in der Studie registriert. Es wurden 23 Patienten von Mai 2017 bis Juni 2020 prospektiv in die Studie eingeschlossen, 18 Patienten wurden retrospektiv in die Studie aufgenommen, wenn sie vor dem Beginn des Registers bis August 2014 eine perkutane Plug Implantation erhalten haben. Im Vergleich zu den bisher durchgeführten Studien über den Verlauf nach perkutaner Plug Implantation schließt das Plug- Register eine eher kleinere Studienpopulation mit nur 41 Patienten ein. Zu den bisher größten durchgeführten Studien zählen, die von García et al. 2017 veröffentlichte multizentrische Studie und die von Calvert et al. 2016 veröffentlichte retrospektive Studie (15, 35). In der von Calvert et. al veröffentlichten retrospektiven Studie konnte in 20 britischen und irischen Zentren durch einen perkutanen PVL- Verschluss in 259 Patienten eine wesentliche Symptomverbesserung und Reduktion des Schweregrades der PVL erzielt werden (15). Allerdings ist die multizentrische Studie durch die retrospektive Datenerhebung und durch einen kurzen medianen Nachbeobachtungszeitraum von nur 110 Tagen limitiert (15). Die Studie von Calvert et al. schließt Patienten mit einem ähnlichen Altersdurchschnitt von 67 ± 13 Jahren ein (15). Das mediane Durchschnittsalter des Plug- Registers lag bei 73,0 (Quartile: 62,0; 79,0) Jahren. Auch die Geschlechterverteilung wird mit einem 28% Frauenanteil ähnlich zu dem 24,4% Frauenanteil des Plug- Registers beschrieben (15). García et al. publizierte 2017 die bisher größte multizentrisch durchgeführte

Studie, in der eine 73,2% erfolgreiche Plug Implantation in 469 Patienten in 19 Zentren festgehalten wurde (35). Allerdings ist die Studie trotz der großen Studienpopulation durch die fehlende Dokumentation eines Langzeitverlaufes limitiert.

Im Plug-Register wurde an Vorerkrankungen in 53,7% eine Koronare Herzerkrankung und in 24,4% ein Zustand nach ACB- Operation festgehalten. In 22% der Patienten war ein Diabetes mellitus, in 26,8% ein Vorhofflimmern, in 2,4% eine Nierenersatztherapie und in 39,0% eine pulmonale Hypertonie vorbeschrieben. In der von Kalogeras et al. veröffentlichten retrospektiven Studie, wurde an 39 Patienten ein interventioneller Plug- Verschluss durchgeführt (37). Bei ähnlich großer Patientenpopulation sind im Vergleich zum Plug-Register nur 24,3% an einer Koronaren Herzerkrankung erkrankt, in 44,8% der Patienten wurde eine chronische Niereninsuffizienz beschrieben (37). Im Plug- Register präsentierten sich in 63,4% die Patienten mit einer NYHA III Symptomatik und in 9,8% wurde eine Herzinsuffizienz Symptomatik im Sinne einer NYHA IV Klasse beschrieben. Auch in der Studie von Galrinho et al. wurde von einer Herzinsuffizienz Symptomatik mit einer NYHA III oder IV Klasse in 69,2% der Patienten berichtet (5). Ein geringerer Anteil an Patienten mit NYHA III Symptomatik wird in der Studie von Kalogeras et al. beschrieben, in der nur 52,6% der Patienten mit einer NYHA III Symptomatik dokumentiert wurden (37). Während im Plug-Register in 36,6% der Patienten laborchemisch eine Hämolyse bestand, wurde in der Studie von Kalogeras et al. eine Hämolyse in nur 25,6% der Patienten beschrieben (37). In der Studie von Calvert et al. wurde ähnlich zum Plug- Register eine Hämolyse in 34% der Patienten berichtet (15). Auch die in der prospektiven Studie von Smolka et al. beschriebene Transfusionsbedürftigkeit von 13,2% steht im Verhältnis zu den im Plug- Register dokumentierten 12,2% der Patienten mit bestehender Transfusionsbedürftigkeit (42).

Im Plug- Register wurde in 61,0% nur eine Voroperation mit Thoraxeröffnung durchgeführt, 24,4% der Patienten erhielten zwei Voroperationen mit Thoraxeröffnung und in 9,8% waren mehr als zwei Voroperationen vorbekannt. Ähnlich zum Plug- Register wurde auch in der Studie von Calvert et al. in 27% der Patienten mehr als eine kardiale Voroperation durchgeführt (15). Auch in der Studie von Sorajja et al. erhielten bereits 60% der Patienten multiple Voroperationen mit Thoraxeröffnung vor dem perkutanen PVL- Verschluss (16). Da chirurgische Rezidiveingriffe für einen PVL- Verschluss mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind, stellt der perkutane PVL- Verschluss wegen der niedrigen Komplikations- und hohen Erfolgsrate für Patienten mit hohem operativem Risiko eine gute Therapieoption dar (2, 43). Im Plug Register wurde in nur 4 der 41 Patienten eine kathetergestützte Intervention vor dem PVL- Verschluss durchgeführt. Eine randomisierte Studie beschreibt in 179 Patienten die Inzidenz einer moderaten bis schweren PVL nach TAVI mit 11,8% nach 30 Tagen und 10,5% nach einem Jahr (7). In der Literatur wird von einem 3 - 4% Risiko für das Auftreten einer moderaten bis höhergradigen PVL nach perkutanem Herzklappenersatz berichtet, bisherige Studien beschreiben eine höhere Inzidenz für das Auftreten einer PVL nach perkutanem Herzklappenersatz als nach einem chirurgischen Herzklappenersatz (14).

Im Plug- Register wurden insgesamt 23 Voroperationen an der Mitralklappe und 26 Voroperationen an der Aortenklappe festgehalten. Somit wurde im Plug- Register ein perkutaner PVL- Verschluss etwas häufiger nach prothetischem Aortenklappenersatz als nach einem prothetischem Mitralklappenersatz durchgeführt. Dies steht im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen höheren Inzidenz einer PVL nach prothetischem Mitralklappenersatz, welche mit bis zu 17% beschrieben wird, das Auftreten einer PVL nach prothetischem Aortenklappenersatz wird hingegen mit 2-10% festgehalten (1-3). Eine mögliche Erklärung für das häufigere Auftreten einer PVL nach Mitralklappenersatz ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Kalzifikation am Mitralklappenannulus, welche zu einer Instabilität des Gewebes um die Mitralklappenprothese und somit zu dem Entstehen einer PVL führt (2). Während im Plug-Register in 52,2% ein biologischer, in 26,1% ein mechanischer Mitralklappenersatz und in 21,7% der Patienten eine Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt wurde, wurde in 61,5% der Patienten ein biologischer und in 38,5% ein mechanischer Aortenklappenersatz implantiert. Im Plug- Register wurde somit ein PVL- Verschluss häufiger nach biologischem Herzklappenersatz als nach einem mechanischem Herzklappenersatz durchgeführt. Dies

steht ebenso im Gegensatz zu den bisher durchgeführten Studien, in einer von Hammermeister et al. durchgeführten randomisierten Studie konnte in 575 Patienten belegt werden, dass eine PVL häufiger nach mechanischem Klappenersatz auftritt, als bei einer implantierten Bioprothese (6). In der Literatur wird das Risiko einer PVL der Mitralklappe nach mechanischem Herzklappenersatz mit bis zu 17% und nach einer Implantation einer Bioprothese mit bis zu 9% beschrieben, hingegen wird das Risiko einer PVL der Aortenklappe nach mechanischem Herzklappenersatz mit bis zu 4% und nach biologischem Herzklappenersatz bis zu 2 % festgehalten (14).

5.1.2 Präinterventionelle Diagnostik

Zur Evaluation der Lage und des Schweregrades der PVL wurde bei den Patienten des Plug-Registers vor PVL- Verschluss eine TTE und TEE- Untersuchung durchgeführt. Insgesamt bestand in 24 Patienten eine PVL der Aortenklappe und in 21 Patienten eine PVL der Mitralklappe. Im Durchschnitt wurde nur 1 (Quartile: 1,0; 1,0) paravalvuläre Leckage an der Aortenklappe diagnostiziert und jeweils 2 (1,0; 2,0) PVL an der Mitralklappe. Wie zuvor erläutert, wurde in bisherigen Studien eine höhere Inzidenz einer PVL der Mitralklappe als bei der Aortenklappe beschrieben (1-3). Im Plug- Register war die linkskoronare Tasche (11- 3 Uhr) mit 46,2% die am häufigsten beschriebene Lage der PVL der Aortenklappe. In 30,8% wurde die PVL der Aortenklappe an der akoronaren Tasche (7- 11 Uhr) und mit 23,1% an der rechtskoronaren Tasche (3- 7 Uhr) festgehalten. Die Form der PVL der Aortenklappe wurde echokardiographisch im Plug- Register überwiegend als halbmondförmige PVL (41,7%) beschrieben. Im Gegensatz zu den echokardiographischen Ergebnissen des Plug- Registers, bietet in der Literatur die akoronare Tasche die häufigste Lage der PVL der Aortenklappe (9). Auch in der retrospektiven Studie von Ruiz et al. war die akoronare Tasche mit 46% die am häufigsten betroffene Lage der Aortenklappe, mit einer Studienpopulation von 43 Patienten wurde die PVL der Aortenklappe in 36% an der linkskoronaren Tasche und in 18% an der rechtskoronaren Tasche beschrieben (13).

Im Plug- Register wurde in 21 Patienten eine PVL der Mitralklappe diagnostiziert. Die PVL der Mitralklappe wurde in 51,6% am häufigsten am aortomitralen Übergang (10-1 Uhr) beschrieben, 25,8% der Leckagen waren anteromedial (2 Uhr) und 22,6% der PVL waren posterior (4-6 Uhr) gelegen. In der Literatur wird die PVL der Mitralklappe am häufigsten posteromedial und anterolateral beschrieben (9). Ähnlich zu den Ergebnissen des Plug-Registers war auch in der Studie von Ruiz et al. die PVL der Mitralklappe mit 45% am häufigsten zwischen 10-2 Uhr gelegen, in 37% wurde die PVL der Mitralklappe zwischen 6-10 Uhr und in 18% zwischen 2- 6 Uhr beschrieben (13). Im Plug- Register wurde in 52,6% eine ovale Form und in 26,3% eine halbmondförmige PVL der Mitralklappe diagnostiziert. In bisherigen Studien hingegen wurden die PVL der Mitralklappe am häufigsten als halbmondförmige und länglich geschlängelte Leckagen beschrieben (26).

In 2 Patienten wurde sich für die Durchführung eines PVL-Verschlusses für einen transapikalen Zugangsweg entschieden, hierbei wurde vor der geplanten Intervention zur genaueren Darstellung der Anatomie ein Kardio- CT durchgeführt. In der Literatur ist ein Cardio- CT insbesondere vor der Durchführung eines transapikalen Zugangsweges empfohlen, da die valvuläre Dehiszenz, die Kalzifikation der Herzklappe und die Anatomie der Herzkranzgefäße und des Apex gut dargestellt werden können (22, 25).

5.1.3 Indikation

Die Indikation für einen perkutanen PVL- Verschluss ist für Patienten mit einem erhöhten operativen Risiko gegeben, wenn eine Herzinsuffizienz Symptomatik oder eine mechanische Hämolyse aufgrund der PVL besteht (27). Im Plug- Register wurde das operative Risiko der Patienten mittels logistic EuroScore I mit $16,6 \pm 11,6\%$ berechnet. Gründe für ein nicht-

chirurgisches Vorgehen waren überwiegend multiple Voroperationen (80,5%), ein erhöhtes Patientenalter (43,9%), Hochrisikopatienten (43,9%) und eine Herzinsuffizienz Symptomatik (24,4%). Um das operative Risiko der Patienten vor PVL- Verschluss zu berechnen, wurde in vielen weiteren Studien der logistic EuroSCORE ermittelt, wie zum Beispiel in der Studie von Kalogeras et al., wobei der logistic EuroSCORE von 39 Patienten mit $26 \pm 11\%$ berechnet wurde (37). Oftmals wurde in bisherigen Studien auch der logistic EuroSCORE II kalkuliert, in der Studie von Smolka et al. lag der logistic EuroSCORE II in 116 Patienten bei 11,3% (44). In der von Hascoët et al. 2022 veröffentlichten prospektiven multizentrischen Studie mit 216 Patienten wurde ebenfalls der logistic EuroSCORE II mit 6% berechnet (45).

Die Indikation zum perkutanen PVL- Verschluss der Patienten des Plug- Registers wurde gestellt, wenn eine Herzinsuffizienz Symptomatik mit einer NYHA- Klasse \geq II (63,4%), eine mechanische Hämolyse (4,9%) bestand, oder wenn die Patienten sowohl eine Dyspnoe nach NYHA- Klasse \geq II als auch eine Hämolyse (31,7%) aufwiesen. Dies steht im Verhältnis zu bisherigen Studien, in einer von Hascoët et al. durchgeführten Studie mit 216 Patienten bestand in 48,9% eine Herzinsuffizienz Symptomatik und nur in 7,8% eine hämolytische Anämie, in 43,3% bestand sowohl eine Herzinsuffizienz als auch eine Hämolyse (45). Auch weitere Studien weisen eine ähnliche Einteilung auf, in der durchgeführten Studie von Ruiz et al. war in 14% der 43 Patienten eine Hämolyse die alleinige Indikation für einen PVL- Verschluss, in 16% bestand eine Herzinsuffizienz Symptomatik und in 70% stellten sowohl eine Hämolyse als auch eine Herzinsuffizienz Symptomatik die Indikation für einen PVL- Verschluss, wenn zuvor eine aktive Infektion ausgeschlossen wurde (13).

Im Plug- Register wurde in 85,4% ein elektiver perkutaner PVL- Verschluss durchgeführt, in 14,6% wurde eine dringliche Durchführung einer perkutanen Plug Implantation ausgesprochen. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Calvert et al. überein, hierbei wurde eine elektive interventionelle Plug Implantation in 81% und eine dringliche Intervention in 17,4% durchgeführt (15). Während im Plug Register keine Notfall- Intervention durchgeführt werden musste, kam es in der Studie von Calvert et al. in 1,6% zu einer notfallmäßigen Plug Implantation (15).

5.2 Prozedurale Charakteristik

Im Plug Register wurden insgesamt 50 Interventionen durchgeführt, 33 Patienten erhielten eine einmalige Intervention, in 7 Patienten wurde eine Intervention zweimalig durchgeführt und zu der Notwendigkeit einer dritten Intervention kam es in nur einem Patienten. Das Verhältnis der durchgeführten Interventionen des Plug- Registers stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Ruiz et al. überein. Bei einem ähnlichen Patientenkollektiv von 43 Patienten und 57 Interventionen wurde eine einmalige Intervention in 31 Patienten, eine zweimalige Intervention in 10 Patienten und eine dreimalige Intervention in 2 Patienten durchgeführt (13). Sowohl im Plug- Register als auch in der Studie von Ruiz et al. war in der Mehrheit der Patienten nur eine einmalige Intervention erforderlich, das Risiko für eine mehrmalige Durchführung eines perkutanen PVL- Verschlusses war somit gering (13).

Im Plug- Register wurden insgesamt 67 Plug- Systeme implantiert, 46,3% der Plug Implantationen wurden für eine PVL der Aortenklappe und 53,7% wurden für eine PVL der Mitralklappe durchgeführt. Auch in der retrospektiven Studie von Kalogeras et al. wurde bei einer ähnlich großen Patientenpopulation von 39 Patienten ein perkutaner PVL- Verschluss vermehrt an der Mitralklappe (27 Patienten) als an der Aortenklappe (12 Patienten) durchgeführt (37). In einer retrospektiven Studie von Garg et al. wurde im Vergleich nur in 7 der 19 Patienten ein PVL- Verschluss an der Aortenklappe durchgeführt (46). Zusammenfassend wurden wie bereits in der Literatur beschrieben, im Plug- Register mehr perkutane PVL- Verschlüsse an der Mitralklappe, als an der Aortenklappe durchgeführt (37, 44, 46).

Im Plug- Register wurde eine PVL der Aortenklappe in 95,8% über den retrograd- arteriellen Zugangsweg verschlossen, zu einer transapikalen Plug Implantation der Aortenklappe kam es

in 4,2%. Ein PVL- Verschluss der Mitralklappe wurde in 92,6% über den antegrad-transvenös/transseptalen Zugangsweg durchgeführt, in 7,4% kam es zu der Notwendigkeit eines transapikalen PVL- Verschlusses der Mitralklappe. Auch in bisherigen Studien erfolgte ein interventioneller Verschluss der PVL der Aortenklappe überwiegend über den retrograden Zugangsweg, als gute Alternative wird in der Literatur aber auch der transapikale Zugangsweg genannt (2, 37). Für den PVL- Verschluss der Mitralklappe werden in der Literatur alle drei Zugangswege beschrieben, der transseptale Zugangsweg stellt vor allem für lateral gelegene Leckagen den gängigsten Zugangsweg (2). Auch in der Studie von Kalogeras et al. wurden mit einem ähnlichen Patientenkollektiv von 39 Patienten 11 der 12 PVL- Verschlüsse der Aortenklappe über den retrograd- arteriellen Zugangsweg versorgt, allerdings erfolgte auch eine Plug Implantation an der Aortenklappe über den transapikalen Zugangsweg (37). 17 der 27 PVL- Verschlüsse der Mitralklappe wurden über den transvenösen/transseptalen Zugangsweg durchgeführt und 10 PVL- Verschlüsse der Mitralklappe erfolgten über den transapikalen Zugangsweg (37). In einer Studie von Sorajja et al. mit 115 Patienten wurden alle 25 PVL der Aortenklappe über den retrograd- arteriellen Zugangsweg versorgt, 77% der Plug Implantationen der Mitralklappe wurden über den transvenösen/transseptalen Zugangsweg, 11% über den transapikalen Zugangsweg und 3% wurden über den retrograd-arteriellen Zugangsweg durchgeführt, eine Externalisierung des Drahtes über die Aorta und A. femoralis war in 25% notwendig (16). Im Vergleich hierzu kam es im Plug- Register zu der Notwendigkeit einer arteriovenösen Schienung in nur 7,7%. In der Literatur wird das Einsetzen einer Externalisierung des Führungsdrahtes empfohlen, wenn die Passage des Verschlusssystems durch die paravalvuläre Leckage erschwert ist, um somit eine stabilere Führung des Katheters zu erzeugen (2).

Im Plug- Register wurde für den erstmalig durchgeführten interventionellen PVL- Verschluss eine mediane Interventionsdauer von 100,0 Minuten (Quartile: 63,0 und 140,0) beschrieben, die mediane Durchleuchtungszeit lag bei 31,0 Minuten (Quartile: 24,0 und 57,0) und der mediane Kontrastmittelverbrauch wurde mit 70,0 ml (Quartile: 45,0; 120,0) festgehalten. In einer Studie von Sorajja et al. wurde in 184 Patienten eine erfolgreiche Plug Implantation mit einer, im Vergleich zum Plug- Register etwas längeren Interventionszeit von 139 ± 47 min beschrieben, die Durchleuchtungszeit wurde ebenso länger mit 52 ± 29 min und der Kontrastmittelverbrauch wurde mit 30 ± 46 ml beschrieben (12). Sorajja et al. konnten in der Studie zeigen, dass je mehr Erfahrung seitens der Interventionalisten bestand, die Interventionsdauer, die Durchleuchtungszeit und die Kontrastmittelmenge reduziert werden konnten (12). Im Plug- Register wurde gegensätzlich zu den Ergebnissen der Studie von Sorajja et al. in einer erneut durchgeführten Intervention eine im Vergleich zur Vorintervention etwas längere Interventionszeit mit 120,0 min (Quartile: 107,0 und 127,0) und ein größerer Kontrastmittelverbrauch mit 90,0 ml (Quartile: 65,0; 118,5) festgehalten. Dies mag aber durch die Komplexität und Schwierigkeit einer erneut notwendigen Intervention erklärt sein.

Eine weitere Studie verglich die Durchleuchtungszeit bei einem PVL- Verschluss der Mitralklappe und der Aortenklappe, im Falle einer Intervention der Mitralklappe lag eine längere Durchleuchtungszeit mit 42.6 ± 29.9 Minuten vor, die Durchleuchtungszeit bei einer Intervention an der Aortenklappe wurde hingegen mit 29.9 ± 24.5 Minuten beschrieben (13). Ein PVL- Verschluss der Mitralklappe ist oftmals technisch- interventionell komplexer als eine Intervention an der Aortenklappe, wodurch die verlängerte Durchleuchtungszeit bei einem PVL- Verschluss der Mitralklappe erklärt werden kann (2).

5.3 Postprozeduraler Verlauf

Im Plug- Register wurden insgesamt 76% der PVL- Verschlüsse als erfolgreich beurteilt, in 10% war die Intervention nur teilweise erfolgreich und in 14% konnte ein PVL- Verschluss nicht durchgeführt werden und wurde somit als nicht erfolgreich beurteilt. Die prozedurale Erfolgsrate des Plug- Registers stimmt mit der in bisherigen Studien beschriebenen Erfolgsrate, welche zwischen 60% und 92% liegt, überein (12, 13, 16, 45). In der wohl bisher größten

multizentrisch durchgeführten Studie von García et al., wurde die prozedurale Erfolgsrate von 514 durchgeführten PVL Verschlüssen in 19 Zentren mit 73,2 % festgehalten, zudem konnte festgestellt werden, dass die Größe der Leckage der Aortenklappe Einfluss auf die prozedurale Erfolgsrate nimmt (35). Die Studie von Sorajja et al. konnte nicht nur eine 77% Erfolgsrate nach perkutanen PVL- Verschluss in 115 Patienten belegen, es konnte zudem gezeigt werden, dass die Erfolgsrate sowohl nach einer Intervention an einer mechanischen Herzklappenprothese (71%), als auch bei einer PVL der Mitralklappe (76%) niedriger war, als bei einer biologischen Herzklappenprothese (84%) und einer PVL der Aortenklappe (80%) (16).

Im Plug- Register gelang durch die perkutane Plug Implantation eine deutliche Verbesserung des Schweregrades der PVL. Nach den durchgeführten Interventionen konnte keine schwere PVL der Aortenklappe mehr dargestellt werden, eine mittelschwere PVL der Aortenklappe konnte nur noch in 12,5% diagnostiziert werden. Postinterventionell konnte eine leichte PVL der Aortenklappe in 66,7% dargestellt werden. Nach allen Interventionen konnte in 20,8% keine PVL der Aortenklappe mehr diagnostiziert werden. Präinterventionell hingegen wurde sowohl eine schwere, als auch eine mittelschwere PVL der Aortenklappe in 41,7% beschrieben. Während eine schwere PVL der Mitralklappe postinterventionell nur noch in 4,8% und eine mittelschwere PVL der Mitralklappe in 14,3% beschrieben wurde, wurde sowohl eine schwere, als auch eine mittelschwere PVL der Mitralklappe präinterventionell in 47,6% diagnostiziert. Auch in der multizentrischen Studie von Calvert et al. konnte der Schweregrad der PVL durch die Intervention deutlich gebessert werden, während präinterventionell in 61% eine schwere und in 34% eine mittelschwere PVL diagnostiziert wurde, konnte nach Intervention nur noch in 6,7% eine schwere und in 18,6% eine mittelschwere PVL diagnostiziert werden (15). Im Plug- Register konnte postinterventionell eine deutliche Verbesserung der Dyspnoe erzielt werden. Eine Verbesserung der NYHA- Klasse um eine Klasse konnte nach erfolgter Intervention in 56,4% erreicht werden, eine Verbesserung der NYHA- Klasse um zwei Klassen gelang in 15,4%. Weitere Studien konnten ebenso eine Verbesserung der Dyspnoe, im Sinne einer Verbesserung der NYHA- Klasse nach perkutaner Plug Implantation aufweisen. In einer Studie von Ruiz et al. konnte in 18 von 43 Patienten die Dyspnoe postinterventionell um eine NYHA- Klasse und in 8 Patienten um zwei NYHA - Klassen verbessert werden (13). Im Plug- Register konnte in 20% eine zuvor bestehende Hämolyse und in 60% eine zuvor bestehende Transfusionsbedürftigkeit durch den perkutanen PVL- Verschluss therapiert werden. Während vor Intervention eine Hämolyse in 36,6% aller Patienten beschrieben wurde, wurde bei Entlassung nur noch in 31,7% eine Hämolyse beschrieben. Im Plug- Register wurde jedoch präinterventionell eine Transfusionsbedürftigkeit mit 12,2% festgehalten, postinterventionell lag hingegen in 17,1% eine Transfusionsbedürftigkeit vor. In 13,9% der Patienten bestand postinterventionell eine neu aufgetretene Transfusionsbedürftigkeit, welche durch die postinterventionellen Komplikationen, wie akute Blutungen und vaskuläre Komplikationen im Bereich des Zugangsweges erklärt werden kann. Im Vergleich konnte in der Studie von Ruiz et al. die Notwendigkeit einer Bluttransfusion nach erfolgreicher Plug Implantation von 56% auf 5% reduziert werden, allerdings wurde in der Studie von Ruiz et al. in 13 der 43 Patienten ein Anstieg der Laktat Dehydrogenase und somit eine neue oder Verschlechterung der Hämolyse dokumentiert (13). Eine Studie von Kalogeras et al. mit einem ähnlich großem Patientenkollektiv von 39 Patienten konnte eine deutliche postinterventionelle Verbesserung der Hämolyse und der Dyspnoe aufweisen, 84,6% der Patienten bedurften nach durchgeführter Intervention keiner Transfusion mehr, zudem konnte in 76,9% eine NYHA Klasse um eine Klasse verbessert werden (37).

Im Plug- Register wurde die Komplikationsrate zum Zeitpunkt der Entlassung mit 21,9% festgehalten, im Vergleich dazu wurde die 30- Tage Komplikationsrate in einer Studie von Sorajja et al. mit einem Patientenkollektiv von 115 Patienten mit nur 8,7% beschrieben (16). In der Studie von Sorajja et al. wurden als postinterventionelle Komplikationen innerhalb der 30 Tage vor allem Blutungskomplikationen, Schlaganfall, Hämatothorax, ein erneuter chirurgischer Eingriff, Sepsis und Tod beschrieben (16). Sowohl im Plug- Register als auch in der Studie von Sorajja et al. zählten Blutungskomplikationen zu den häufigsten auftretenden

postinterventionellen Komplikationen. Während das Blutungsrisiko in der Studie von Sorajja et al. mit 5,2% beschrieben wurde, wurde im Plug- Register sowohl das Risiko für eine größere Nachblutung mit Transfusionspflichtigkeit, als auch das Risiko für vaskuläre Komplikationen mit 7,3% festgehalten (16). Als weitere mögliche Komplikationen nach interventionellem PVL- Verschluss werden in der Literatur eine Embolisation des Verschlussdevices, sowie das Entstehen einer Endokarditis berichtet, im Plug- Register wurde das Risiko einer Endokarditis mit 2,4% festgehalten (9). Im Plug- Register wurde die intrahospitale Mortalitätsrate mit 4,9% beschrieben, hingegen wurde in der multizentrischen Studie von Calvert et al. mit 259 Patienten die intrahospitale Mortalitätsrate etwas niedriger mit 3,9% festgehalten (15). In einer weiteren multizentrischen Studie mit 216 Patienten wurde eine noch niedrigere intrahospitale Mortalitätsrate mit 1,4% beschrieben, als mögliche Genese für den intrahospitalen Tod wurde eine akute Verschlechterung der Hämolyse, sowie eine akute Rechtsherzinsuffizienz genannt (45).

Im Vergleich zu bisher bestehenden Studien, wurde im Plug- Register auch die Entlassmedikation festgehalten. In 29,3% erhielten die Patienten postinterventionell weiterhin ASS, in 48,8% wurde Clopidogrel durchschnittlich für 3,0 (1,0; 3,0) Monate verschrieben. Auch in 70% bestand nach Entlassung weiterhin eine orale Antikoagulation, in 51,2 % wurden die Patienten mit einem Vitamin- K- Antagonisten therapiert. In der Literatur gibt es bislang kaum konkrete Empfehlungen für das postinterventionelle antithrombotische Management. Generell wird für Patienten mit einem mechanischen Herzklappenersatz oder bei bestehendem Vorhofflimmern die Fortführung einer Antikoagulationstherapie, sowie für Patienten mit einem biologischen Herzklappenersatz ohne Vorhofflimmern eine antithrombotische Therapie mit Aspirin empfohlen (1).

5.4 Langzeitverlauf

Die Nachbeobachtungen des Plug- Registers wurden telefonisch nach 30 Tagen, 1 Jahr, 3 Jahren und 5 Jahren durchgeführt. In den jeweiligen Nachbeobachtungen wurde die aktuelle Symptomatik, der Vitalstatus, erneut notwendige Herzklappeneingriffe, sowie die Patientenzufriedenheit und die Lebensqualität erhoben. Im Vergleich zum Plug- Register wurde das Follow- up nach perkutanem PVL- Verschluss in den meisten der bisherigen Studien in einem wesentlich kürzeren Zeitraum durchgeführt. Im Vergleich erfolgte in einer prospektiven multizentrisch durchgeführten Studie mit 216 Patienten die Nachbeobachtung nach nur einem Monat, hierbei wurde eine bessere klinische Erfolgsrate mit 88,0% nach PVL- Verschluss der Aortenklappe im Vergleich zum PVL- Verschluss der Mitralklappe (70,3%) beschrieben (45). In einer retrospektiven Studie von Sorajja et al. mit 126 Patienten wurde der Vitalstatus und die Symptomatik telefonisch und mit schriftlichem Fragebogen bis zu 3 Jahren nachverfolgt, die 3- Jahres Überlebensrate wurde mit 64,3% festgehalten (17). In einer monozentrischen Studie, welche sich mit dem Langzeitverlauf nach 100 perkutanen PVL- Verschlüssen beschäftigte, wurden die Nachbeobachtungen mit einem Zeitraum von $5,6 \pm 6,1$ Jahren durchgeführt, die Mortalitätsrate wurde nach 1 Jahr mit 15,6% und nach 5 Jahren mit 27,2% beschrieben (47). Im Plug- Register hingegen lag die berechnete 30- Tages Mortalitätsrate bei 5,0 %, die berechnete 1- Jahres Mortalitätsrate wurde mit nur 10,1 % und die 3- Jahres Mortalitätsrate mit 18,5% festgehalten. Im Gegensatz zu der Studie von Perl et al. wurde im Plug- Register eine etwas höhere 5- Jahres Mortalitätsrate mit 32,5% beschrieben (47).

In der retrospektiven Studie von Ruiz et al. wurden die Nachbeobachtungen nach interventioneller Plug Implantation an 43 Patienten in einem Zeitraum bis zu 18 Monaten durchgeführt, die postinterventionelle Überlebensrate wurde ähnlich zum Plug- Register mit 89,2% nach 12 Monaten und mit 86,5% nach 18 Monaten beschrieben (13).

Im Plug- Register konnte im Langzeitverlauf eine Verbesserung der NYHA- Klassen nach perkutaner Plug Implantation erzielt werden. Eine NYHA III- Symptomatik wurde bei Aufnahme in 65,52% beschrieben, eine NYHA IV- Symptomatik lag bei Aufnahme in 6,90% vor. Zum

Zeitpunkt der Entlassung konnte bei den Patienten keine NYHA IV- Symptomatik mehr festgestellt werden, eine NYHA III- Symptomatik bestand nur noch in 3,45%. Hingegen konnte nach 3 Jahren eine NYHA III- Symptomatik wieder in 17,24% und eine NYHA IV- Symptomatik in 6,90% festgestellt werden. Eine NYHA I- Klasse wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme in nur 3,45% festgehalten, im 3 Jahres Follow- up konnte eine NYHA I- Klasse in 48,28% dokumentiert werden. Zum Zeitpunkt der Entlassung konnte die NYHA III- und IV- Symptomatik deutlich nach durchgeführter Intervention reduziert werden. Auch nach 3 Jahren lag eine Reduktion der NYHA III- Symptomatik nach erfolgter Plug Implantation vor. Auch wenn nach 3 Jahren eine deutliche Verbesserung der Dyspnoe und Zunahme der NYHA II- Symptomatik auf 27,59% und der NYHA I- Symptomatik auf 48,28% erfolgte, kam es wieder zu einer Zunahme der NYHA IV- Symptomatik auf 6,90% und zu einer vermehrten NYHA III- Symptomatik auf 17,24%. Die Progredienz der NYHA III- und IV- Symptomatik nach 3 Jahren mag auch durch eine bestehende Multimorbidität der Patienten bedingt sein. Eine erneut progrediente Dyspnoe trotz erfolgreich durchgeführter Plug Implantation könnte auch durch einen möglichen Progress einer bestehenden Koronaren Herzerkrankung oder durch ein Neuauftreten oder Verschlechterung eines Herzklappenvitiums erklärt werden.

Sorajja et al. konnte in einer retrospektiven Studie mit 126 Patienten belegen, dass nicht nur postinterventionell in 72% der Patienten eine deutliche klinische Verbesserung bestand, sondern dass auch im Langzeitverlauf mit einem medianen Follow- Up von 11 Monaten eine weiterhin bestehende Dyspnoe mit dem Schweregrad der residuellen Regurgitation korrelierte (17).

In der multizentrischen Studie von Calvert et al. konnte ebenso nachgewiesen werden, dass die Dyspnoe anhand der NYHA- Klasse postinterventionell in einem medianen Follow- up von 110 Tagen deutlich verbessert werden konnte (15). Calvert et al. konnte zudem feststellen, dass im Follow- up schwere kardiale Komplikationen vermehrt im Falle einer PVL der Mitralklappe auftraten, als Komplikationen wurde eine neu aufgetretene transfusionbedürftige Hämolyse (1,6%), ein erneuter chirurgischer Herzklappeneingriff (6%) und Tod (16,2%) genannt (15). Im Vergleich zu der Studie von Calvert et al. wurde im Plug- Register in der 1- Jahres Nachbeobachtung die erneute Durchführung eines Herzklappeneingriffs mit 15,4% festgehalten, drei der vier Rezidiveingriffe waren durch eine erneute paravalvuläre Insuffizienz bedingt. Nach 3 Jahren wurde in 9,7% der Patienten ein erneuter Herzklappeneingriff festgehalten, sowohl zwei der durchgeführten Interventionen als auch der chirurgische Herzklappeneingriff waren aufgrund einer erneuten PVL indiziert. Nach 5 Jahren musste nur noch in einem Patienten eine Intervention an der Trikuspidalklappe durchgeführt werden.

Galrinho et al. konnte in einer monozentrischen retrospektiven Studie belegen, in welcher 33 perkutane PVL Verschlüsse durchgeführt wurden, dass nach einem Follow- up von 44 ± 24 Monaten eine erneute Hospitalisierung und chirurgische Herzklappeneingriffe wesentlich häufiger im Falle eines nur teilweise oder nicht erfolgreichen PVL- Verschlusses notwendig waren (5).

In der Literatur befasste sich bisher keine Studie mit der Frage nach der Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit nach einem durchgeführten perkutanen PVL- Verschluss. Das Plug- Register versucht erstmalig mittels eines Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L die Lebensqualität der Patienten nach Intervention abzufragen. Erstmals wurden die Patienten nach ihrer Beweglichkeit, Selbstständigkeit und körperlichen Beschwerden befragt. Die Patienten wurden im Plug- Register aufgefordert, ihren aktuellen Gesundheitszustand nach Intervention in Prozenten zu beurteilen, wobei 100% dem besten Zustand und 0% dem schlechtesten Gesundheitszustand entsprach. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten im Follow- up ihren eigenen Gesundheitszustand als überdurchschnittlich gut beurteilten. Nach 30 Tagen Follow- up wurde der aktuelle Gesundheitszustand mit 70% (Quartile: 50,0;80,0) angegeben, nach 1 Jahr wurde der Gesundheitszustand mit 60% (Quartile: 50,0;80,0), nach 3 Jahren mit 80% (Quartile: 60,0;90,0) und nach 5 Jahren mit 70% (Quartile: 50,0;77,5) beurteilt. Das Follow- up wies zudem eine gute Patientenzufriedenheit bezüglich der Intervention auf, nach 30 Tagen stufen insgesamt 46,2% der Patienten die Intervention als insgesamt erfolgreich ein, nach 1 Jahr bestimmten die Patienten in 35% die Intervention als erfolgreich, nach 3 Jahren gaben die Patienten die Intervention in 46,4% als

erfolgreich und nach 5 Jahren gaben die Patienten noch in 50% die Prozedur als insgesamt erfolgreich an.

5.5 Limitationen und Ausblick

Das Plug- Register ist eine multizentrisch aufgebaute Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum bis zu fünf Jahren. Patienten wurden von Mai 2017 an bis Juni 2020 prospektiv in die Studie eingeschlossen. Zudem konnten aber auch Patienten retrospektiv in die Studie eingeschlossen werden, wenn bereits vor dem Beginn des Registers bis August 2014 ein perkutaner Plug- Verschluss durchgeführt wurde. Der Zusammenschluss vom insgesamt 23 prospektiv und 18 retrospektiv eingeschlossenen Patienten erlaubte die Möglichkeit einer recht solide großen Patientenpopulation, bei der doch insgesamt nur sehr seltenen durchgeführten perkutanen Plug Implantation. Im Gegensatz zu den Studien von Calvert et al. und García et al. handelt es sich im Plug- Register dennoch um ein eher kleineres Patientenkollektiv, jedoch bietet das Plug- Register im Vergleich zu den bisherigen Studien einen großen Vorteil in seiner sehr langen Nachbeobachtungszeit mit 5 Jahren (15, 35).

Da das Plug- Register eine eher kleinere Patientenpopulation aufweist, konnte keine Multivariate Analyse durchgeführt werden, um mögliche Faktoren für einen prozeduralen Erfolg, einen positiven Langzeitverlauf, die Reduktion des Schweregrades der PVL und der NYHA – Klassen zu detektieren. Bei dem Plug- Register handelt es sich um ein offen dargelegtes Register, welches vor Studienbeginn in Berufsverbänden, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und bei diversen Herstellern für Plug- Systeme vorgestellt wurde, um eine möglichst große Studienpopulation zu generieren. Aufgrund der niedrigen Teilnahmebereitschaft wurden schlussendlich nur 9 deutsche Herzzentren in das Plug- Register eingeschlossen. Dennoch erlaubt der multizentrische Aufbau des Plug- Registers ein geringeres Risiko an Entstehung von Bias durch das Fehlen von zentrumspezifischen Faktoren, welche Einfluss auf den prozeduralen und klinischen Erfolg nehmen können. In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektiv durchgeführte rein deskriptive Beobachtungsstudie, das deutsche Plug- Register ist keine randomisiert durchgeführte Studie. Es wurde lediglich der prozedurale Erfolg, die klinische Entwicklung und mögliche Komplikationen nach perkutanem PVL- Verschluss evaluiert. Die durchgeführte Beobachtungsstudie sollte in einem multizentrischen prospektiven Register erstmalig einen Langzeitverlauf bis zu 5 Jahren nach perkutaner Plug Implantation analysieren und somit Informationen für mögliche weitere zukünftige randomisierte Studien erbringen. Es liegen im Plug- Register keine Kontrollgruppen vor, die zum Beispiel einen Vergleich zwischen der klinischen Entwicklung eines konservativen/medikamentösen Vorgehens bei PVL und eines interventionellen PVL- Verschlusses ermöglichen. Zudem entfällt durch eine fehlende Randomisierung ein Vergleich zwischen der klinischen Entwicklung und eines Langzeitverlaufes nach einem perkutanen und chirurgischen PVL- Verschluss.

Eine weitere Limitation des Plug- Registers besteht in der Durchführung der Nachbeobachtungen. Die Nachbeobachtungen wurden lediglich telefonisch nach 30 Tagen, 1, 3 und 5 Jahren durchgeführt, dies ermöglicht das Risiko einer Berichterstattungsverzerrung. Besser wäre eine erneute persönliche klinische Visite zu den jeweiligen Zeitpunkten gewesen, welche eine echokardiographische Verlaufskontrolle bezüglich des Schweregrades der PVL und der linksventrikulären Funktion erlaubt hätte und somit einen genaueren Aufschluss auf die langfristige Veränderung des Schweregrades nach PVL- Verschluss hätte geben können. Für zukünftige Studien bedarf es an weiteren prospektiven und multizentrischen Studien, welche den klinischen Erfolg und den Langzeitverlauf nach perkutanem PVL- Verschluss bestenfalls in klinischen Visiten, welche eine echokardiographische Verlaufskontrolle ermöglichen, in einem möglichst langen Nachbeobachtungszeitraum evaluieren. Um eine möglichst große Studienpopulation bei dem nur sehr selten durchgeführten interventionellen PVL- Verschluss zu ermöglichen, bedarf es an größeren multizentrischen und gegebenenfalls auch internationalen Registern. Für eine Differenzierung bezüglich des Langzeitverlaufs nach

perkutanem und chirurgischem PVL- Verschluss bedarf es an der Durchführung einer großen prospektiv durchgeführten randomisierten Studie. Zudem fehlen Studien bezüglich einer konkreten antithrombotischen Therapie nach durchgeführtem perkutanem PVL- Verschluss. Auch sind zukünftige Studien, welche einen Vergleich diverser Plug- Systeme erlauben, noch ausstehend.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der interventionelle Verschluss einer PVL hat sich über die Jahre, aufgrund der niedrigen Komplikations- und hohen Erfolgsrate, zu einer attraktiven Alternative gegenüber den chirurgischen Rezidiveingriffen entwickelt, in mehreren Studien wird eine postprozedurale Erfolgsrate von 80% bis 90% beschrieben. Während die chirurgischen Rezidiveingriffe mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind, stellt der perkutane PVL-Verschluss besonders für Patienten mit hohem operativem Risiko und vielen Komorbiditäten eine gute Therapiemöglichkeit dar.

Bisherige Studien über den Langzeitverlauf nach perkutaner Plug Implantation sind größtenteils durch ein nur sehr kurzes Follow-up und durch ein retrospektives und monozentrisches Studiendesign limitiert. Bislang gab es keine Studie, welche die Frage nach der Lebensqualität der Patienten nach interventioneller Plug Implantation im Langzeitverlauf bearbeitet.

Ziel der Dissertation war, mittels eines multizentrischen prospektiven Registers den Langzeitverlauf bis zu 5 Jahren, die Lebensqualität der Patienten mittels eines EQ-5D-5L Fragebogens, sowie die Patientenzufriedenheit nach perkutaner Plug- Implantation bei PVL zu erfassen.

Das Plug- Register ist ein multizentrisch aufgebautes Register und schließt insgesamt 41 Patienten aus neun deutschen Zentren ein. 23 Patienten wurden von Mai 2017 bis Juni 2020 prospektiv in die Studie eingeschlossen, 18 Patienten wurden retrospektiv in die Studie aufgenommen, wenn sie bereits vor dem Beginn des Registers bis August 2014 eine perkutane Plug Implantation erhalten haben. Die Patienten wiesen entweder eine relevante hämolytische Anämie oder eine Herzinsuffizienzsymptomatik NYHA \geq II auf. Vor Durchführung der perkutanen Plug Implantation wurde eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um die linksventrikuläre Funktion und den Schweregrad, sowie Größe, Form und Lage der PVL der Aorten- und Mitralklappe zu bestimmen. Zur weiteren Evaluation der PVL wurde präinterventionell eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, hierbei wurde die linksventrikuläre Funktion mittels LV- Angiographie, sowie der Schweregrad der PVL der Aorten- und Mitralklappe (I- IV°) gemessen.

Im Zeitraum August 2014 bis Juni 2020 wurden 50 Interventionen durchgeführt. Insgesamt wurden 67 Plug- Verschlussysteme implantiert.

Ein PVL- Verschluss der Mitralklappe wurde in 92,6% über den antegrad-transvenös/transseptalen Zugangsweg durchgeführt, in 7,4% erfolgte ein transapikaler PVL-Verschluss der Mitralklappe. Ein PVL- Verschluss der Aortenklappe wurde in 95,8% über den retrograd- arteriellen Zugangsweg und in 4,2% über den transapikalen Zugangsweg durchgeführt. Perinterventionell erfolgte eine Bildgebung mittels Angiographie und 3D- TEE zur Beurteilung des prozeduralen Erfolges und Verbesserung des Schweregrades der PVL. In insgesamt 76% wurde der perkutane PVL- Verschluss als erfolgreich beurteilt und weist somit ein gutes prozedurales Erfolgsergebnis auf.

Zudem konnte durch den perkutanen PVL- Verschluss eine Verbesserung des Schweregrades der PVL erzielt werden. Nach allen durchgeführten Interventionen konnte keine schwere PVL der Aortenklappe mehr dargestellt werden, eine mittelschwere PVL der Aortenklappe konnte nur noch in 12,5% dargestellt werden. Hingegen wurde präinterventionell sowohl eine schwere, als auch eine mittelschwere PVL der Aortenklappe in 41,7% beschrieben. Während präinterventionell sowohl eine schwere, als auch eine mittelschwere PVL der Mitralklappe in 47,6% beschrieben wurde, konnte postinterventionell eine schwere PVL der Mitralklappe nur noch in 4,8% und eine mittelschwere PVL der Mitralklappe in 14,3% diagnostiziert werden. Insgesamt konnte der Schweregrad der PVL der Aortenklappe durch die PVL- Verschlüsse um eine Klasse in 45,8% verbessert werden, eine Verbesserung des Schweregrades um zwei Klassen gelang in 41,7% und um drei Klassen in 4,2%. In nur 8,3% konnte postinterventionell keine Verbesserung der PVL der Aortenklappe erzielt werden. Postinterventionell konnte eine Verbesserung der PVL der Mitralklappe um eine Klasse in 33,3%, um zwei Klassen in 38,1% und um 3 Klassen in 9,5% erreicht werden. Nach den Interventionen konnte lediglich in 14,3% keine Verbesserung der PVL der Mitralklappe nachgewiesen werden, nur bei einer PVL der

Mitralklappe wurde postinterventionell eine Verschlechterung des Schweregrades um eine Klasse (4,8%) diagnostiziert.

Darüber hinaus konnte die klinische Symptomatik wesentlich durch die perkutane Plug Implantation verbessert werden. Eine Verbesserung der Dyspnoe um eine NYHA- Klasse konnte in 56,4% erreicht werden, eine Verbesserung um zwei NYHA- Klassen konnte in 15,4% erzielt werden. Des Weiteren konnte postinterventionell eine zuvor bestehende Hämolyse in 20% therapiert werden. Während vor Intervention eine Hämolyse in 36,6% der Patienten beschrieben wurde, lag bei Entlassung eine Hämolyse nur noch in 31,7% vor. Eine präinterventionell beschriebene Transfusionspflichtigkeit konnte in 60% der Patienten durch die perkutane Plug Implantation behandelt werden. In 13,9% der Patienten wurde eine postinterventionell neu aufgetretene Transfusionspflichtigkeit beschrieben, welche durch postinterventionelle Komplikationen erklärt werden kann. Die postprozeduralen Komplikationen wurden mit 21,9% festgehalten, in 7,3% wurden größere Blutungen mit Transfusionsbedürftigkeit und in 7,3% wurden vaskuläre Komplikationen beschrieben. Im Plug- Register wurde eine niedrige intrahospitale Mortalitätsrate mit nur 4,9% festgehalten.

Ein telefonisches Follow- up wurde nach 30 Tagen, 1 Jahr, 3 und 5 Jahren durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten nach erneut notwendigen Herzklappeneingriffen, der aktuellen Symptomatik und der Patientenzufriedenheit befragt, die aktuelle Lebensqualität wurde anhand eines EQ-5D-5L Fragebogens analysiert. Zusammenfassend stellt das Plug- Register einen positiven Langzeitverlauf nach perkutaner Plug Implantation dar. Insgesamt wurde eine niedrige Mortalitätsrate im Follow- up beschrieben. Die 1- Jahres Mortalitätsrate wurde mit 10,1% festgehalten, die 3- Jahres Mortalitätsrate lag bei 18,5% und die 5- Jahres Mortalitätsrate wurde mit 32,5% festgehalten. Die berechnete 1- Jahres Mortalitäts- und Reinterventionensrate lag bei 25,6%, nach 3 Jahren bei 36,8% und nach 5 Jahren bei 45,1%. Eine Verbesserung der NYHA- Klassen konnte auch noch nach 3 Jahren festgestellt werden. Während eine NYHA III- Symptomatik bei Aufnahme in 65,52% beschrieben wurde, wurde eine NYHA III- Symptomatik nach 3 Jahren nur noch in 17,24% dokumentiert. Eine Dyspnoe nach NYHA I- Klasse wurde nach 3 Jahren hingegen in 48,28% festgestellt, während zum Zeitpunkt der Aufnahme eine NYHA I- Klasse in nur 3,45% festgehalten wurde. Auch nach 5 Jahren bewerteten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand mit durchschnittlich 70- prozentiger Zufriedenheit.

Das Register stellt zusammenfassend ein gutes prozedurales und klinisches Ergebnis, sowie eine niedrige Komplikations- und Mortalitätsrate dar. Bei hoher Patientenzufriedenheit und einem insgesamt positiven Langzeitverlauf, ist die perkutane Plug Implantation insbesondere für Patienten mit hohem operativem Risiko eine attraktive Alternative für die operative Versorgung des PVL- Verschlusses.

In der Zukunft bedarf es an Studien, welche einen Vergleich diverser Plug- Systeme darstellen. Zudem sind multizentrisch und prospektiv aufgebaute randomisierte Studien ausstehend, welche einen Vergleich zwischen dem klinischen Erfolg und einem Langzeitverlauf nach perkutanen und chirurgischen PVL- Verschlüssen ermöglichen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Desai A, Messenger JC, Quaife R, Carroll J. Update in Paravalvular Leak Closure. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(9):122.
2. Werner N, Kilkowski C, Zahn R. Interventionelle Therapieoptionen paravalvulärer Leckagen- „Plug the hole“. *Herz*. 2015;40(5):771-7.
3. Werner N, Zeymer U, Fraiture B, Kilkowski C, Riedmaier P, Schneider S, Zahn R. Interventional treatment of paravalvular regurgitation by plug implantation following prosthetic valve replacement: a single-center experience. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(12):1160-9.
4. Taramasso M, Maisano F, Latib A, Denti P, Guidotti A, Sticchi A, et al. Conventional surgery and transcatheter closure via surgical transapical approach for paravalvular leak repair in high-risk patients: results from a single-centre experience. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1161-7.
5. Galrinho A, Branco LM, Fiarresga A, Cacela D, Sousa L, Ramos R, Ferreira RC. Paravalvular leak closure: Still a challenge with unpredictable results. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2021;40(4):261-9.
6. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1152-8.
7. Sehatzadeh S, Doble B, Xie F, Blackhouse G, Campbell K, Kaulback K, Chandra K, Goeree R. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for treatment of aortic valve stenosis: an evidence-based Analysis (part B). *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(14):1-62.
8. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.
9. Goel K, Eleid MF. Paravalvular Leak in Structural Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(3):18.
10. Hein R, Wunderlich N, Robertson G, Wilson N, Sievert H. Catheter closure of paravalvular leak. *EuroIntervention*. 2006;2(3):318-25.
11. Hourihan M, Perry SB, Mandell VS, Keane JF, Rome JJ, Bittl JA, Lock JE. Transcatheter umbrella closure of valvular and paravalvular leaks. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992; 20(6):1371–1377.
12. Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. The Learning Curve in Percutaneous Repair of Paravalvular Prosthetic Regurgitation: An Analysis of 200 Cases. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(5):521-9.
13. Ruiz CE, Jelnin V, Kronzon I, Dudiy Y, Del Valle-Fernandez R, Einhorn BN, et al. Clinical outcomes in patients undergoing percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2210-7.
14. Nietlispach F, Maisano F, Sorajja P, Leon MB, Rihal C, Feldman T. Percutaneous paravalvular leak closure: chasing the chameleon. *European Heart Journal*. 2016;37(47):3495-502.
15. Calvert PA, Northridge DB, Malik IS, Shapiro L, Ludman P, Qureshi SA, et al. Percutaneous Device Closure of Paravalvular Leak: Combined Experience From the United Kingdom and Ireland. *Circulation*. 2016;134(13):934-44.

16. Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. Percutaneous Repair of Paravalvular Prosthetic Regurgitation: Acute and 30- Day Outcomes in 115 Patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(4):314-21.
17. Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, Rihal CS. Long-Term Follow-Up of Percutaneous Repair of Paravalvular Prosthetic Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2218-24.
18. Pate GE, Al Zubaidi A, Chandavimol M, Thompson CR, Munt BI, Webb JG. Percutaneous closure of prosthetic paravalvular leaks: case series and review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(4):528-33.
19. Nietlispach F, Johnson M, Moss RR, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay ELW, Thompson C, Webb JG. Transcatheter Closure of Paravalvular Defects Using a Purpose-Specific Occluder. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(7):759-65.
20. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart*. 2003;89(11):1316-21.
21. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A Comparison of Outcomes in Men 11 Years after Heart-Valve Replacement with a Mechanical Valve or Bioprosthesis. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(18):1289-96.
22. Ruiz CE, Hahn RT, Berrebi A, Borer JS, Cutlip DE, Fontana G, et al. Clinical Trial Principles and Endpoint Definitions for Paravalvular Leaks in Surgical Prosthesis: An Expert Statement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(16):2067-87.
23. Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J*. 2013;34(9):638-49.
24. Abuelatta R, Khedr L, AlHarbi I, Naeim HA. Management of severe haemolytic anaemia due to residual small mitral paravalvular leak post-percutaneous closure: a case report. *European Heart Journal - Case Reports*. 2020;4(3):1-6.
25. García E, Sandoval J, Unzue L, Hernandez-Antolin R, Almería C, Macaya C. Paravalvular leaks: mechanisms, diagnosis and management. *EuroIntervention*. 2012;8 Suppl Q:Q41-52.
26. Rihal CS, Sorajja P, Booker JD, Hagler DJ, Cabalka AK. Principles of Percutaneous Paravalvular Leak Closure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(2):121-30.
27. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 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*. 2022;43(7):561-632.
28. Alkhouli M, Farooq A, Go RS, Balla S, Berzinger C. Cardiac prostheses-related hemolytic anemia. *Clinical Cardiology*. 2019;42(7):692-700.
29. Taramasso M, Maisano F, Denti P, Guidotti A, Sticchi A, Pozzoli A, et al. Surgical treatment of paravalvular leak: Long-term results in a single-center experience (up to 14 years). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;149(5):1270-5.
30. Genoni M, Franzen D, Vogt P, Seifert B, Jenni R, Künzli A, et al. Paravalvular leakage after mitral valve replacement: improved long-term survival with aggressive surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(1):14-9.
31. Bouhout I, Mazine A, Ghoneim A, Millàn X, El-Hamamsy I, Pellerin M, et al. Long-term results after surgical treatment of paravalvular leak in the aortic and mitral

- position. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;151(5):1260-6.e1.
32. Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT. Paraprosthetic leak: a complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991;32(4):503-8.
 33. Akins CW, Bitondo JM, Hilgenberg AD, Vlahakes GJ, Madsen JC, MacGillivray TE. Early and late results of the surgical correction of cardiac prosthetic paravalvular leaks. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(6):792-9; discussion 799-800.
 34. Eleid MF, Cabalka AK, Malouf JF, Sanon S, Hagler DJ, Rihal CS. Techniques and Outcomes for the Treatment of Paravalvular Leak. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(8):e001945.
 35. García E, Arzamendi D, Jimenez-Quevedo P, Sarnago F, Martí G, Sanchez-Recalde A, et al. Outcomes and predictors of success and complications for paravalvular leak closure: an analysis of the Spanish real-wOrld paravalvular LEaks closure (HOLE) registry. *EuroIntervention*. 2017;12(16):1962-8.
 36. Brockenbrough EG, Braunwald E. A new technic for left ventricular angiocardiology and transseptal left heart catheterization. *The American Journal of Cardiology*. 1960;6(6):1062-4.
 37. Kalogeris K, Ntalekou K, Aggeli K, Moldovan C, Katsianos E, Kalantzis C, et al. Transcatheter closure of paravalvular leak: Multicenter experience and follow-up. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2021;62(6):416-22.
 38. Kim MS, Casserly IP, Garcia JA, Klein AJ, Salcedo EE, Carroll JD. Percutaneous Transcatheter Closure of Prosthetic Mitral Paravalvular Leaks: Are We There Yet? *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(2):81-90.
 39. Wells JA, Condado JF, Kamioka N, Dong A, Ritter A, Lerakis S, et al. Outcomes After Paravalvular Leak Closure: Transcatheter Versus Surgical Approaches. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(5):500-7.
 40. Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, Eleid MF, Maor E, Sarraf M, et al. Transcatheter and Surgical Management of Mitral Paravalvular Leak: Long-Term Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(19):1946-56.
 41. Busu T, Alqahtani F, Badhwar V, Cook CC, Rihal CS, Alkhouli M. Meta-analysis Comparing Transcatheter and Surgical Treatments of Paravalvular Leaks. *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(2):302-9.
 42. Smolka G, Pysz P, Kozłowski M, Jasiński M, Gocoł R, Roleder T, et al. Transcatheter closure of paravalvular leaks using a paravalvular leak device – a prospective Polish registry. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016;12(2):128-34.
 43. Rodríguez Muñoz D, Lázaro Rivera C, Zamorano Gómez JL. Guidance of treatment of paravalvular prosthetic leaks. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(1):430.
 44. Smolka G, Pysz P, Ochała A, Kozłowski M, Zasada W, Parma Z, Tendera M, Wojakowski W. Transcatheter paravalvular leak closure and hemolysis – a prospective registry. *Archives of Medical Science*. 2017;13(3):575-84.
 45. Hascoët S, Smolka G, Blanchard D, Kloëckner M, Brochet E, Bouisset F, et al. Predictors of Clinical Success After Transcatheter Paravalvular Leak Closure: An International Prospective Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(10):e012193.
 46. Garg A, Azad S, Radhakrishnan S. Percutaneous paravalvular leak closure with their outcomes: A single center experience. *Ann Card Anaesth*. 2021;24(3):302-7.
 47. Perl L, Cohen A, Dadashev A, Shapira Y, Vaknin-Assa H, Yahalom V, et al. Long-term outcomes of catheter-based intervention for clinically significant paravalvular leak. *EuroIntervention*. 2021;17(9):736-43.

8. ANHANG

8.1 Elektronischer Erhebungsbogen

Im Folgenden wird der elektronische Erhebungsbogen für das deutsche PLUG-Register dargestellt. Bei Auswahl-Feldern kennzeichnen Radio-Buttons jeweils eine „Einfach“-Auswahl. Checkboxen kennzeichnen „Mehrfach“-Auswahlmöglichkeiten. Datumsfelder, die mit „[tt.][mm.][jjjj]“ markiert sind, erlauben die Eingabe partieller Datumsangaben, d. h. auch bei unbekanntem Tag kann auch Monat und Jahr bzw. nur das Jahr dokumentiert werden (z.B. „1995“ oder „03.1995“ anstelle des exakten Datums „17.03.1995“)

1) Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Daten
2. Patientencharakteristika
3. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren
4. Vorgeschichte
5. Präinterventionelle Diagnostik
6. Indikation für ein interventionelles Vorgehen
7. Prozedurale Daten
8. Postprozeduraler Verlauf
9. Follow- up (nach 30 Tagen, 12 Monaten, 1, 3 und 5 Jahren)
10. Todesfallmeldung

1. Allgemeine Daten

Patient		
Alter zum Zeitpunkt des Einschlusses	<input type="text"/>	<i>Prüfung: <18 ist Ausschlusskriterium</i>
Geschlecht	<input type="radio"/> Männlich	<input type="radio"/> Weiblich
Aufnahmedatum	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>	
Einschluss	<input type="radio"/> prospektiv	<input type="radio"/> retrospektiv
Ein- und Ausschlusskriterien		
Unterschiedene Einwilligungserklärung (per Fax an <input type="text"/>)	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
		<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/> Datum Unterschrift
Patient schon dokumentiert?		
Wurde der Patient bereits im Register dokumentiert?	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja
Wenn ja, Fallnummer des zuerst angelegten Falls	<input type="text"/>	

2. Patientencharakteristika

Patientencharakteristika				
Größe	<input type="text"/>	cm		
Gewicht	<input type="text"/>	kg		
BMI	<input type="text"/>	(automatisch berechnet, keine Anzeige im eCRF)		
Symptomatik				
CCS	<input type="radio"/> I/keine	<input type="radio"/> II	<input type="radio"/> III	<input type="radio"/> IV
NYHA	<input type="radio"/> I/keine	<input type="radio"/> II	<input type="radio"/> III	<input type="radio"/> IV
Zustand nach kardialer Dekompensation	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja		
ASA-Klassifikation				
<input type="radio"/> 1 Normal, ansonsten gesunder Patient	<input type="radio"/> 2 Patient mit leichter Allgemeinerkrankung ohne Einschränkungen	<input type="radio"/> 3 Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungseinschränkung	<input type="radio"/> 4 Patient mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung	<input type="radio"/> 5 Moribunder Patient
Killip-Klassifikation				
<input type="radio"/> I - keine Zeichen der Herzinsuffizienz	<input type="radio"/> II - feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, 3. Herzton oder Jugularvenenstauung	<input type="radio"/> III - Lungenödem	<input type="radio"/> IV - Kardiogener Schock oder ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck unter 90 mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose)	
Labor bei Aufnahme <i>(Einheiten erscheinen als Auswahl)</i>				
Troponin	<input type="radio"/> positiv	<input type="radio"/> negativ	<input type="radio"/> nd	
Hämoglobin	<input type="text"/> g/dl	<input type="text"/> mmol/l	<input type="checkbox"/> nd	
Leukozyten	<input type="text"/> /nl	<input type="text"/> G/l	<input type="text"/> 10 ⁹ /l	<input type="checkbox"/> nd
Thrombozyten	<input type="text"/> /nl	<input type="text"/> /µl	<input type="checkbox"/> nd	
Kreatinin	<input type="text"/> µmol/l	<input type="text"/> nmol/ml	<input type="text"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> nd
LDH	<input type="text"/> U/l	<input type="checkbox"/> nd		
Haptoglobin	<input type="text"/> g/l	<input type="checkbox"/> nd		
BNP	<input type="text"/> pg/ml	<input type="text"/> pmol/l	<input type="checkbox"/> nd	
NT-proBNP	<input type="text"/> pg/ml	<input type="text"/> pmol/l	<input type="checkbox"/> nd	
Hämolyse	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Transfusionsbedürftigkeit	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate <input type="text"/>		
Nierenersatztherapie /Dialyse	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
<input type="radio"/> akute Dialysepflichtigkeit		<input type="radio"/> chronische Dialysepflichtigkeit		



Gesundheitsfragebogen (soll dem Patienten ausgehändigt und von ihm persönlich ausgefüllt werden, entfällt bei retrospektivem Einschluss)

Fragebogen zur Lebensqualität

Beweglichkeit	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage herumzugehen
Für sich selbst sorgen	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
Schmerzen/körperliche Beschwerden	<input type="radio"/> Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden
Angst/Nieder- geschlagenheit	<input type="radio"/> Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert
Wie beurteilt der / die Patient/in seinen/ihren heutigen Gesundheitszustand?	<input style="width: 50px;" type="text"/> % (0% schlechtesten Zustand - 100% besten Zustand)

Van Reenen M, Janssen B, et al. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019

Medikation bei Aufnahme

Thrombozyten- aggregationshemmer	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Ass <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Ticagrelor <input type="checkbox"/> Prasugrel <input type="checkbox"/> Wirkstoff unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt
Orale oder parenterale Antikoagulation	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> LMW-Heparin <input type="checkbox"/> Unfrakt. Heparin <input type="checkbox"/> Vit.-K-Antagonist <input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Apixaban <input type="checkbox"/> Edoxaban <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> Wirkstoff unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt
ACE-Hemmer / AT1- Rezeptorblocker	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt
Sacubitril/Valsartan	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt
Betablocker	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt
Diuretika	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Schleifendiuretikum <input type="checkbox"/> Thiazid-Diuretikum <input type="checkbox"/> Mineralokortikoid- rezeptorantagonist	<input type="checkbox"/> unbekannt

3. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Begleiterkrankungen und Risikofaktoren				
Koronare Herzerkrankung	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Wenn ja	<input type="radio"/> KHK-1	<input type="radio"/> KHK-2	<input type="radio"/> KHK-3	
Z.n. Myokardinfarkt	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Z. n. ACB	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Z. n. PCI	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Kardiogener Schock während aktuellem stationärem Aufenthalt	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Pulmonale Hypertonie	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, mPAP <30mmHg	<input type="radio"/> ja, mPAP 30- 50mmHg	<input type="radio"/> ja, mPAP >50mmHg
Akute Infektion	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> aktive bronchopulmonale Infektion <input type="checkbox"/> aktive Harnwegsinfektion <input type="checkbox"/> floride Endokarditis <input type="checkbox"/> sonstige		
Herzrhythmus bei Aufnahme	<input type="radio"/> Sinusrhythmus	<input type="radio"/> Vorhofflimmern	<input type="radio"/> anderer	
Patient ist SM-/Defi-Träger	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> SM	<input type="radio"/> Defi	
Arterielle Gefäßerkrankung	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> pAVK <input type="checkbox"/> Carotisstenosen >70% <input type="checkbox"/> Aortenaneurysma		
Lungenerkrankung	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
		Wenn ja <input type="checkbox"/> COPD FEV1<1l		
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Z. n. Stroke	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
		Wenn ja <input type="checkbox"/> Z.n. intrakranieller Blutung <input type="checkbox"/> Z.n. cerebraler Ischämie		
Malignom, nicht kurativ behandelt	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		

4. Vorgeschichte

Operative Vorgeschichte			
Stattgehabte Vor-Operationen mit Thoraxeröffnung	Anzahl	<input type="text"/>	(0-5, für jede Vor-OP öffnet eine separate Section)
Kardiale Vor-Operation Nr. 1	Datum	<input type="text" value="[TT.][MM.]JJJJ"/>	
Indikation zur Vor-OP (ein Auswahlfeld)			
Aortenklappe	<input type="checkbox"/> Stenose	<input type="checkbox"/> Insuffizienz	<input type="checkbox"/> Endokarditis
Mitralklappe	<input type="checkbox"/> Stenose	<input type="checkbox"/> Insuffizienz	<input type="checkbox"/> Endokarditis
Trikuspidalklappe	<input type="checkbox"/> Stenose	<input type="checkbox"/> Insuffizienz	<input type="checkbox"/> Endokarditis
Pulmonalklappe	<input type="checkbox"/> Stenose	<input type="checkbox"/> Insuffizienz	<input type="checkbox"/> Endokarditis
Art der Vor-OP	<input type="radio"/> Einzeleingriff <input type="radio"/> Kombinationseingriff (mit ACB)		
Aortenklappenoperation	<input type="radio"/> mech. AKE	<input type="radio"/> Bio. AKE	<input type="radio"/> AK-Rekonstruktion
Prothesenhersteller	<input type="text"/>	<i>Edwards, Medtronic, Symmetis, Boston-Scientific, St. Jude Medical, Andere</i>	
Prothesengröße	<input type="text"/> mm	<i>nur bei AKE</i>	
Mitralklappenoperation	<input type="radio"/> mech. MKE	<input type="radio"/> Bio. MKE	<input type="radio"/> MK-Rekonstruktion
Prothesenhersteller	<input type="text"/>	<i>Edwards, Medtronic, Symmetis, Boston-Scientific, St. Jude Medical, Andere</i>	
Prothesen- / Ringgröße	<input type="text"/> mm		
Trikuspidalklappenoperation	<input type="radio"/> mech. TKE	<input type="radio"/> Bio. TKE	<input type="radio"/> TK-Rekonstruktion
Prothesenhersteller	<input type="text"/>	<i>Edwards, Medtronic, Symmetis, Boston-Scientific, St. Jude Medical, Andere</i>	
Prothesen- / Ringgröße	<input type="text"/> mm		
Pulmonalklappenoperation	<input type="radio"/> mech. PKE	<input type="radio"/> Bio. PKE	<input type="radio"/> PK-Rekonstruktion
Prothesenhersteller	<input type="text"/>	<i>Edwards, Medtronic, Symmetis, Boston-Scientific, St. Jude Medical, Andere</i>	
Prothesengröße	<input type="text"/> mm	<i>nur bei PKE</i>	

Interventionelle Vorgeschichte

Stattgehabte kathetergestützte Herzklappenersatzimplantationen	Anzahl <input type="text"/> (max. 3, für jede Intervention öffnet eine separate Section)
Implantationsdatum 1. Intervention	<input type="text" value="[[T.]][[MM.]]JJJJ"/>
Indikation zur Intervention (ein Auswahlfeld)	
Aortenklappe	<input type="checkbox"/> Stenose <input type="checkbox"/> Insuffizienz
Mitralklappe	<input type="checkbox"/> Stenose <input type="checkbox"/> Insuffizienz
Trikuspidalklappe	<input type="checkbox"/> Stenose <input type="checkbox"/> Insuffizienz
Pulmonalklappe	<input type="checkbox"/> Stenose <input type="checkbox"/> Insuffizienz
Art der Intervention	<input type="radio"/> Einzeleingriff <input type="radio"/> Kombinationseingriff (mit PCI)
Interventioneller Aortenklappenersatz	
Prothesenhersteller	<input type="text"/> <small>Edwards, Medtronic, Symmetis, Boston-Scientific, St. Jude Medical, Andere</small>
Prothesengröße	<input type="text"/> mm
Zugangsweg	<input type="radio"/> transfemoral <input type="radio"/> transapikal <input type="radio"/> transaxillär <input type="radio"/> transaortal <input type="radio"/> sonstige
Valve-in-valve	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Interventioneller Mitralklappenersatz	Implantat-Typ <input type="radio"/> TAVI-Prothese in MKE <input type="radio"/> TAVI-Prothese in Mitralklappenring <input type="radio"/> TAVI-Prothese in nativen, verkalkten Mitralklappenring
Interventioneller Trikuspidalklappenersatz	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Interventioneller Pulmonalklappenersatz	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja

5. Präinterventionelle Diagnostik

Echokardiographie		
3D-transösophageale Echokardiographie	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>	
LV-Funktion (Ejektionsfraktion)	Normal (>55%)	<input type="radio"/> Leicht eingeschränkt (45-55%) <input type="radio"/> Mittelgradig eingeschränkt (35-45%) <input type="radio"/> Schwer eingeschränkt (<35%)
Aortenklappe		
Aortenklappeninsuffizienz	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Wenn ja	<input type="radio"/> paravalvulär <input type="radio"/> valvulär	
Graduierung	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittelschwer <input type="radio"/> schwer	
pmax	<input type="text"/> in mmHg über Aortenklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd
pmean	<input type="text"/> in mmHg über Aortenklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd

	Anzahl der paravalvulären Defekte		<input type="text"/> Auswahl 1-5	
	(sichtbar nur wenn ja="paravalvulär")			
	Beginn*	Ende*	Größe*	Konfiguration*
Defekt 1	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 2	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 3	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 4	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 5	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
	* Auswahl 1-12	* Auswahl 1-12	*Üblicher Durchmesser 3x5mm (Warnhinweis ab Eingabe 50)	*Auswahl: rund, oval, halbmondförmig

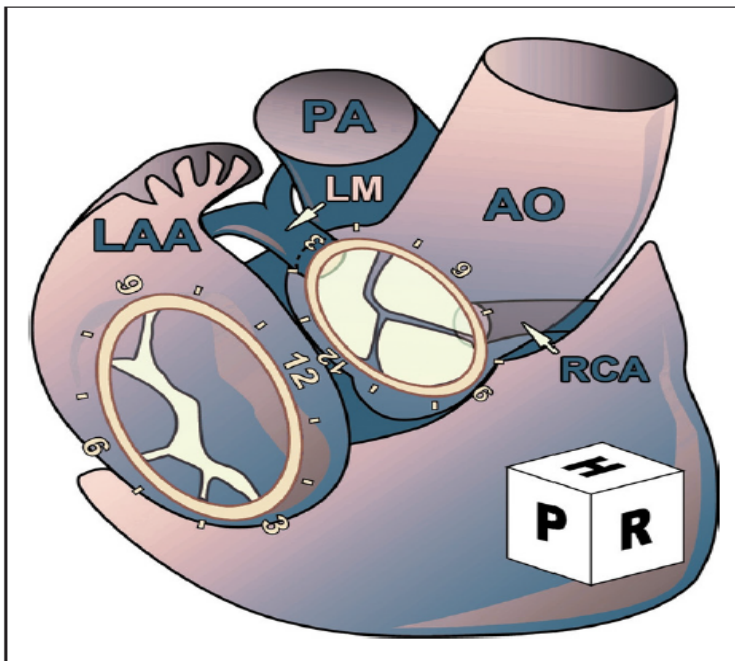


Figure 1 Left Atrial Perspective View: Surgical View

The mitral-aortic fibrous continuity corresponds to 12 o'clock in both clocks; the atrial septum corresponds to 3 o'clock, the posterolateral free wall corresponds to 6 o'clock, and the atrial appendage corresponds to 9 o'clock. For the aortic valve, the noncoronary cusp is between 7 o'clock and 11 o'clock, the left coronary cusp is between 11 o'clock and 3 o'clock, and the right coronary cusp is between 3 o'clock and 7 o'clock. Ao = aorta; H = head; LAA = left atrial appendage; LM = left main coronary artery; P = posterior; PA = pulmonary artery; R = right; RCA = right coronary artery.

Abbildung 2: Uhrzeigersystem nach Ruiz et al.: Linksatriale Perspektive in "Surgical view", Abbildung aus (13)

Mitralklappe

Mitralklappeninsuffizienz	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		
Wenn ja	<input type="radio"/> paravalvulär	<input type="radio"/> valvulär		
Graduierung	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittelschwer <input type="radio"/> schwer			
pmax	<input type="text"/> in mmHg über Mitralklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd		
pmean	<input type="text"/> in mmHg über Mitralklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd		
Anzahl der paravalvulären Defekte		<input type="text"/> Auswahl 1-5		
<i>(sichtbar nur wenn ja="Paravalvulär")</i>				
	Beginn*	Ende*	Größe*	Konfiguration*
Defekt 1	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 2	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 3	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 4	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 5	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> Uhr	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
	*Auswahl 1-12	*Auswahl 1-12	*Üblicher Durchmesser 3x5mm <i>(Warnhinweis ab Eingabe 50)</i>	*Auswahl: rund, oval, halbmondförmig

Trikuspidalklappe

Trikuspidalklappeninsuffizienz	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wenn ja	<input type="radio"/> paravalvulär	<input type="radio"/> valvulär
Graduierung	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittelschwer <input type="radio"/> schwer	
pmax	<input type="text"/> in mmHg über Trikuspidalklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd
pmean	<input type="text"/> in mmHg über Trikuspidalklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd
Anzahl der paravalvulären Defekte		<input type="text"/> Auswahl 1-5
<i>(sichtbar nur wenn ja="Paravalvulär")</i>		
	Größe*	Konfiguration*

Defekt 1	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 2	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 3	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 4	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 5	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
<i>Üblicher Durchmesser 3x5mm (Warnhinweis ab Eingabe 50)</i>		* Auswahl: rund, oval, halbmondförmig

Pulmonalklappe

Pulmonalklappeninsuffizienz	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wenn ja	<input type="radio"/> paravalvulär	<input type="radio"/> valvulär
Graduierung	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittelschwer <input type="radio"/> schwer	
pmax	<input type="text"/> in mmHg über Pulmonalklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd
pmean	<input type="text"/> in mmHg über Pulmonalklappenprothese	<input type="checkbox"/> nd
Anzahl der paravalvulären Defekte		<input type="text"/> Auswahl 1-5
<i>(sichtbar nur wenn ja="Paravalvulär")</i>		
	Größe*	Konfiguration*
Defekt 1	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 2	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 3	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 4	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
Defekt 5	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm	<input type="text"/>
<i>Üblicher Durchmesser 3x5mm (Warnhinweis ab Eingabe 50)</i>		* Auswahl: rund, oval, halbmondförmig

Herzkatheteruntersuchung	
LV-Funktion (Ejektionsfraktion)	<input type="radio"/> Normal (>55%) <input type="radio"/> Leicht eingeschränkt (45-55%) <input type="radio"/> Mittelgradig eingeschränkt (35-45%) <input type="radio"/> Schwer eingeschränkt (<35%)
Aortenklappeninsuffizienz	<input type="radio"/> I° <input type="radio"/> II° <input type="radio"/> III° <input type="radio"/> IV° <input type="radio"/> keine
Mitralklappeninsuffizienz	<input type="radio"/> I° <input type="radio"/> II° <input type="radio"/> III° <input type="radio"/> IV° <input type="radio"/> keine
Sizing der PVL mit Ballon invasiv durchgeführt (zusätzlich zu 3D-TEE-Sizing)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Kardio-CT durchgeführt vor transapikalem Zugang	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja

6. Indikation für ein interventionelles Vorgehen

Entscheidungsträger	<input type="radio"/> Heart-Team-Konferenz <input type="radio"/> Kardiologe <input type="radio"/> Herzchirurg
Grund für nicht-chirurgisches Vorgehen	<input type="checkbox"/> Alter <input type="checkbox"/> Vor-Operation <input type="checkbox"/> Frailty <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Hämolyse <input type="checkbox"/> Hochrisiko <input type="checkbox"/> Prognose-limitierende Zweiterkrankung <input type="checkbox"/> Patientenwunsch <input type="checkbox"/> Sonstige <input type="text" value="Freitext"/>
Dringlichkeit	<input type="radio"/> elektiv <input type="radio"/> dringlich <input type="radio"/> Notfall
Log-Euro-Score I	<input type="text"/> %
Log-Euro-Score II	<input type="text"/> %
STS Score	<input type="text"/> %

7. Prozedurale Daten

Prozeduren	
Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen mit versuchter Plug-Implantation während dieses stationären Aufenthaltes	<input type="text"/>
1. Herzkatheteruntersuchung durchgeführt am	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>
Interventionsdauer	<input type="text"/> min
Durchleuchtungszeit	<input type="text"/> min
Flächendosisprodukt	<input type="text"/> (cGy)* cm ²
Kontrastmittelverbrauch	<input type="text"/> ml (0-300ml)

Gewählter Zugangsweg

- retrograd-arteriell*
- transfemoral
 - transradial
 - transaxillär
- antegrad-transvenös/transseptal
- transapikal

Schleusengröße F

Arteriovenöses rail? Ja nein

* nur für AK oder MK auszufüllen

Bildgebung bei Implantation

Angiographie 3D- TEE TTE intrakardiale Echokardiographie (ICE)

Implantierte Plug-Verschlusssysteme

Anzahl der implantierten Plug-Verschlusssysteme (Angabe 0-20)

Falls 0 bitte Begründung:

Plug 1

Implantiertes Verschlussystem

Plug-Typ**

Diameter und Länge mm x mm

Lokalisation (Angabe der Nummer des Defekts

zu jedem Plug, wo implantiert)

**Auswahl: Amplatzer Vascular Plug/ Amplatzer Vascular Plug II/ Amplatzer Vascular Plug III/ Amplatzer Vascular Plug 4/ Amplatzer Membranous VSD Occluder/ Amplatzer Muscular VSD Occluder/ Amplatzer P.I. Muscular VSD Occluder/ Amplatzer Septal Occluder/ Amplatzer Multi-Fenestrated Septal Occluder/ Amplatzer Duct Occluder/ Amplatzer Duct Occluder II

oder anderes verwendetes Plug-Device manuelle Eingabe Hersteller/Modell/Größe

Plug 2

Implantiertes Verschlussystem

Plug-Typ

Diameter und Länge mm x mm

Lokalisation (Angabe der Nummer des Defekts

zu jedem Plug, wo implantiert)

Intraprozedurale Komplikationen

- Keine Komplikationen
- Tod
- Myokardinfarkt
- Blutung (klinisch relevant) *Hilfetext: Transfusionsbedürftig oder HB-Abfall 3 g/dl*
- Vaskuläre Komplikation im Bereich des Zugangsweges
- Schlaganfall
- Embolisation des Verschlussdevices
- Aortendissektion
- Neu aufgetretene, klinisch relevante Beeinträchtigung der Funktion einer mech. Herzklappenprothese durch implantiertes Plug-Device
- Perikardtamponade
- Hämatothorax
- Notwendigkeit zur chirurgischen Konversion
- Reanimation
- Kardiale Dekompensation
- Maligne Herzrhythmusstörung (VT/VF)

Technisches Ergebnis der Prozedur

Residuelle paravalvuläre Insuffizienz am Ende der Prozedur

Aortenklappeninsuffizienz

Echokardiographie Graduierung keine leicht mittelschwer schwer
Angiographie I° II° III° IV° nd

Mitralklappeninsuffizienz

Echokardiographie Graduierung keine leicht mittelschwer schwer
Angiographie I° II° III° IV° nd

Trikuspidalklappeninsuffizienz

Echokardiographie Graduierung keine leicht mittelschwer schwer

Pulmonalklappeninsuffizienz

Echokardiographie Graduierung keine leicht mittelschwer schwer

LV-Funktion am Ende der Prozedur

- Normal (>55%)
- Leicht eingeschränkt (45-55%)
- Mittelgradig eingeschränkt (35-45%)
- Schwer eingeschränkt (<35%)

Verschluss des arteriellen Zugangsweges

- Kein Verschluss Manuelle Kompression Verschluss-System Chirurgisch-offen

Verschluss des venösen Zugangsweges

- Kein Verschluss Manuelle Kompression Verschluss-System Chirurgisch-offen

Verschluss des transapikalen Zugangsweges

- Kein Verschluss erfolgt Verschluss des transapikalen Zugangs mit Plug-Device Chirurgisch-offen

Typ

Größe

Technischer Erfolg der Prozedur

- insgesamt erfolgreich teilweise erfolgreich nicht erfolgreich Grund
- keine Sondierung des Defekts mit Draht möglich
 - keine Passage des Defekts mit Schleuse möglich
 - keine Passage des Defekts mit Plug möglich
 - nicht zufriedenstellende Position des Plugs im Defekt, daher Implantation verworfen
 - Plug embolisiert
 - sonstige Gründe

Prozedur 2

2. Herzkatheteruntersuchung durchgeführt am

Interventionsdauer min

Durchleuchtungszeit min

Flächendosisprodukt (cGy)* cm²

Kontrastmittelverbrauch ml

8. Postprozeduraler Verlauf

- Keine Komplikationen
- Tod
- Major Blutung mit Transfusionspflichtigkeit, Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate
- Minor Blutung
- Vaskuläre Komplikation im Bereich des Zugangsweges
- Gefäßchirurgische Re-OP: ja nein

Lokale Thrombininjektion	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Aneurysma spurium	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
AV-Fistel	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<input type="checkbox"/> Neu-aufgetretener Myokardinfarkt		
<input type="checkbox"/> Neu-aufgetretener Schlaganfall	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>	<input type="text" value="Uhrzeit"/>
cerebrale Ischämie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
intracerebrale Blutung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Schweregrad des neurologischen Defizits zum Zeitpunkt der Entlassung	<input type="text"/>	nach Modified Ranking Scale, MRS*
<input type="checkbox"/> Embolisation des Verschlussdevices <input type="checkbox"/> Aortendissektion <input type="checkbox"/> Neu aufgetretene, klinisch relevante Beeinträchtigung der Funktion einer mech. Herzklappenprothese durch implantiertes Verschlussdevice <input type="checkbox"/> Notwendigkeit herzchir. Eingriff <input type="checkbox"/> Endokarditis <input type="checkbox"/> Maligne Herzrhythmusstörung		

*Hilfetext: *0 - No symptoms/1 - No significant disability. Able to carry out all usual activities, despite some symptoms/2 - Slight disability. Able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities/3 - Moderate disability. Requires some help, but able to walk unassisted/4 - Moderately severe disability. Unable to attend to own bodily needs without assistance, and unable to walk unassisted/5 - Severe disability. Requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent/6 - Dead

Herzrhythmus bei Entlassung	<input type="radio"/> Sinusrhythmus <input type="radio"/> Vorhofflimmern <input type="radio"/> anderer
Neue permanente EKG-Veränderungen	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> AV-Block II° <input type="checkbox"/> AV-Block III° <input type="checkbox"/> Linksschenkelblock
Herzschritmacher	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Dauer des Aufenthalts auf Intensivstation / IMC	<input type="text"/> Tage
Beatmungsdauer	<input type="text"/> Stunden
Mobilisation	<input type="radio"/> Aufstehen am 1. postinterventionellem Tag <input type="radio"/> Aufstehen am 2. postinterventionellem Tag <input type="radio"/> Aufstehen am 3. postinterventionellem Tag oder später <input type="radio"/> Nicht beurteilbar
Symptomatik zum Entlassungszeitpunkt	
CCS	<input type="radio"/> I/keine <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV
NYHA	<input type="radio"/> I/keine <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV

Labor zum Entlassungszeitpunkt				
Hämoglobin	<input type="text"/> g/dl	<input type="text"/> mmol/l	<input type="checkbox"/> nd	
Leukozyten	<input type="text"/> /nl	<input type="text"/> G/l	<input type="text"/> 10 ⁹ /l	<input type="checkbox"/> nd
Thrombozyten	<input type="text"/> /nl			<input type="checkbox"/> nd
Kreatinin	<input type="text"/> µmol/l	<input type="text"/> nmol/ml	<input type="text"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> nd
LDH	<input type="text"/> U/l			<input type="checkbox"/> nd
Haptoglobin	<input type="text"/> g/l			<input type="checkbox"/> nd
BNP	<input type="text"/> pg/ml	<input type="text"/> pmol/l		<input type="checkbox"/> nd
NT-proBNP	<input type="text"/> pg/ml	<input type="text"/> pmol/l		<input type="checkbox"/> nd
Hämolyse	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
Transfusionbedürftigkeit	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate <input type="text"/>		
Nierenersatztherapie/Dialyse	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja		
	<input type="radio"/> akute Dialysepflichtigkeit	<input type="radio"/> chronische Dialysepflichtigkeit		



EQ-5D-5L

Gesundheitsfragebogen (zum Entlassungszeitpunkt)
 (soll dem Patienten ausgehändigt und von ihm persönlich ausgefüllt werden, entfällt bei retrospektivem Einschluss)

Fragebogen zur Lebensqualität

Beweglichkeit	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage herumzugehen
Für sich selbst sorgen	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
Schmerzen/körperliche Beschwerden	<input type="radio"/> Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden
Angst/Nieder- geschlagenheit	<input type="radio"/> Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Wie beurteilt der/ die Patient/in
seinen/ihren heutigen
Gesundheitszustand?

%
(0% schlechtester Zustand - 100% bester Zustand)

Van Reenen M, Janssen B, et al. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019

Medikation zum Entlassungszeitpunkt

Thrombozytenaggregationshemmer

- Nein
- ASS
 Clopidogrel
 Ticagrelor
 Prasugrel
 Wirkstoff unbekannt
 Monate
- Unbekannt
- wenn ASS, empfohlene Einnahmedauer Monate
- wenn Clopi.empfohlene Einnahmedauer Monate Dauertherapie
- wenn Tica. empfohlene Einnahmedauer Monate Dauertherapie
- wenn Pras. empfohlene Einnahmedauer Monate Dauertherapie
- wenn Wirkstoff unbek. empfohlene Einnahmedauer Monate Dauertherapie

Orale oder parenterale Antikoagulation

- nein LMW-Heparin unbekannt
 Unfrakt. Heparin
 Vit.-K-Antagonist
 Dabigatran
 Rivaroxaban
 Apixaban
 Edoxaban
 andere
 Wirkstoff unbekannt

ACE-Hemmer / AT1-Rezeptorblocker nein ja unbekannt

Sacubitril / Valsartan nein ja unbekannt

Betablocker nein ja unbekannt

Diuretika nein Schleifendiuretikum unbekannt
 Thiazid-Diuretikum
 Mineralokorticoide-rezeptorantagonist

Entlassung aus der stationären Behandlung

Datum der Entlassung

- Entlassung nach Hause
- Verlegung in ein anderes Krankenhaus
- Verstorben vor Entlassung
- Entlassung in eine Reha-Einrichtung
- Entlassung in eine Pflegeeinrichtung

9. Follow- up (nach 30 Tagen, 12 Monaten, 1, 3 und 5 Jahren)

Nachbeobachtung			
Datum der Nachbeobachtung	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>		
Art der Nachbeobachtung	<input type="radio"/> Visite/klinisch	<input type="radio"/> telefonisch	<input type="radio"/> schriftlich
Vitalstatus	<input type="radio"/> lebend	<input type="radio"/> verstorben am <input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>	<input type="radio"/> unbekannt <input type="checkbox"/> unbekannt
Todesursache	<input type="radio"/> kardiovaskulär	<input type="radio"/> nicht-kardiovaskulär	<input type="radio"/> unbekannt
Plötzlicher Tod	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt
Sicherheitsendpunkte (seit Basisvisite oder letzter Nachbeobachtung)			
<input type="checkbox"/> Myokardinfarkt	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>		
<input type="checkbox"/> Schlaganfall	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>		
<input type="checkbox"/> Andere thromboembolische Ereignisse	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>		
<input type="checkbox"/> Schwere Blutung	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>	<i>Hilfetext: Transfusionsbedürftig oder HB-Abfall 3 g/dl</i>	
<input type="checkbox"/> Neue Dialysepflichtigkeit	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>	<i>Hilfetext: Seit Basisvisite oder letzten FU</i>	
<input type="checkbox"/> Erneute Hospitalisation am	<input type="text" value="[TT].[MM].[JJJJ]"/>	<input type="radio"/> aufgrund kardialer Dekompensation <input type="radio"/> aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursache <input type="radio"/> aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursache <input type="radio"/> aufgrund Device-Embolisation* <input type="radio"/> aufgrund Device-Fehlfunktion*	
<input type="checkbox"/> Weitere Hospitalisation am	<input type="text" value="[TT].[MM].[JJJJ]"/>	<input type="radio"/> aufgrund kardialer Dekompensation <input type="radio"/> aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursache <input type="radio"/> aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursache <input type="radio"/> aufgrund Device-Embolisation* <input type="radio"/> aufgrund Device-Fehlfunktion*	
<input type="checkbox"/> Keines der genannten Ereignisse			

Wirksamkeitsendpunkte (seit Basisvisite oder letzter Nachbeobachtung)

Erneuter Herzklappeneingriff	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> ja, am <input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>
Welche Klappe	Art	<input type="radio"/> Interventionell <input type="radio"/> Operativ mit Perikarderöffnung
<input type="checkbox"/> Aortenklappe	Indikation für Re-Eingriff	<input type="radio"/> Erneute paravalvuläre Insuffizienz <input type="radio"/> Endokarditis <input type="radio"/> Stenose <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> unbekannt
<input type="checkbox"/> Mitralklappe	Art	<input type="radio"/> Interventionell <input type="radio"/> Operativ mit Perikarderöffnung
	Indikation für Re-Eingriff	<input type="radio"/> Erneute paravalvuläre Insuffizienz <input type="radio"/> Endokarditis <input type="radio"/> Stenose <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> unbekannt
<input type="checkbox"/> Trikuspidalklappe	Art	<input type="radio"/> Interventionell <input type="radio"/> Operativ mit Perikarderöffnung
	Indikation für Re-Eingriff	<input type="radio"/> Erneute paravalvuläre Insuffizienz <input type="radio"/> Endokarditis <input type="radio"/> Stenose <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> unbekannt
<input type="checkbox"/> Pulmonalklappe	Art	<input type="radio"/> Interventionell <input type="radio"/> Operativ mit Perikarderöffnung
	Indikation für Re-Eingriff	<input type="radio"/> Erneute paravalvuläre Insuffizienz <input type="radio"/> Endokarditis <input type="radio"/> Stenose <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> unbekannt
Echokardiographie	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, am <input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>
seit Basis bzw. letztem FU vorhanden		
LV- Funktion	<input type="radio"/> Normal (>55%)	<input type="radio"/> Leicht eingeschränkt (45-55%) <input type="radio"/> Mittelgradig eingeschränkt (35-45%) <input type="radio"/> Schwer eingeschränkt (<35%)
(nur wenn Echo seit Basis oder letztem FU ja)		

Symptomatik

CCS	<input type="radio"/> I/keine	<input type="radio"/> II	<input type="radio"/> III	<input type="radio"/> IV
NYHA	<input type="radio"/> I/keine	<input type="radio"/> II	<input type="radio"/> III	<input type="radio"/> IV

Fragebogen zur Lebensqualität

Beweglichkeit	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme herumzugehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage herumzugehen
Für sich selbst sorgen	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen <input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
Schmerzen/körperliche Beschwerden	<input type="radio"/> Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden <input type="radio"/> Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden
Angst/Nieder- geschlagenheit	<input type="radio"/> Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/> Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert
Wie beurteilt der/ die Patient/in seinen/ihren heutigen Gesundheitszustand?	<input type="text" value=""/> % (0% schlechtesten Zustand - 100% besten Zustand)

Van Reenen M, Janssen B, et al. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019

Patientenzufriedenheit (war die klinische Behandlung aus Sicht des Patienten erfolgreich?)

insgesamt erfolgreich
 teilweise erfolgreich
 nicht erfolgreich
 nicht bestimmbar

10. Todesfallmeldung

Todesfallmeldung			
Todesdatum	<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>		
Todesursache	<input type="radio"/> kardiovaskulär	<input type="radio"/> nicht-kardiovaskulär	<input type="radio"/> unbekannt
Plötzlicher Tod	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> unbekannt

8.2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

1) Patienteninformation:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit diesem Informationsblatt stellen wir Ihnen das deutsche PLUG-Register vor:

Das deutsche Plug-Register ist eine nationale Untersuchung mit dem Ziel die Behandlung von Klappenprothesen-Defekten in Deutschland zu erfassen.

Das Register wurde der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zur berufsrechtlichen Beratung vorgelegt und wird von der deutschen Herzstiftung gefördert. Die wissenschaftliche Leitung obliegt Professor [REDACTED] (Herzzentrum Ludwigshafen) sowie der Stiftung Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen (Stiftung IHF), die das Register durchführt.

Warum wurde gerade ich für dieses Register angesprochen?

Alle Patienten, die seit 01.08.2014 in diesem Krankenhaus mit einem Defekt der Klappenprothese behandelt wurden oder bei denen eine solche Behandlung geplant ist, werden gefragt, ob sie an dem Register teilnehmen.

Muss ich an diesem Register teilnehmen?

Die Teilnahme an dem Register ist vorbehaltlos freiwillig. Wenn Sie nicht teilnehmen möchten, müssen Sie hierfür keine Begründung abgeben. Wenn Sie sich entschließen nicht teilzunehmen, oder auch nach anfänglicher Zustimmung im weiteren Verlauf eine Fortführung nicht wünschen, so wird dies in keiner Weise Einfluss auf die weitergehende medizinische Betreuung und Therapie haben.

Was passiert, wenn ich an dem Register teilnehme?

Dieses Register ist eine reine Beobachtungsstudie. Sie haben daher weder einen Mehraufwand, noch müssen Sie sich zusätzlichen Untersuchungen unterziehen. Die Teilnahme wird in keiner Weise Ihre Behandlung beeinflussen.

Wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, werden verschiedene Informationen zu Ihrem medizinischen Allgemeinzustand und den durchgeführten Untersuchungen und Therapien erfasst und zentral ausgewertet.

Dies betrifft im Einzelnen allgemeine Daten wie Geburtsjahr, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. Weiterhin werden neben dem Krankheitsverlauf und den durchgeführten Behandlungen Untersuchungsergebnisse von Blutuntersuchungen, bildgebenden Verfahren und anderen Untersuchungen erfasst.

Zur Beobachtung des Gesundheitsverlaufs möchten wir Sie gerne nach Entlassung telefonisch oder postalisch kontaktieren. Hierbei wird Ihr allgemeiner Gesundheitsstatus erhoben und möglicherweise bestehende Probleme erfasst. Es wird erfragt, welche Untersuchungen oder Behandlungen seit Ihrer Entlassung durchgeführt wurden. Diese Befragungen finden nach 30 Tagen sowie nach einem, drei und gegebenenfalls nach fünf Jahren statt und werden telefonisch, auf Wunsch auch schriftlich durchgeführt. Ein Telefonat bzw. das Ausfüllen der Fragebögen wird ca. 15 Minuten dauern.,

Die Stiftung IHF benötigt zur Durchführung dieser Nachbeobachtungen Ihr Geburtsdatum, Ihren Namen, Ihre Adresse und Telefon-Nummer (evtl. zu Recherchezwecken oder zur schriftlichen Kontaktaufnahme) sowie evtl. die Kontaktdaten eines Angehörigen. Ihre persönlichen Daten werden unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze behandelt und nicht an Unbefugte weitergegeben. Ihre Anschrift wird von der Stiftung IHF getrennt von Ihren medizinischen Daten verwaltet. Genau wie Ihre medizinischen Daten werden die Ergebnisse der telefonischen bzw. schriftlichen Befragung pseudonymisiert (d. h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen, Geburtsdatum) ausgewertet.

Falls Sie über Ereignisse berichten (z.B. Blutungen), können über die Stiftung IHF von Ihrem behandelnden Arzt Befunde angefordert werden. **Zu diesem Zweck müssen Sie Ihren behandelnden Arzt von seiner ärztlichen Schweigepflicht entbinden.** Diese Befunde werden lediglich in pseudonymisierter Form (d. h. geschwärzt ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen, Geburtsdatum) begutachtet.

Qualitätssicherung

Um eine ordnungsgemäße Durchführung der Erhebung sicherzustellen, kann bei einer Stichprobe aller eingeschlossenen Patienten eine Gegenüberstellung der erfassten Daten mit den Original-Krankenakten des behandelnden Arztes erfolgen. Hierfür wird ggf. ein autorisierter, zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der Stiftung Institut für Herzinfarktforschung (sogenannter Monitor) bei Ihrem Arzt Einblick in die Unterlagen nehmen. **Für diesen Zweck entbinden Sie Ihre behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht.** Die Beachtung des Datenschutzgesetzes ist sichergestellt.

Was muss ich tun?

Abgesehen von der in Ihrer Situation normalerweise durchgeführten Therapie sind keine zusätzlichen medizinischen Tests oder Behandlungen notwendig. Ebenso werden Ihnen keine Behandlungen vorenthalten, wenn Sie sich für oder gegen eine Teilnahme an diesem Projekt entscheiden.

Was sind mögliche Vorteile einer Teilnahme an dem Projekt?

Es gibt keine unmittelbaren oder direkten Vorteile, die sich aus einer Teilnahme ergeben. Man erhofft sich jedoch durch die Gewinnung der medizinischen Informationen, die wir bei Ihnen und anderen Patienten erheben, die Behandlung zukünftig zu verbessern.

Wie sicher sind die durch die Teilnahme an dem Register gewonnenen Daten?

Die über Sie erfassten Informationen werden streng vertraulich und entsprechend in Deutschland gültigen Gesetzen behandelt.

Alle von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten, die mit Ihrer vorliegenden Erkrankung und der entsprechenden Therapie im Zusammenhang stehen, werden von Ihrem behandelnden Arzt verschlüsselt via Interneteingabe auf einen Server der Stiftung Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen übermittelt.

Dabei werden Sicherheitsstandards, die Sie von anderen Anwendungen wie z.B. dem Online-Banking kennen, angewandt und die Daten im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen strikt vertraulich behandelt. Ein vollständiger Schutz kann jedoch nicht gewährleistet werden.

Die Daten werden 10 Jahre nach Beendigung des Registers gelöscht.

Was wird aus den Ergebnissen des Registers?

Nach Abschluss des Projekts werden die Ergebnisse zu rein wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet. Es ist geplant, die gewonnenen Ergebnisse des Registers in medizinisch-wissenschaftlichen Zeitschriften zu veröffentlichen. Weiterhin werden Sie Kardiologen und anderen im Gesundheitswesen tätigen Menschen, welche sich hierfür interessieren, präsentiert. Diese Daten werden keinen Rückschluss auf Ihre Person zulassen.

Was bedeutet „Ich willige in die Teilnahme ein“?

Die Teilnahme an dem Register ist freiwillig. Die Ablehnung einer Teilnahme bleibt selbstverständlich ohne Folgen auf Ihre medizinische Behandlung, und Sie erleiden dadurch keine Nachteile.

Sie haben das Recht, über die von Ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen. Wenden Sie sich bitte dazu an den Sie aufklärenden Studienarzt oder die Projektkoordination an der Stiftung IHF in Ludwigshafen.

Sollten Sie weitere Fragen haben, die im vorliegenden Informationsschreiben nicht beantwortet sind, können Sie sich jederzeit an den behandelnden Arzt wenden.

Falls Sie in eine Teilnahme einwilligen, bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen. Ihre Einwilligung für die Teilnahme an dem Register kann zu jedem Zeitpunkt und ohne Nachteile zurückgezogen werden. In diesem Falle werden Sie nicht mehr telefonisch bzw. postalisch befragt. Auch können Ihre Daten auf Ihren Wunsch unverzüglich aus der Datenbank gelöscht werden.

2) Einwilligungserklärung:

Deutsches Plug-Register Einwilligungserklärung (Ausfertigung Patient)

Datenschutzrechtliche Einwilligung und Schweigepflichtentbindungserklärung

Hiermit willige ich ein, an dem deutschen Plug-Register teilzunehmen. Mit meiner Einwilligung zur Teilnahme an diesem Projekt genehmige ich die Aufzeichnung von Daten bezüglich meiner Erkrankung durch die Stiftung Institut für Herzinfarktforschung (Stiftung IHF) ([REDACTED]). Die pseudonymisierte¹ (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen) Auswertung zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgt ebenfalls durch die Stiftung IHF. Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form,² d. h. Daten können nicht meiner Person zugeordnet werden. Die Löschung der Daten erfolgt nach 10 Jahren.

Mir ist bekannt, dass meine medizinischen Daten und Kontaktdaten von meinem behandelnden Arzt verschlüsselt via Interneteingabe auf einen Server der Stiftung IHF in Ludwigshafen übermittelt werden.

Ich willige ein, dass ich im Rahmen des Registers telefonisch oder postalisch zu meinem Gesundheitszustand befragt werde. Diese durch die Stiftung IHF durchgeführten Befragungen werden 30 Tage nach dem Eingriff sowie nach ein, drei und evtl. nach fünf Jahren stattfinden. Das Telefonat bzw. das Ausfüllen der Fragebögen wird ca. 15 Minuten dauern. Nach dem Abschluss der Befragungen werden meine Kontaktdaten gelöscht.

Ich willige ein, dass hierzu mein Name, mein Geburtsdatum sowie meine Anschrift und Telefonnummer an die Stiftung IHF übermittelt werden. Auf meine personenbezogenen Daten erhalten ausschließlich meine behandelnden Ärzte und die mit dem Anruf bzw. Anschreiben und der Dateneingabe beauftragten Personen der Stiftung IHF Zugriff.

Die personenbezogenen Daten unterliegen den Datenschutzgesetzen und werden somit vertraulich behandelt und gelangen nicht an die Öffentlichkeit. Im Falle einer eventuellen Überprüfung der dokumentierten Daten erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Stiftung IHF in meine beim Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Erhebung notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Falls eine Komplikation im Rahmen meiner Erkrankung auftritt, ermächtige ich die Stiftung IHF entsprechende Befunde bei meinem behandelnden Arzt anzufordern. Dazu entbinde ich den behandelnden Arzt von seiner Schweigepflicht. Hierfür wird der Stiftung IHF diese Einwilligungserklärung per FAX übermittelt

¹Bundesdatenschutzgesetz § 3, (6a) Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

²Bundesdatenschutzgesetz § 3, (6) Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbaren natürlichen Person zugeordnet werden können.

- Ich bestätige, dass ich die Patienteninformation vollständig gelesen und verstanden habe. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, welche mir verständlich beantwortet wurden. Ich hatte ausreichend Zeit, mir eine Teilnahme in Ruhe zu überlegen
- Ich bin mir bewusst, dass ich die Zustimmung zur Speicherung und Verwendung meiner Daten jeder Zeit ändern bzw. zurückziehen kann und meine Daten gelöscht werden ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.
- Ich habe verstanden, dass die erhobenen Daten ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden
- Ich stimme der Verwendung meiner Daten in dem in der Patienteninformation beschriebenem Umfang zu und willige in die Teilnahme am deutschen Plug-Register ein
- **Ich habe ein Exemplar dieser Einwilligungserklärung und des Informationsblattes erhalten.**

Kontaktdaten des Patienten (ggfs. Patientenetikett):

Name und Geburtsdatum: _____

Straße und Hausnummer: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Patienten-ID: _____

CenterID : _____

Patienten-Name: _____ **Datum, Unterschrift:**

Behandelnder Arzt: _____ **Datum, Unterschrift:**

Die Stiftung IHF als für die Durchführung des PLUG-Registers verantwortliche Institution informiert Sie außerdem über folgende Rechte, die Ihnen bei Teilnahme an dieser Studie – angesichts der seit 25.05.2018 geltenden EU-Datenschutzgrundverordnung zustehen

- Sie haben das Recht, bei der Stiftung IHF Auskunft zu den über Sie gespeicherten personenbezogenen Daten zu erhalten. Auf Wunsch erhalten Sie eine unentgeltliche Kopie.
- Diese Daten müssen - falls fehlerhaft - auf Ihr Verlangen hin berichtigt werden.
- Es wird keine Übermittlung personenbezogener Daten an Dritte erfolgen.
- Sie können das Sperren Ihrer Daten verlangen (Einschränkung der Verarbeitung).
- Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Teilnahme jederzeit zu widerrufen. In diesem Fall können Sie entscheiden,
 - ob Sie lediglich nicht mehr in der Nachbeobachtung von der Stiftung IHF kontaktiert werden möchten (Ihre zuvor in der Klinik erhobenen Daten werden in diesem Fall weiterhin verarbeitet),
 - oder ob alle zu Ihrer Person gespeicherten Daten gelöscht werden sollen (in diesem Fall werden Sie nicht mehr kontaktiert und die bereits zu Ihrer Person gespeicherten Daten werden unverzüglich gelöscht).
- Schließlich müssen Ihnen auf Ihr Verlangen Ihre Daten in einem maschinenlesbaren Format zur Verfügung gestellt werden (Recht auf Datenübertragbarkeit).
- Sie haben jederzeit die Möglichkeit, sich bei einer Aufsichtsbehörde zu beschweren, falls Sie die Einhaltung des Datenschutzes im PLUG-Register verletzt sehen.
- Zuständige Datenschutzaufsichtsbehörden/Kontakt:
 - Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz (E-Mail [REDACTED])
 - _____

Für die Datenverarbeitung verantwortliche Person ist der Stiftungsvorstand der Stiftung IHF [REDACTED]. Ansprechpartner für Belange des Datenschutzes ist der betriebliche Datenschutzbeauftragte der Stiftung, den Sie über die E-Mail-Adresse [REDACTED] erreichen können.

Weitere Vorschriften zur Datenschutzverordnung DSGVO sind in dieser Studieninformation bereits vorhanden (Speicherdauer, Zwecke der Verarbeitung, Rechtsgrundlage der Verarbeitung).

Deutsches Plug-Register Einwilligungserklärung (Ausfertigung Zentrum)

bitte per Fax an [REDACTED]

Datenschutzrechtliche Einwilligung und Schweigepflichtentbindungserklärung

Hiermit willige ich ein, an dem deutschen Plug-Register teilzunehmen. Mit meiner Einwilligung zur Teilnahme an diesem Projekt genehmige ich die Aufzeichnung von Daten bezüglich meiner Erkrankung durch die Stiftung Institut für Herzinfarktforschung (Stiftung IHF) ([REDACTED]). Die pseudonymisierte³ (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen) Auswertung zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgt ebenfalls durch die Stiftung IHF. Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form,⁴ d. h. Daten können nicht meiner Person zugeordnet werden. Die Löschung der Daten erfolgt nach 10 Jahren

Mir ist bekannt, dass meine medizinischen Daten und Kontaktdaten von meinem behandelnden Arzt verschlüsselt via Interneteingabe auf einen Server der Stiftung IHF in Ludwigshafen übermittelt werden.

Ich willige ein, dass ich im Rahmen des Registers telefonisch oder postalisch zu meinem Gesundheitszustand befragt werde. Diese durch die Stiftung IHF durchgeführten Befragungen werden 30 Tage nach dem Eingriff sowie nach ein, drei und evtl. nach fünf Jahren stattfinden. Das Telefonat bzw. das Ausfüllen der Fragebögen wird ca. 15 Minuten dauern. Nach dem Abschluss der Befragungen werden meine Kontaktdaten gelöscht.

Ich willige ein, dass hierzu mein Name, mein Geburtsdatum sowie meine Anschrift und Telefonnummer an die Stiftung IHF übermittelt werden. Auf meine personenbezogenen Daten erhalten ausschließlich meine behandelnden Ärzte und die mit dem Anruf bzw. Anschreiben und der Dateneingabe beauftragten Personen der Stiftung IHF Zugriff.

Die personenbezogenen Daten unterliegen den Datenschutzgesetzen und werden somit vertraulich behandelt und gelangen nicht an die Öffentlichkeit. Im Falle einer eventuellen Überprüfung der dokumentierten Daten erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Stiftung IHF in meine beim Arzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Erhebung notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Falls eine Komplikation im Rahmen meiner Erkrankung auftritt, ermächtige ich die Stiftung IHF entsprechende Befunde bei meinem behandelnden Arzt anzufordern. Dazu entbinde ich den behandelnden Arzt von seiner Schweigepflicht. Hierfür wird der Stiftung IHF diese Einwilligungserklärung per FAX übermittelt

³Bundesdatenschutzgesetz § 3, (6a) Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

⁴Bundesdatenschutzgesetz § 3, (6) Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können.

- Ich bestätige, dass ich die Patienteninformation vollständig gelesen und verstanden habe. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, welche mir verständlich beantwortet wurden. Ich hatte ausreichend Zeit, mir eine Teilnahme in Ruhe zu überlegen
- Ich bin mir bewusst, dass ich die Zustimmung zur Speicherung und Verwendung meiner Daten jeder Zeit ändern bzw. zurückziehen kann und meine Daten gelöscht werden ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.
- Ich habe verstanden, dass die erhobenen Daten ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden
- Ich stimme der Verwendung meiner Daten in dem in der Patienteninformation beschriebenen Umfang zu und willige in die Teilnahme am deutschen Plug-Register ein
- **Ich habe ein Exemplar dieser Einwilligungserklärung und des Informationsblattes erhalten.**

Kontaktdaten des Patienten (ggfs. Patientenetikett):	
Name und Geburtsdatum:	_____
Straße und Hausnummer:	_____
PLZ/Ort:	_____
Telefon:	_____
Patienten-ID:	_____
CenterID :	_____

Patienten-Name: _____ **Datum, Unterschrift:**

Behandelnder Arzt: _____ **Datum, Unterschrift:**

Die Stiftung IHF als für die Durchführung des PLUG-Registers verantwortliche Institution informiert Sie außerdem über folgende Rechte, die Ihnen bei Teilnahme an dieser Studie – angesichts der seit 25.05.2018 geltenden EU-Datenschutzgrundverordnung zustehen

- Sie haben das Recht, bei der Stiftung IHF Auskunft zu den über Sie gespeicherten personenbezogenen Daten zu erhalten. Auf Wunsch erhalten Sie eine unentgeltliche Kopie.
- Diese Daten müssen - falls fehlerhaft - auf Ihr Verlangen hin berichtigt werden.
- Es wird keine Übermittlung personenbezogener Daten an Dritte erfolgen.
- Sie können das Sperren Ihrer Daten verlangen (Einschränkung der Verarbeitung).
- Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Teilnahme jederzeit zu widerrufen. In diesem Fall können Sie entscheiden,
 - ob Sie lediglich nicht mehr in der Nachbeobachtung von der Stiftung IHF kontaktiert werden möchten (Ihre zuvor in der Klinik erhobenen Daten werden in diesem Fall weiterhin verarbeitet),
 - oder ob alle zu Ihrer Person gespeicherten Daten gelöscht werden sollen (in diesem Fall werden Sie nicht mehr kontaktiert und die bereits zu Ihrer Person gespeicherten Daten werden unverzüglich gelöscht).
- Schließlich müssen Ihnen auf Ihr Verlangen Ihre Daten in einem maschinenlesbaren Format zur Verfügung gestellt werden (Recht auf Datenübertragbarkeit).
- Sie haben jederzeit die Möglichkeit, sich bei einer Aufsichtsbehörde zu beschweren, falls Sie die Einhaltung des Datenschutzes im PLUG-Register verletzt sehen.
- Zuständige Datenschutzaufsichtsbehörden/Kontakt:
 - Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz (E-Mail [REDACTED])
 - _____

Für die Datenverarbeitung verantwortliche Person ist der Stiftungsvorstand der Stiftung IHF

[REDACTED] Ansprechpartner für Belange des Datenschutzes ist der betriebliche Datenschutzbeauftragte der Stiftung, den Sie über die E-Mail-Adresse [REDACTED] erreichen können.

Weitere Vorschriften zur Datenschutzverordnung DSGVO sind in dieser Studieninformation bereits vorhanden (Speicherungsdauer, Zwecke der Verarbeitung, Rechtsgrundlage der Verarbeitung).

9. DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, [REDACTED] für die ausgezeichnete Betreuung, für all die Zeit und wertvollen Ratschläge, die zu dem Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei dem gesamten Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen, für all die Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung der Daten.

Ich bedanke mich auch bei meiner Familie, die mich während des Verfassens dieser Dissertation mit viel Mut unterstützt hat.

10. LEBENSLAUF

